SEPTEMBRE 2019

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

Louvain Médical

Corticoïdes et atrophie musculaire

Hopital de jour gériatrique

Damage Control Management

Fibrose pulmonaire familiale

Médecine interne et peau

Hypomagnésémie et IPP

Revue mensuelle - 2019 - volume 138

07

Tresiba® 200 units/mL solution for injection in prefilled pen. **Tresiba® 100 units/mL** solution for injection in cartridge. **Composition**: Tresiba 200 units/ml: One pre-filled pen contains 600 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 200 units insulin degludec (rDNA). Tresiba 100 units/ml: One cartridge contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form**: Clear, colourless, neutral solution. Tresiba 200 units/ml: Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®). Tresiba 100 units/ml: Solution for injection in cartridge (Penfill®). **Indications**: Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** Posology: This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths. For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: *Patients with type 2 diabetes mellitus:* The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. *Patients with type 1 diabetes mellitus:* Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. *Patients with type 2 diabetes mellitus:* For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). *Patients with type 1 diabetes mellitus:* For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. Special populations: *Elderly (≥65 years old):* Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. *Renal and hepatic impairment:* Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. *Paediatric population:* There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. Method of administration: Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 200 units/mL pre-filled pen delivers 2–160 units in steps of 2 units. Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge: Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. List of adverse reactions: Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. *Very common*: hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). *Common*: injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). *Uncommon:* lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipoatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. *Rare:* hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. Paediatric population: Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. Other special populations: Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Medicines and Health Products: www.fagg-afmps.be. **Way of delivery**: medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/013 (200 units/ml, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 units/ml, 5 Penfill). **Date of revision of the text:** 11/2018.

FlexTouch® U200 3 x 3ml € 63,85
Penfill® U100 5 x 3ml € 54,30

Tresiba®, FlexTouch®, Penfill®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademark owned by Novo Nordisk A/S, Denmark

1. Tresiba® (summary of product characteristics). **2.** Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. **3.** Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. *SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate hypo rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively).* **4.** Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. *DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.*

* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

BE19TSM00003 – 01 May 2019

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
F. SMETS
▶ Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, A. PASQUET,
G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPELLE, 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 de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
A. PASQUET ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ M. BAECK, O.S. DESCAMPS, C. HERMANS, Fr. HOUSSIAU, C. MINGUET, J. MORELLE, A. PASQUET, J.M. MALOTEAUX, F. SMETS

ÉDITION

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

Président du Conseil d'Administration
Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint
Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef
Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition
Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- **Papier + site Internet :** médecins 110 € ; pensionnés : 55 € ; étudiants et maccs: 55 € (TVAC)
- **site Internet +app' mobile Ios et Android :** 95 € (TVAC)

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

REGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ▶ Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63
E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

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

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

SEPTEMBRE 2019

RHUMATOLOGIE

L'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes : présentation clinique, mécanismes physiopathologiques et implications thérapeutiques
Pauline Montigny, Jean-Paul Thissen, Bernard Lauwerys, Frédéric Houssiau . . . 411

GÉRIATRIE

L'Hôpital de jour gériatrique : une interface ambulatoire au service des personnes âgées
Didier Schoevaerdts, Christophe Dumont, Pierre Hanotier, Alain Fournier, Dominique Piette, Carole Almpanis, Serge Biettlot, Françoise Detraux, Mélanie Sentrie, François-Xavier Sibille, Pascale Cornette 417

ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Damage Control Management : du concept chirurgical à une prise en charge multidisciplinaire pour des patients choisis
Jean-Paul Lechat 423

PNEUMOLOGIE

Fibroses pulmonaires familiales et téloméropathies
Thomas Planté-Bordeneuve, Xavier Poiré, Anne De Leener, Antoine Froidure 431

SOMMAIRE

SEPTEMBRE 2019

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Médecine interne et peau

Marine Beeckman, Deborah Debois, Didier Bessis, Marie Baeck 439

GASTRO-ENTÉROLOGIE

Cas clinique

Hypomagnésémie sévère induite par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons : à propos de 2 cas et revue de la littérature

Matveï Apraxine, Pierre Levecque†, Patrick Druez, Karin Dahan, Jean-François Cambier, Jean-Philippe Lengelé 446

5 x 3 ml € 168,36

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

Xultophy® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable. **Composition** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADNr) et 3,6 mg de liraglutide (ADNr) . Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. Solution isotonique, incolore et limpide. **Indications** : Xultophy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : *Posologie :* Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose en fonction de la glycémie à jeun. 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. Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour. L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires. En ajout aux antidiabétiques oraux : La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). Xultophy peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque Xultophy est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée. En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 : Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) . La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. En remplacement de l'insuline basale : Avant de commencer Xultophy, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Populations particulières : *Patients âgés (≥ 65 ans) :* Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. *Insuffisance rénale :* L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique* : Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle. En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. *Population pédiatrique :* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique. *Mode d'administration :* Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. 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. Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo préremplipdans une seringue. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Contre-indications** : hypersensibilité à l'une des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : *Résumé du profil de sécurité :* Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement 1 900 patients traités par Xultophy. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux. *Liste des effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3 : Très fréquent :* hypoglycémie. *Fréquent :* diminution de l'appétit, nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale, réactions au site d'injection, lipase augmentée, amylase augmentée. *Peu fréquent :* urticaire, hypersensibilité, déshydratation, éructations, flatulences, lithiase biliaire, cholécystite, rash, prurit, lipodystrophie acquise, fréquence cardiaque augmentée. *Fréquence indéterminée :* réaction anaphylactique, pancréatite (y compris pancréatite nécrosante), oedèmes périphériques. *Description de certains effets indésirables : Hypoglycémie :* L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. *Réactions allergiques :* Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %)) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. *Effets indésirables gastro-intestinaux :* Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrhées et des vomissements ont été rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrhées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportés jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy. *Réactions au site d'injection :* Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) ont été rapportées chez 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. *Lipodystrophie :* La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions. *Fréquence cardiaque augmentée :* Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'évènements cardiovasculaires avec le liraglutide (un composant de Xultophy). *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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.afmps.be. **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/14/947/003. **Date de mise à jour du texte** : 09/2018.

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

Références : 1. Xultophy® résumé des caractéristiques du produit. Septembre 2018. **2.** Lingvay I, Manghi F, Garcia-Hernández P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315(9):898-907.

* Etude de phase 3, multinationale et multicentrique de 26 semaines, randomisée, en 2 groupes parallèles, de conception «treat-to-target», effectuée dans 10 pays chez des sujets atteints de diabète de type 2 contrôlés de manière inadequate sous insuline glargine U100 (20 - 50 U) et metformine (≥ 1500 mg/dl) avec une HbA_{1c} comprise entre 7% et 10% et un indice de masse corporel de 40 ou moins. Randomisation 1 :1 insuline dégludec/liraglutide (n=278) ou insuline glargine (n=279) avec une titration 2 fois par semaines jusqu'a un objectif de glucose de 72 à 90 mg/dl. † vs insuline glargine U100 (U100 = 100 unités/mL). ‡ www.inami.be juillet 2019. AR GLP-1: Agoniste des Récepteurs du GLP-1.

BE19XUM00010 – July 2019

L'ATROPHIE MUSCULAIRE INDUITE PAR LES GLUCOCORTICOÏDES : PRÉSENTATION CLINIQUE, MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Pauline Montigny, Jean-Paul Thissen, Bernard Lauwerys, Frédéric Houssiau

Louvain Med 2019; 138 (7): 411-416

Les glucocorticoïdes (GC) sont utilisés dans tous les domaines de la médecine pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Leurs effets secondaires sont redoutés, notamment la myopathie cortisonique (MC). Celle-ci se caractérise par une atrophie musculaire s'installant de manière insidieuse, et joue un rôle pronostique important. La MC est liée au déséquilibre induit par les GC dans la balance entre synthèse et dégradation des protéines musculaires, en favorisant leur dégradation et inhibant leur synthèse. Nous proposons une revue des principaux mécanismes physiopathologiques de la MC, nous permettant d'élargir la discussion sur les potentielles cibles thérapeutiques telles que la myostatine, le récepteur de type IIB à l'activine, TRAF6 et REDD1. Enfin, des recommandations pratiques pour lutter contre la MC sont développées, dont l'exercice de résistance.

L'HÔPITAL DE JOUR GÉRIATRIQUE : UNE INTERFACE AMBULATOIRE AU SERVICE DES PERSONNES ÂGÉES

Didier Schoevaerdts, Christophe Dumont, Pierre Hanotier, Alain Fournier, Dominique Piette, Carole Almpanis, Serge Biettlot, Françoise Detraux, Mélanie Sentrie, François-Xavier Sibille, Pascale Cornette

Louvain Med 2019; 138 (7): 417-422

L'hôpital de jour gériatrique est une structure ambulatoire qui propose une prise en charge diagnostique et thérapeutique aux personnes âgées en tant qu'alternative aux hospitalisations classiques. Cet article a pour but de mieux faire connaître la structure aux cliniciens de terrain. Il en décrit l'historique dans le monde et en Belgique, y commente les résultats d'une méta-analyse et d'enquêtes nationales réalisées depuis 2007, date de parution du Programme de Soins pour le Patient Gériatrique. Comparés aux données publiées, les hôpitaux de jours gériatriques belges proposent une approche plutôt à orientation diagnostique alors que certains développent la revalidation. Ils offrent, à l'aide d'une équipe multidisciplinaire, une évaluation gériatrique globale des syndromes gériatriques (déclin fonctionnel, fragilité, chutes, troubles de la mémoire, malnutrition,…) en étroite collaboration avec la première ligne et le réseau de soins. L'évaluation gériatrique standardisée a prouvé des bénéfices significatifs lors d'une hospitalisation conventionnelle qui malheureusement comporte toutefois des risques (déclin fonctionnel, chutes, confusion aiguë, iatrogénie et infections nosocomiales). L'hôpital de jour gériatrique propose donc un accès à un plateau spécifique (examens techniques et avis spécialisés) associé à une évaluation gériatrique standardisée en vue d'élaborer un plan de soin en soutien au travail de première ligne tout en évitant une hospitalisation classique.

DAMAGE CONTROL MANAGEMENT : DU CONCEPT CHIRURGICAL À UNE PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE POUR DES PATIENTS CHOISIS

Jean-Paul Lechat

Louvain Med 2019; 138 (7): 423-430

Initialement spécifique pour le polytraumatisé grave, le concept de Damage Control (DC) s'est étendu à la médecine aiguë avec une apogée à la suite des attentats récents et mobilise une série d'acteurs de la chaine de soins. En pré hospitalier, le DC dans son exigence de contrôle précoce de l'hémorragie (pose d'un garrot et ceinture pelvienne), a modifié la trilogie ABC en C-ABC : "Control haemorrhage first", avant "Airway – Breathing – Circulation".

Aux urgences, durant la « golden hour », le team leader doit assumer quatre tâches : superviser le déroulement des gestes vitaux, initier le protocole de transfusion massive, limiter les examens complémentaires et prioriser les gestes chirurgicaux à planifier. Au QO, la réalisation d'interventions sommaires visant le contrôle de l'hémorragie et de la contamination microbienne, en tolérant des paramètres non normalisés, hormis la température contrôlée dès l'admission, doit être faite dans la deuxième heure : la rapidité de la chirurgie est LA priorité.

Aux soins intensifs, la restauration d'une homéostasie endéans les 36 heures doit permettre une intervention chirurgicale secondaire à visée anatomique et fonctionnelle. Parfois, plusieurs interventions intermédiaires seront nécessaires pour parfaitement contrôler l'hémorragie et l'infection avant de permettre la chirurgie définitive

FIBROSES PULMONAIRES FAMILIALES ET TÉLOMÉROPATHIES

Thomas Planté-Bordeneuve, Xavier Poiré, Anne De Leener, Antoine Froidure

Louvain Med 2019; 138 (7): 431-438

Les mutations germinales des gènes impliqués dans la biologie des télomères constituent la première cause identifiée de fibrose pulmonaire familiale. La perte de la fonction protectrice de ces structures entraine un arrêt de la réplication cellulaire et un épuisement de certaines sous-populations de cellules, menant au développement possible de fibroses pulmonaires ainsi que des pathologies hématologiques, hépatiques et cutanées. Au niveau pulmonaire, les téloméropathies se manifestent sous forme d'une fibrose précoce et rapidement progressive, menant à l'insuffisance respiratoire terminale. Lors du bilan initial, la présence d'une composante multi-systémique, d'un caractère familial ou d'un âge précoce au diagnostic sont les éléments caractéristiques d'une téloméropathie. La mesure de la longueur des télomères et la recherche de mutations germinales permettent de compléter la mise au point. La prise en charge de ces patients est rendue complexe par la nature rapidement progressive de l'atteinte pulmonaire, le risque majoré d'effets secondaires médicamenteux et l'efficacité limitée des traitements antifibrosants. Les Cliniques universitaires Saint-Luc ont mis au point un trajet de soin spécifique à cette pathologie, avec une collaboration entre les services de pneumologie, d'hématologie et de génétique afin d'offrir une prise en charge optimale.

MÉDECINE INTERNE ET PEAU

Marine Beeckman, Deborah Debois, Didier Bessis, Marie Baeck

Louvain Med 2019; 138 (7): 439-445

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 14 mai 2018, organisée sur le thème de la dermatologie et de la médecine interne. Pour l'occasion, le Professeur Didier Bessis, chef du service de Dermatologie du CHU Montpellier et spécialiste dans le domaine des maladies rares dermatologiques, nous a présenté quelques cas cliniques ainsi que quatre exemples de nouvelles entités cliniques en dermatologie.

HYPOMAGNÉSÉMIE SÉVÈRE INDUITE PAR LA PRISE D'UN INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS : À PROPOS DE 2 CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Matveï Apraxine, Pierre Levecque†, Patrick Druez, Karin Dahan,
Jean-François Cambier, Jean-Philippe Lengelé

Louvain Med 2019; 138 (7): 446-451

La prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, traitement incontournable de l'oesophagite par reflux et de l'ulcère gastroduodénal, peut se compliquer d'une hypomagnésémie, avec une hypoparathyroïdie fonctionnelle et une hypocalcémie. Les symptômes peuvent être mineurs (crampes) ou plus sévères (rhabdomyolyse, troubles du rythme cardiaque, épilepsie). Nous rapportons le cas de deux patients dont l'hypomagnésémie sévère s'est rapidement résolue à l'arrêt du médicament. Nous revoyons ici le mécanisme sous-jacent de cet effet secondaire, partiellement élucidé, et vraisemblablement lié à une diminution de l'absorption intestinale du magnésium dépendante du transporteur TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin type 6).

L'atrophie musculaire induite par les glucocorticoïdes : présentation clinique, mécanismes physiopathologiques et implications thérapeutiques

Pauline Montigny (1), Jean-Paul Thissen (2) , Bernard Lauwerys (3), Frédéric Houssiau (3)

Les glucocorticoïdes (GC) sont utilisés dans tous les domaines de la médecine pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Leurs effets secondaires sont redoutés, notamment la myopathie cortisonique (MC). Celle-ci se caractérise par une atrophie musculaire s'installant de manière insidieuse, et joue un rôle pronostique important. La MC est liée au déséquilibre induit par les GC dans la balance entre synthèse et dégradation des protéines musculaires, en favorisant leur dégradation et inhibant leur synthèse. Nous proposons une revue des principaux mécanismes physiopathologiques de la MC, nous permettant d'élargir la discussion sur les potentielles cibles thérapeutiques telles que la myostatine, le récepteur de type IIB à l'activine, TRAF6 et REDD1. Enfin, des recommandations pratiques pour lutter contre la MC sont développées, dont l'exercice de résistance.

Glucocorticoid-induced muscle atrophy: clinical presentation, physiopathological mechanisms, and therapeutic implications

Glucocorticoids (GC) are used in all medical areas because of their anti-inflammatory and immunosuppressive effects. Their undesirable effects are, however, much feared, in particular cortisone-induced myopathy (CD). This condition is characterized by insidious muscle atrophy, exhibiting an important prognostic role. CD is related to the GC-induced imbalance between muscle protein synthesis and degradation, promoting their degradation yet inhibiting their synthesis. We have herein undertaken a review focused on CD's main pathophysiological mechanisms, along with a discussion on potential targets, such as myostatin, activin receptor Type IIB, TRAF6, and REDD1. To end with, practical recommendations for the fight against CD have been developed, including resistance exercises.

KEY WORDS

Glucosteroids, muscle atrophy, protein, physiopathology

PRÉSENTATION CLINIQUE ET ENJEUX DE LA MYOPATHIE INDUITE PAR LES GLUCOCORTICOÏDES

Les indications des glucocorticoïdes (GC) sont multiples dans tous les domaines de la médecine en raison de leur puissance anti-inflammatoire et immunosuppressive et de leur rapidité d'action. Malgré des efforts importants pour réduire au maximum leur posologie, leurs effets secondaires restent redoutables, notamment la myopathie cortisonique.

Celle-ci se caractérise sur le plan clinique par une faiblesse musculaire indolore, débutant au niveau des muscles proximaux (ceinture pelvienne), de la fatigue et une atrophie musculaire. Les patients les plus à risque sont les personnes âgées, les patients oncologiques ou atteints de maladies respiratoires chroniques et les patients sédentaires. Son diagnostic est principalement clinique, les anomalies constatées sur le plan biologique, électromyographique et histologique restant aspécifiques.

La myopathie cortisonique s'installe de façon souvent insidieuse, et ses premiers signes peuvent déjà être observés deux à quatre semaines après l'instauration du traitement (1). D'autres signes d'imprégnation cortisonique peuvent être observés en parallèle, tels qu'une fragilité de la peau, une obésité androïde, ou un faciès lunaire et diriger le clinicien vers son diagnostic.

MOTS-CLÉS ▶ Glucocorticoïde, atrophie, muscle, protéine, physiopathologie

Il est important de la dépister, d'en comprendre les mécanismes et de la prendre en charge, car elle grève le pronostic fonctionnel et vital du patient. Les patients souffrant de myopathie cortico-induite présentent en effet un plus grand risque d'impotence fonctionnelle, de chute, d'ostéoporose, de séjours hospitaliers prolongés et de ré-admission précoce (2). Il a été démontré chez les patients souffrant de bronchite chronique obstructive que le risque de décès dans les 5 ans est 13 fois plus important en cas de réduction de force du quadriceps (3). Le coût de la sarcopénie est important: il était estimé à 18,5 milliards de dollars en 2000 aux Etats-Unis.

LE MAINTIEN DE LA MASSE MUSCULAIRE EN CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

Le maintien de la masse musculaire dépend d'un équilibre entre synthèse et dégradation de son contenu en protéines.

La synthèse des protéines débute par la transcription de gènes en ARN messagers, qui seront ensuite traduits en protéines par la fixation d'acides aminés sur les ARNs de transfert. Cette étape de traduction est contrôlée par différentes voies de transduction agissant in fine sur la formation du complexe initiateur de la traduction (4).

La dégradation des protéines en acides aminés est organisée par différents mécanismes complémentaires, dont le système ubiquitine-protéasome (UPS) et la voie de l'autophagie lysosomale. Une étape clef de l'UPS consiste en la fixation d'ubiquitines sur les protéines cibles à dégrader, permettant alors aux protéines d'entrer dans le complexe du protéasome, pour être dégradée en peptides. Le processus d'autophagie fait quant à lui intervenir des hydrolases d'origine lysosomale (5).

Cette balance entre synthèse et dégradation protéique est régulée par les nutriments (acides aminés), l'activité physique et certaines hormones. C'est le cas par exemple du facteur de croissance IGF-I (*Insulin like Growth Factor-I*) qui joue un rôle régulateur positif, ou de la Myostatine (Mstn), une hormone produite par le muscle, et qui exerce un effet régulateur négatif sur la masse musculaire.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MYOPATHIE INDUITE PAR LES GLUCOCORTICOÏDES

MÉCANISMES D'ACTION MOLÉCULAIRE DES GLUCOCORTICOÏDES

Schématiquement, on peut séparer les actions des GC en deux types distincts : les effets des transactivations et ceux de transrépressions.

Les effets transactivateurs sont responsables en grande majorité des effets métaboliques des GC, alors que les effets transrépresseurs sont d'avantage associés aux effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Dans les deux cas, les GC traversent la membrane cytoplasmique pour se fixer sur leurs récepteurs cytosoliques (GR), permettant la translocation du complexe GC-GR ainsi formé vers le noyau. Une fois dans le noyau, le complexe peut se fixer à différentes régions de l'ADN. En se fixant sur une région de l'ADN proche du promoteur appelée « GRE » (*Glucocorticoïd Responsive Elements*), le complexe GC-GR module la transcription de gènes cibles de manière positive, et on parlera alors de transactivation. Par contre, en se fixant sur les régions dites « nGRE » (*Negative Glucocorticoïd Responsive Elements*), le complexe régulera de manière négative les gènes cibles (transrépression). En réalité, ces mécanismes sont plus complexes, puisque l'association GR-GC peut également provoquer des effets transrépresseurs par une interaction directe, non pas avec l'ADN, mais avec des protéines telles que NFKB (6).

Ces éléments, d'aspect théorique, apportent des perspectives intéressantes en terme de développement pharmacologique, en laissant entrevoir une possible amélioration du profil de toxicité des GC (effets transactivteurs) sans en altérer les propriétés anti-inflammatoires (effets transrépresseurs) (7).

INFLUENCE DE LA COMPOSITION DU MUSCLE SUR SA RÉPONSE AUX GLUCOCORTICOÏDES

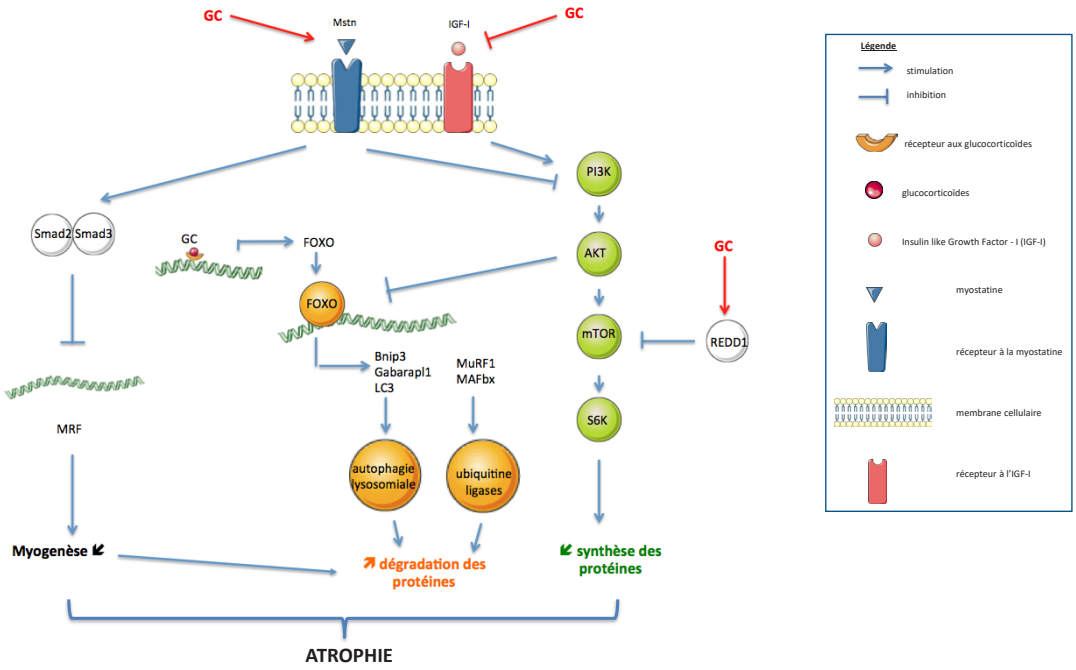
Les muscles sont composés de différents types de fibres, classées d'une part selon leur composition en chaînes lourdes de myosine (type I dites « slow twitch » et type II dites « fast twitch »), et selon leur propriétés métaboliques (oxydatives et/ou glycolytiques) d'autre part. L'atrophie musculaire liée aux GC exogènes dépend notamment de la composition du muscle en fibres, de la posologie et du type de GC utilisé. En effet, les muscles riches en fibres rapides, au sein desquelles le récepteur au GC est plus exprimé, seront plus affectés que ceux composés de fibres lentes (8). Enfin, les GC fluorés tels que la dexaméthasone et l'acétonide de triamcinolone induisent plus d'atrophie musculaire que les formes non fluorées (telles que la prednisolone).

Les GC affectent l'équilibre de la balance musculaire, en favorisant la dégradation et en inhibant la synthèse des protéines musculaires. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces effets ont été caractérisés principalement chez l'animal.

LES COMPOSANTS MAJEURS DE LA DÉGRADATION DES PROTÉINES

L'effet stimulant des GC sur la dégradation protéique musculaire est médié par l'activation des deux systèmes protéolytiques majeurs, le système ubiquitine-protéasome et l'autophagie lysosomale (9). En effet, les GC induisent l'expression du facteur de transcription FOXO, qui stimule l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'atrophie musculaire, ou atrogènes. Certains de ces gènes comme MuRF-1 (*Muscle Ring Finger 1*), MAFbx (*Muscle Atrophy F box*) ou TRAF6 (*TNF receptor associated factor 6*) encodent les ubiquitines-ligases (E3-ligases) catalysant l'ubiquitinisation des protéines, et induisant ainsi leur dégradation par le protéasome. D'autres comme Bnip3, LC3, Gabarapl1, cathepsine L, encodent des protéines impliquées dans l'autophagie lysosomiale. MuRF1 revêt un intérêt tout particulier dans la mesure où sa délétion chez la souris bloque la dégradation des chaînes lourdes de myosine (MHC), une protéine myofibrillaire majeure.

FIGURE 1. Mécanismes physiopathologiques de la myopathie induite par les glucocorticoïdes



Le maintien de la masse musculaire dépend d'une balance entre synthèse et dégradation protéique. La principale voie de la synthèse protéique, la voie PI3K/AKT/mTOR/S6K (phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/mammalian Target of Rapamycin/S6Kinase), est sous la dépendance du facteur de croissance IGF-I (Insulin like Growth Factor I). Le système ubiquitine-protéasome et l'autophagie lysosomiale sont deux des mécanismes impliqués dans la dégradation protéique, et sont sous le contrôle du facteur de transcription FOXO (Forkhead Box O). La myostatine (Mstn), une hormone produite par le muscle, joue le rôle de régulateur négatif de la masse musculaire. La Mstn est en effet responsable d'une inhibition de l'activation d'AKT et d'une inhibition de la différenciation des cellules musculaires. Les facteurs Smad2 et 3 forment un complexe migrant vers le noyau, où il sera responsable d'une régulation de la myogenèse. Les glucocorticoïdes (GC) provoquent un déséquilibre de cette balance entre synthèse et dégradation : ils favorisent d'une part la dégradation des protéines musculaires en stimulant le facteur de transcription FOXO et en stimulant la myostatine, et réduisent d'autre part la synthèse protéique par l'inhibition de l'IGF-1 et de la voie mTOR. REDD1 (Regulated in Development and DNA damage responses 1) est une protéine dont l'expression est induite au sein des tissus exposés aux GC. Son positionnement cardinal au carrefour entre les effets transactivateurs (responsables en grande partie des effets secondaires des GC) et les effets transrépresseurs (responsables des effets anti-inflammatoires) fait d'elle une cible thérapeutique potentielle.

LA VOIE PI3K/AKT/MTOR/S6K COMME PRINCIPAL COMPOSANT DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

L'effet inhibiteur des GC sur la synthèse protéique est quant à lui médié principalement par l'inhibition de la voie de signalisation intracellulaire PI3K/Akt/mTOR/S6K (phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin/S6kinase)(9). Cette inhibition résulte en grande partie de l'induction de REDD-1 (*regulated in development and DNA damage responses 1*), un puissant inhibiteur de la voie mTOR au niveau musculaire. En effet, l'inhibition de REDD-1 in vitro annule l'effet inhibiteur des GC sur la synthèse protéique musculaire (10).

INFLUENCE DE LA DYNAMIQUE MITOCHONDRIALE

La stimulation de la protéolyse et la perte de force causées par les GC sont également en partie secondaires à la dysfonction mitochondriale qu'ils induisent. En effet, l'homéostasie mitochondriale est maintenue par plusieurs mécanismes (fusion, fission, biogenèse, mitophagie), responsables du contrôle de qualité des mitochondries. Alors que l'induction de la fusion des mitochondries ou de la biogenèse mitochondriale exerce un effet anti-atrophique, l'induction de la fission cause une atrophie musculaire. Des travaux récents chez l'animal indiquent que les GC réduisent la fusion mais stimulent la fission tout en réduisant la masse et la respiration mitochondriales, ce qui contribue à l'atrophie musculaire. Le fait que l'amélioration de la fonction mitochondriale prévienne l'atrophie musculaire fait de la mitochondrie une nouvelle cible dans la prévention de l'atrophie secondaire aux GC.

RÔLE DES FACTEURS DE CROISSANCE

Les effets musculaires cataboliques des GC résultent notamment d'altérations de la production de deux facteurs de croissance musculaires, l'IGF-I et la Mstn. Alors que les GC induisent l'expression de la Mstn, un facteur catabolique, ils inhibent celle de l'IGF-I, un facteur anabolique. En outre, la surexpression d'IGF-I tout comme l'inhibition de la Mstn annulent l'effet atrophiant musculaire des GC chez l'animal. L'IGF-I induit une hypertrophie musculaire en activant la voie PI3K/Akt/mTOR/S6K et en inhibant la translocation nucléaire de FOXO (11). Le résultat net sur le métabolisme musculaire de l'inhibition d'IGF-I par les GC est donc catabolique. La Mstn induit une atrophie musculaire en activant les facteurs de transcription Smad2/3, ce qui inhibe l'activation d'Akt, d'où l'inhibition de mTOR et l'activation de FOXO. L'effet net sur le métabolisme musculaire de la stimulation de la Mstn par les GC est donc catabolique.

L'ENTRAINEMENT DE MUSCULATION CONTRE RÉSISTANCE COMME RECOURS THÉRAPEUTIQUE ACTUEL PRINCIPAL

L'entrainement de musculation est conseillé aux patients recevant une corticothérapie prescrite à une dose supérieure à l'équivalent de 10mg de Prednisone par jour et pour une durée supérieure à une semaine (12). En effet, la pratique d'exercices de musculation contre résistance permet aux patients transplantés cardiaques exposés aux GC de lutter contre l'atrophie musculaire et de préserver leur force musculaire.

La majoration de l'apport alimentaire en protéines en association à la pratique d'exercice physique semble avoir un effet additionnel favorable sur la masse musculaire, surtout pour les patients âgés. En effet, un phénomène de résistance anabolique est évoqué sur la base d'une moins bonne captation des acides aminés au niveau musculaire et intestinal, associée à une plus faible activation des protéines clefs de l'anabolisme et résultant en un taux de synthèse protéique plus faible. La conjonction de l'exercice à l'apport protéique (soit environ 160 g de viande rouge maigre) permettrait de contrebalancer en partie cette résistance anabolique observée dans la population âgée (13).

Sur le plan moléculaire, l'entrainement de musculation est responsable d'une part de la stimulation de l'expression de l'IGF-I (responsable à son tour d'une stimulation de la voie anabolique mTOR) et réduit d'autre part l'expression de la Mstn (réduisant ainsi son effet régulateur négatif sur la masse musculaire). L'ensemble de ces éléments pourrait expliquer l'effet protecteur de l'activité physique sur la masse musculaire. (14)

De manière intéressante, l'hypothèse selon laquelle les muscles ne subissent pas de manière identique les effets protéolytiques des GC a également été testée. Il a été démontré que si l'exercice de résistance permet de réduire l'atrophie au sein du muscle long fléchisseur de l'hallux, il n'en était pas de même au niveau du muscle tibial antérieur. En effet, la masse musculaire de ce dernier s'est trouvée réduite après exposition aux GC, et cela sans influence de la pratique d'un effort physique. Enfin, la masse du muscle soléaire, riche en fibres de type 1 « slow twitch », s'est révélée peu influencée par l'exposition aux GC. (15)

LES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

INHIBITION DE LA MYOSTATINE ET DU RÉCEPTEUR À L'ACTIVINE DE TYPE IIB

La Mstn est la cible de différentes interventions thérapeutiques dans le cadre des pathologies caractérisées par la nécessité commune de préserver la masse musculaire. Parmi les stratégies en cours d'évaluation, l'anticorps humanisé REGN1033 ciblant la Mstn a été testé dans une étude randomisée sur une cohorte de 253 patients sarcopéniques. Bien que démontrant un accroissement de la masse musculaire, les bénéfices en terme de force musculaire sont moins convaincants.

Un anticorps monoclonal, le bimagrumab (BYM338), ciblant le récepteur ActRIIB qui médie les effets atrophiants de la Mstn, bloque les effets atrophiant de la Mstn dans des myotubes humains. En effet, l'exposition de myotubes humains à la Mstn induit la phosphorylation de SMAD2/3 et une inactivation d'Akt responsables d'une atrophie des cellules musculaires. Ces effets sont entièrement neutralisés par cet anticorps (16). L'administration d'une version adaptée du BYM338 (fragment Fc murin) à des souris traitées par dexaméthasone préserve la masse musculaire, la force et la taille des fibres musculaires. Cet anticorps a été administré à 40 patients âgés de plus de 65 ans et atteints de sarcopénie dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée de phase II (17). A l'issue de 16 semaines, les patients traités par bimagrumab ont bénéficié d'une augmentation de leur masse musculaire (évaluée par absorptiométrie biphotonique) et de leur force, ainsi que d'une amélioration de leur mobilité (évaluée par un test de marche de six minutes et de leur vitesse de marche). Les effets indésirables étaient principalement de nature cutanée, gastro-intestinale et musculaire (douleur, raideur, inconfort).

INHIBITION DE TRAF6

L'inhibition de l'ubiquitine ligase TRAF6 a été étudiée *in vitro* et *in vivo* au sein de muscles exposés aux GC. Sun *et al.* ont mis en évidence une augmentation de TRAF6 et des autres ubiquitine ligases (MAFbx, MuRF1) au sein des myotubes en culture et des muscles in vivo exposés aux GC (18). Cette équipe a ensuite testé les effets de petits ARN interférents, capables de se lier spécifiquement à une séquence d'ARN messager, et d'empêcher l'expression d'un gène, par le clivage de cet ARN. Après exposition aux GC, l'expression des ARN messagers et des protéines TRAF6 et des autres ubiquitine ligases (MAFbx, MuRF1) était, comme attendu, réduite au sein de myotubes transfectés par des siRNA ciblant TRAF6 (TRAF6-SiRNA). De manière identique, chez la souris, l'injection de TRAF6-siRNA au sein du muscle tibial antérieur a permis d'atténuer l'atrophie musculaire induite par la dexaméthasone, de manière concomitante à une réduction de l'expression de TRAF6, de MuRF1 et de MAFBx. Ces résultats font de TRAF6 une cible thérapeutique potentielle supplémentaire.

INHIBITION DE REDD1

REDD1 est impliqué dans la réponse cellulaire aux stress, tels que l'hypoxie. En effet, REDD1 est à peine détectable en conditions basales, mais voit son expression induite dans les tissus exposés aux GC. Différentes études soulignent son positionnement cardinal au carrefour entre effets transactivateurs et transrépresseurs des GC (19). En effet, les profils d'expression génétique différentiels ont été étudiés sur des souris mutées pour REDD1 et des souris « wild type ». Il a été démontré de cette manière que l'expression par les GC des gènes transactivateurs était altérée dans l'épiderme des souris KO pour REDD1, en comparaison aux souris « wild type ». Cependant, la dérégulation des gènes impliqués dans la réponse anti-inflammatoire liée aux GC était similaire entre les souris KO pour REDD1 et les souris « wild- type ». On peut donc en conclure que la délétion de REDD1 altère la branche transactivatrice de la signalisation intra-cellulaire médiée par le récepteur aux GC, tout en préservant la branche transrépressive. Une étude menée par les mêmes auteurs révèle d'autre part une forte similarité entre les modifications transcriptomiques constatées au sein de l'épiderme exposé aux GC et celles constatées au sein du muscle traité par GC. On peut donc penser que les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'atrophie cutanée et à l'atrophie musculaire sont similaires et impliquent REDD1. L'ensemble de ces résultats soulignent l'intérêt d'une combinaison des GC à un inhibiteur de REDD1, qui devrait permettre le développement de traitements anti-inflammatoires stéroïdiens avec un meilleur profil de toxicité.

CONCLUSION

Une inhibition multimodale des différents régulateurs négatifs de la masse musculaire constitue un espoir important dans le développement d'un traitement ciblant l'atrophie musculaire induite par les GC. Cette perspective devrait permettre de limiter la perte de masse musculaire. Ces différents essais thérapeutiques ont aussi initié une réflexion plus large concernant la manière d'évaluer les effets sur la masse musculaire des molécules testées, afin de déterminer des critères d'évaluation mesurables, ce qui reste un challenge à l'heure actuelle.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La perte de force consécutive aux corticostéroïdes s'installe plus rapidement que l'atrophie visible cliniquement. Il est donc important d'y songer dès l'instauration du traitement afin de conseiller au patient la pratique d'exercices, durant environ 20 à 30 minutes deux à trois fois par semaine. Il est recommandé d'initier chaque séance d'exercice par un bref échauffement (5 minutes de marche), et de poursuivre par une dizaine d'exercices comportant environ 8 répétitions, et sollicitant les différents groupes musculaires (avec l'aide d'appareils de musculation). La collaboration avec un kinésithérapeute et un médecin revalidateur peut guider le patient dans cette démarche.

Un contrôle rapide de la maladie sous-jacente justifiant le traitement corticoïdes est bien entendu recommandé, avec éventuellement le recours à un autre traitement immunosuppresseur. En effet, un traitement de fond permet d'épargner les GC prescrits, et permettra également la poursuite d'une activité quotidienne simple au moyen d'un meilleur contrôle de l'affection initiale.

Les GC ne possèdent pas tous la même puissance anti-inflammatoire et les risques d'atrophie sont plus élevés avec les dérivés fluorés (tels que la dexaméthasone) en comparaison aux dérivés non fluorés. Il est conseillé d'adapter sa prescription en fonction de ces paramètres.

RÉFÉRENCES

1. Pereira RMR *et al*., Joint Bone Spine 2011; 78: 41.
2. Boutin RD. *et al*. AJR 2015 ; 205 : 255.
3. Bachasson D. *et al.* Revue des maladies respiratoires 2014; 31: 765.
4. Frost RA *et al*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 292 :501
5. Mizushima N. *et al.* Cell.2011; 147 : 728.
6. Dejean C. *et al.* La revue de médecine interne 2013 ; 5, 264.
7. Schäcke H. *et al.* PNAS 2001 ; 101, 227.
8. Bodine C. *et al.* Advances in Experimental Medicine and Biology 2015; 872.
9. Schakman O. *et al.* Journal of Endocrinology 2008; 197 : 1.
10. Britto F.A. *et al*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014; 307: 983.
11. Li B.G. *et al.* International Journal of Biochemistry and Cell Biology 2005; 37: 2207.
12. Pasiakos *et al.* International Union of Biochemistry and Molecular Biology 2014; 66 : 478.
13. Burd N.A *et al.* Exerc. Sport Sci. Rev 2013 ;41 : 169.
14. Ruas J.L *et al.* Cell 2012 ; 151 : 1319.
15. Krug A.L *et al.* Muscle & nerve 2016 ; 779.
16. Lach-Trifilieff E. *et al.* Molecular and cellular biology 2014;34 :4.
17. Rooks D. *et al.* J Am Geriatr Soc 2017 ; 65 : 1998.
18. Sun H. *et al*. Int. J. Mol. Sci 2014, 15 ; 11126.
19. Baida G. *et al.* EMBO 2015 ;7 :1.

AFFILIATIONS

1. CHU UCL Namur - Site Godinne - Site Sainte Elisabeth, B-5530 Yvoir, service de Rhumatologie

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

2. Service d'Endocrino-diabétologie
3. Service de Rhumatologie

CORRESPONDANCE

Dr. PAULINE MONTIGNY

CHU UCL Namur- Site Godinne - Site Sainte Elisabeth
Service de Rhumatologie
Avenue Dr G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir

L'Hôpital de jour gériatrique : une interface ambulatoire au service des personnes âgées

Didier Schoevaerdts(1), Christophe Dumont(2), Pierre Hanotier(3), Alain Fournier(4), Dominique Piette(5), Carole Almpanis(6), Serge Biettlot(1), Françoise Detraux(1), Mélanie Sentrie(1), François-Xavier Sibille(1), Pascale Cornette(7)

Geriatric Day Hospital : an ambulatory interface for elderly people

The Geriatric Day Hospital is an ambulatory structure where a diagnostic and therapeutic approach is offered to old frail adults. This is a good therapeutic option, considered to be an alternative to a conventional hospital stay. This article was aimed to describe Belgian geriatric day hospitals based on existing medical literature. It also reports on the history of these geriatric day hospitals, both in Belgium and worldwide. This article has also presented and commented the results, along with comments, pertaining to a meta-analysis and national surveys published since 2007. Compared to published studies, Belgian Geriatric Day Hospitals are more oriented to diagnosis rather than rehabilitation, which is less developed. Day hospitals represent a good opportunity for a comprehensive geriatric assessment performed by an interdisciplinary team and designed to assess geriatric syndromes reflected by functional decline, frailty, falls, memory complaints, poor nutrition, etc. They are considered to constitute a good link between hospitals, general practitioners, and the healthcare network.

KEY WORDS

Geriatric Day Hospital, Elderly, Ambulatory care

L'hôpital de jour gériatrique est une structure ambulatoire qui propose une prise en charge diagnostique et thérapeutique aux personnes âgées en tant qu'alternative aux hospitalisations classiques. Cet article a pour but de mieux faire connaître la structure aux cliniciens de terrain. Il en décrit l'historique dans le monde et en Belgique, y commente les résultats d'une méta-analyse et d'enquêtes nationales réalisées depuis 2007, date de parution du Programme de Soins pour le Patient Gériatrique. Comparés aux données publiées, les hôpitaux de jours gériatriques belges proposent une approche plutôt à orientation diagnostique alors que certains développent la revalidation. Ils offrent, à l'aide d'une équipe multidisciplinaire, une évaluation gériatrique globale des syndromes gériatriques (déclin fonctionnel, fragilité, chutes, troubles de la mémoire, malnutrition,…) en étroite collaboration avec la première ligne et le réseau de soins. L'évaluation gériatrique standardisée a prouvé des bénéfices significatifs lors d'une hospitalisation conventionnelle qui malheureusement comporte toutefois des risques (déclin fonctionnel, chutes, confusion aiguë, iatrogénie et infections nosocomiales). L'hôpital de jour gériatrique propose donc un accès à un plateau spécifique (examens techniques et avis spécialisés) associé à une évaluation gériatrique standardisée en vue d'élaborer un plan de soin en soutien au travail de première ligne tout en évitant une hospitalisation classique.

What is already known about the topic?

Comprehensive Geriatric Assessment is an evidence-based process with proven benefits in geriatric evaluation and management.
However, hospital stays are associated with an increased risk of adverse outcomes, such as functional decline, falls, delirium, iatrogenic events, or nosocomial infections.

What does this article bring up for us?

The potential benefits of a geriatric day hospital, as follows:
1) Access to technical examinations or specialists as an alternative to conventional hospitalization;
2) Comprehensive geriatric assessment aimed to implement a coordinated care programm;
3) Good support for primary care physicians and healthcare network.

MOTS-CLÉS ▶ Hôpital de jour gériatrique, personnes âgées, soins ambulatoires

INTRODUCTION

Dans un contexte où l'efficience est devenue un enjeu important du système des soins de santé et où qualité des soins doit s'allier à performance, de nouveaux modèles de prise en charge sont nécessaires. Si le processus de prise en charge gériatrique qui combine l'évaluation gériatrique standardisée et l'approche multidisciplinaire a bien démontré ses bénéfices dans les unités d'hospitalisations classiques de gériatrie à travers différentes méta-analyses, d'autres formes de soins doivent être proposées aux patients âgés fragiles (1,2). En effet, l'hospitalisation conventionnelle peut être associée à un risque accru d'affections iatrogènes et l'apparition de syndromes gériatriques comme le déclin fonctionnel, les états confusionnels, les chutes, la dépression et les infections nosocomiales. L'hôpital de jour gériatrique (HJG) offre la possibilité au patient âgé de bénéficier d'une approche multidisciplinaire ambulatoire tout en permettant également l'accès à un plateau technique spécialisé. L'objectif de cet article est de mieux faire connaître au praticien de première ligne cette structure en tant qu'alternative à l'hospitalisation classique et de résumer une quinzaine d'années d'expérience éclairée des données de la littérature.

HISTOIRE ET DÉFINITION

C'est en Angleterre, une vingtaine d'années après les premières expériences en gériatrie initiées par Marjorie Warren au West Middlesex County Hospital à Isleworth, que sont nés les premiers HJG dans le courant des années cinquante (3). Ces unités, au départ à vocation d'accueil de patients à problèmes plutôt psycho-gériatriques, proposaient un programme de revalidation ambulatoire aux malades. Elles se sont développées tout au long des années 1970-1980 sous forme de services centrés sur la revalidation « revalidation day clinics ». Une enquête du *Royal College of Physicians* parue en 1994 montrait que deux tiers des HJG en Angleterre proposaient des programmes de revalidation ou de maintien et un tiers avaient une activité plutôt occupationnelle (4). En Belgique, alors que les normes des lits d'index G sont fixées depuis 1984, il fallut attendre le 29 janvier 2007 pour que paraisse l'Arrêté Royal qui définit le Programme de Soins pour le Patient Gériatrique, deux années après la reconnaissance de la gériatrie comme spécialité médicale (5). Cet Arrêté définit les différents axes de l'offre de soins en gériatrie à développer dans tous les hôpitaux belges. Il développe l'unité d'hospitalisation conventionnelle, l'hôpital de jour gériatrique, la consultation de gériatrie, la liaison interne et la liaison externe. Alors que quelques expériences d'HJG existaient déjà de manière sporadique depuis le début des années 1990, après une phase financée sous forme de projet pilote durant 2 ans (2006-2007), de nombreux hôpitaux ont emboité le pas et ont développé des HJG depuis 2008 (6).

L'HJG se définit comme "une unité qui propose une évaluation gériatrique globale, des programmes de revalidation et des soins spécialisés, de manière ambulatoire, à l'aide d'une approche multi- et interdisciplinaire". Il constitue ainsi une interface innovante entre le domicile et l'hôpital dans le but de promouvoir l'autonomie et le maintien à domicile des personnes âgées de plus de 75 ans (7). Il travaille en étroite collaboration avec le réseau de soins, en particulier la médecine de première ligne qui adresse les patients. Il propose également un support intéressant aux structures de soins de type maison de repos (MR) ou maisons de repos et de soins (MRS). En effet, il permet d'aider le médecin de famille à évaluer une situation complexe tout en donnant la possibilité de réaliser une série d'examens complémentaires dirigés (« one-stop shop approach » des anglo-saxons) (8). L'équipe multidisciplinaire aide aussi à résoudre des situations de crises subaigües et permet d'éviter des séjours hospitaliers voire de raccourcir le cas échéant les futurs séjours en les préparant mieux.

L'offre de soins principale est de proposer une évaluation gériatrique globale (« Comprehensive Geriatric Assessment» des anglo-saxons) c'est à dire multidimensionnelle qui permet de déterminer les problèmes médicaux, fonctionnels, psychosociaux et environnementaux ainsi que les ressources disponibles des personnes âgées dans le but de planifier un plan de soins et de suivi. Les domaines évalués incluent au minimum les problèmes physiques (comorbidités), l'autonomie ou l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne, les fonctions cognitives, les aptitudes motrices et le risque de chute, l'état nutritionnel, les organes des sens, l'humeur et l'anxiété, les problèmes de continence, la douleur, la médication et les facteurs contextuels dont la santé de l'aidant proche. La structure repose sur une équipe multidisciplinaire et une organisation architecturale qui permet à la personne âgée de pouvoir se sentir accueillie de manière personnalisée tout en lui offrant un confort et un accueil adapté. L'équipe multidisciplinaire inclut en général médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, logopèdes, psychologues, neuropsychologues, diététiciens et assistants sociaux. En Belgique, selon les choix propres à chaque institution, la composition de l'équipe multidisciplinaire peut varier fortement et évoluera dans les années à venir suite au passage d'un financement forfaitaire à un système basé sur le niveau d'activité depuis 2014 dont les effets se font ressentir après trois ans. En effet, certains hôpitaux, selon le niveau d'activité atteint trois ans auparavant pourraient rencontrer des difficultés à financer l'équipe multidisciplinaire, d'autant que le financement des infrastructures a également disparu.

L'hôpital de jour gériatrique travaille en synergie avec l'ensemble du réseau en multipliant les moyens de communication à travers des contacts téléphoniques, des courriers et des rencontres. Il est aussi une plateforme d'informations facilitant le lien avec le reste du réseau. Le médecin traitant joue un rôle important en centralisant, analysant et coordonnant les diverses informations du patient. Il contacte l'équipe avant l'admission pour pouvoir fixer les objectifs de la prise en charge en concertation avec le gériatre, transmet les informations, réévalue la situation et intègre les différents résultats de l'évaluation pour

faciliter son implémentation dans le lieu de vie du patient. Les situations les plus souvent évoquées par le médecin généraliste avant une admission sont par exemple : « Je suis devant une situation médicale complexe et je souhaite un avis externe » ; « Je vois mon patient décliner et n'en comprends pas la raison » ; « Mon patient doit avoir plusieurs examens mais comment coordonner cela et l'aider lors de son accueil à l'hôpital ? » ; « Je veux un autre avis et le patient refuse une hospitalisation » ; « Je voudrais éviter une hospitalisation » ; « Mon patient chute, a des troubles du comportement ou perd la mémoire et je souhaiterais une évaluation globale de sa situation » ; « Mon patient doit être opéré ou avoir un traitement anti-cancéreux, peut-on l'évaluer avant ?».

EXPÉRIENCE EN BELGIQUE

Dès 2006, une série d'hôpitaux Belges ont participé à une phase financée par le SPF (Service Publique Fédéral) sous forme de projet pilote (48 HJG inclus). Cette phase fut étendue ensuite dès 2007 à 15 autres HJG. En 2008, les résultats d'une collecte prospective de données d'activités ont été publiés à partir d'un large échantillon d'HJG (53 sur 63) incluant 3509 patients dans l'ensemble de la Belgique (6). A ce moment, plus de deux tiers des HJG avaient été créés au moment du démarrage de la phase pilote et seulement 19% d'entre eux signalaient une existence de plus de 5 ans. La demande d'admission émanait du médecin traitant dans plus de 90% des cas. Dans la grande majorité des situations, la demande était planifiée. Le délai médian de réponse à la demande (délai entre la prise de rendez-vous et la consultation) était d'environ 10 jours. Une consultation préparatoire au séjour en HJG était parfois réalisée (dans 13% des cas). L'âge médian de la population qui fréquentait l'HJG était de 80 ans. Trois quart des patients référés provenaient du domicile et un quart de structures d'accueil de type MR ou MRS. Une enquête nationale réalisée en 2007 auprès de 53 hôpitaux de jours gériatriques a montré qu'en Belgique, la majorité des structures avaient un rôle diagnostique (84%) plutôt que thérapeutique (17%) ou de revalidation (6%) (6). Cette activité diagnostique se centrait majoritairement sur l'évaluation de grands syndromes gériatriques dont les troubles cognitifs, les troubles du comportement, les troubles de la marche et chutes, le déclin fonctionnel, la malnutrition, la dépression, … Au fil des années et selon la spécificité de chaque site hospitalier, de nombreux hôpitaux de jours se sont différenciés et ont développé des collaborations avec les autres spécialités de l'hôpital (par exemple la clinique de la mémoire).

Sur base d'un rapport du KCE publié en 2008 qui propose différentes pistes de financement de la structure, un système qui combine un financement forfaitaire et un système à l'acte a été instauré en 2014 (forfait annuel octroyé sur base du niveau d'activité pour financer le personnel associé à de nouveaux codes d'honoraires médicaux dont l'un pour l'évaluation gériatrique globale) (9). Depuis, aucune nouvelle évaluation n'a été publiée dans notre pays. Sous réserve de données objectives, l'activité offerte au sein de chaque HJG est probablement diverse tenant compte de la spécificité de chaque site hospitalier.

REVUE DE LITTÉRATURE

Différentes dénominations ont été utilisées dans la littérature anglo-saxonne tel que « geriatric day hospital, day hospital for the elderly, outpatient geriatric evaluation unit or service, outpatient clinics, outpatient assessment service, ambulatory care unit, day care unit, postdischarge geriatric assessment unit,… ». Elles désignent des réalités parfois très différentes. Une recherche dans la base de donnée PubMed réalisée entre 1954 et 2017 montre que seulement un peu plus d'une centaine d'articles incluent le mot « geriatric day hospital » dans leur titre. On y trouve essentiellement des articles narratifs qui présentent les expériences des structures, le type d'activité, le rôle des professionnels et l'émergence de cliniques monothématiques (cliniques des chutes, mémoire, insuffisance cardiaque, …). Des études observationnelles décrivent l'évolution des patients et ceux qui semblent mieux profiter des programmes de revalidation offerts (10,11). Des études qualitatives évaluent la performance de certains outils diagnostiques ou d'échelles de dépistage, la satisfaction des médecins référents ou des indices de qualité de prise en charge (12,13). Il existe également deux revues systématiques dont l'une dans la Cochrane Library (14,15). En 2000, une revue Cochrane publiée par Forster *et al.* intitulée « Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care » incluait une douzaine d'études randomisées contrôlées menées surtout en Angleterre et aux Etats-Unis afin d'évaluer l'efficacité de l'HJG en tant que programme de revalidation et les comparait à d'autres formes d'approches (voir ci-dessous) (14). Les données probantes qui tentent de montrer les bénéfices de l'HJG sont complexes d'interprétation. La méta-analyse de Forster parue en 2008 incluait 13 études soit 3007 patients (15). Elle a comparé l'HJG à trois autres approches : d'autres programmes de soins avec spécificité gériatrique, la revalidation à domicile et des programmes de soins usuels sans spécificité gériatrique. Au total, les résultats montrent que l'HJG réduit la mortalité, le taux d'institutionnalisation et le risque de déclin fonctionnel si on le compare aux alternatives de soins qui n'incluent pas de spécificité gériatrique. Toutefois, ces résultats ne sont pas retrouvés en comparaison aux soins à domicile et aux alternatives qui incluent également une approche gériatrique. On observe une tendance à la réduction des hospitalisations classiques et à l'institutionnalisation. Signalons que les études inclues dans cette revue ont été publiées majoritairement entre 1960 et la fin des années 1990. Elles diffèrent fortement tant par le design utilisé, les populations exposées, le type d'interventions et mesures proposées, que des systèmes de soins qui encadrent ces projets. Cette grande hétérogénéité rend les comparaisons hasardeuses. L'analyse de la littérature montre que, avec les limites explicitées, c'est surtout l'objectif de revalidation qui est évalué dans ces essais mais qu'il est encore nécessaire d'explorer les bénéfices obtenus en terme de

fonction diagnostique et d'alternative à l'hospitalisation en incluant dans les critères de jugement la préférence des patients, l'évolution cognitive, la qualité de la prescription médicamenteuse, l'évolution des aidants, …autant d'objectifs non évalués actuellement. Il est indispensable qu'une évaluation soit dirigée dans le contexte spécifique belge (16-17). En optimisant l'évaluation, l'expertise retenue conduira à une meilleure efficience.

RAPPORT DE 10 ANS D'EXPERIENCE

Depuis le démarrage de la phase pilote en 2006, l'activité de la plupart des HJG n'a fait que croître. La structure tend à être mieux connue même si un travail d'information est encore nécessaire. La reconnaissance de l'expertise proposée en gériatrie, la diffusion progressive de la culture gériatrique dans l'hôpital grâce à l'action de formation des équipes de liaison interne, la meilleure formation en gériatrie des différents acteurs tendent à faire évoluer progressivement le profil des patients admis. Certains hôpitaux observent une tendance à devoir gérer des situations de plus en plus complexes. Pour mieux y répondre, de nombreux HJG ont tissé des liens plus nombreux avec des trajets de soins existants au sein des hôpitaux. La coordination de la structure devient de plus en plus complexe en essayant de combiner une approche la plus globale possible tout en évitant au patient de se déplacer à plusieurs reprises. Bien souvent, avec le soutien des directions hospitalières encouragées par les exigences de l'AR de 2007 entretemps revu en 2014, les structures ont évolué sur le plan architectural et dans le type d'offre de soins proposée. Progressivement, les équipes se sont professionnalisées en mettant en place des indicateurs d'activité, en réfléchissant à l'organisation de l'approche interdisciplinaire, en diversifiant les outils de dépistage et d'évaluation approfondie proposés. Ceux-ci ont été autrefois définis par la Société Belge de Gériatrie et de Gérontologie dans *le Belgian Geriatric Minimal Screening Tool* (BGMST) (18). Une analyse à propos de l'usage d'un outil commun d'évaluation gériatrique a été réalisée et beaucoup se préparent à utiliser l'outil Bel-RAÏ (https://www.belrai.org/fr) afin de faciliter la communication entre les différents acteurs (19). Pour beaucoup, le manque de disponibilité des médecins gériatres et le passage à un nouveau type de financement sont des freins à répondre aux demandes croissantes. De manière concomitante, les équipes ont dû se réorganiser en tentant d'améliorer leur efficience. Par exemple, une adaptation du trajet de soins des patients visant à améliorer la fluidité de sa prise en charge et une optimalisation des ressources en personnel soignant ont été réalisées.

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Après plus de 10 ans d'expérience en moyenne, l'hôpital de jour gériatrique s'est inscrit dans l'offre de soins en gériatrie. Il en constitue un des maillons essentiel mettant l'évaluation par une équipe pluridisciplinaire spécialisée au service de la personne âgée, en interaction permanente avec le médecin de famille, les médecins spécialistes, les services de soins et de coordinations à domicile, les structures d'hébergements et les acteurs médico-sociaux. Si les activités développées sont essentiellement diagnostiques aujourd'hui, de nombreux hôpitaux de jours développent aussi des soins plus spécialisés sous forme de cliniques thématiques comme l'approche des troubles de la déglutition, de l'incontinence, des plaies, … tout en préservant l'approche holistique. Cette offre ambulatoire s'inscrit aussi dans l'évolution de l'offre de soins médicale belge notamment en ce qui concerne les maladies chroniques, le maintien et l'aide à l'autonomie, la consolidation de l'interface du travail en réseau. Une des perspectives importantes qui devra être développée en adéquation avec la prise en charge à domicile par le médecin de famille est l'aspect préventif. Encore aujourd'hui, la personne âgée arrive parfois tard dans l'évolution d'un des syndromes gériatriques. Cela ne permet pas aux interventions gériatriques proposées dans le plan de soins d'être efficace en termes de correction des problèmes. Elles sont alors plus axées sur des soins supportifs, voire palliatifs. Or, déterminer les facteurs de risque de déclin avec une approche plus préventive alors que le patient est encore robuste permettrait de limiter voire de raccourcir significativement la période de dépendance et dès lors d'améliorer le devenir et la qualité de vie de la personne. Un énorme travail est à accomplir dans ce domaine en gériatrie et l'hôpital de jour gériatrique est un lieu approprié pour effectuer de la prévention, toujours en collaboration étroite avec la médecine de famille. Des outils de dépistages simples et rapides sont développés en première ligne en vue de permettre une identification plus précoce des facteurs de risques de déclin fonctionnel. Ces évolutions futures s'inscrivent aussi dans le contexte d'une meilleure autonomie décisionnelle du patient. Cette mutation médicale fait de l'hôpital de jour gériatrique un outil avec un bel avenir qui répond aujourd'hui et répondra aussi demain à une demande croissante des personnes âgées elles-mêmes et des soignants.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. Pensez à l'hôpital de jour gériatrique comme alternative à l'hospitalisation
2. L'évaluation gériatrique standardisée permet d'améliorer les résultats cliniques et d'élaborer un plan de soin pour une personne âgée fragile
3. L'hôpital de jour gériatrique permet d'évaluer les grands syndromes gériatriques en externe (perte d'autonomie, fragilité, troubles de mémoire, chutes, incontinence, malnutrition, …)

RÉFÉRENCES

1. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. Lancet. 1993; 342: 1032-6.
2. Baztán JJ, Suárez-García FM, López-Arrieta J, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness of acute geriatric units on functional decline, living at home, and case fatality among older patients admitted to hospital for acute medical disorders: meta-analysis. BMJ. 2009; 338: doi: 10.1136/bmj.b50.
3. Grimley Evans J. Geriatric medicine: a brief history. BMJ. 1997; 315: 1075
4. Parker SG, Du X, Bardsley MJ, Goodfellow J, Cooper RG, Cleary R *et al.* Measuring outcomes in care of the elderly. J R Coll Physicians Lond. 1994; 28 (5): 428-33.
5. Arrêté royal fixant, d'une part, les normes auxquelles le programme de soins pour le patient gériatrique doit répondre pour être agréé et, d'autre part, des normes complémentaires spéciales pour l'agrément d'hôpitaux et de services hospitaliers. 29 Janvier 2007. http://www.ejustice.just.fgov.be
6. Van den Noortgate N, Petermans J, Velghe A, Gillain D. Rapport Evaluation du projet pilote "hôpitaux de jour gériatriques », Juillet 2008 : https://biblio.ugent.be/publication/921705/file/921714.pdf
7. J C Brocklehurst. Role of day hospital care. Br Med J. 1973 Oct 27; 4(5886): 223–225.
8. Black DA. The geriatric day hospital. Age and Ageing. 2005; 34: 427–429.
9. Gillain D, Velghe A, Boman X, Fecher F, Gillet P, Kolh P *et al.* Rapport KCE VOL 99B : Financement de l'hôpital de jour gériatrique : https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/d20081027391.pdf
10. Manckoundia P, Gerbault N, Mourey F, d'Athis P, Nourdin C, Monin MP *et al.* Multidisciplinary management in geriatric day-hospital is beneficial for elderly fallers: a prospective study of 28 cases. Arch Gerontol Geriatr. 2007; 44(1):61-70.
11. Luk JK, Chan CF. Rehabilitation outcomes of older patients at 6 months follow-up after discharged from a geriatric day hospital (GDH). Arch Gerontol Geriatr. 2011 May-Jun;52(3):327-30
12. Pereira SR, Chiu W, Turner A, Chevalier S, Joseph L, Huang AR *et al.* How can we improve targeting of frail elderly patients to a geriatric day-hospital rehabilitation program? BMC Geriatr. 2010;10:82. doi: 10.1186/1471-2318-10-82.
13. Hershkovitz A, Gottlieb D, Beloosesky Y, Brill S. Assessing the potential for functional improvement of stroke patients attending a geriatric day hospital. Arch Gerontol Geriatr. 2006;43(2):243-8.
14. Forster A, Young J, Langhorne P. Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD001730.
15. Forster A, Young J, Lambley R, Langhorne P. Medical day hospital care for the elderly versus alternative forms of care. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD001730. doi: 10.1002/14651858.CD001730.pub2.
16. Irvine L, Conroy SP, Sach T, Gladman JR, Harwood RH, Kendrick D *et al.* Cost-effectiveness of a day hospital falls prevention programme for screened community-dwelling older people at high risk of falls. Age Ageing. 2010; 39(6): 710-6.
17. Tousignant M, Hébert R, Desrosiers J, Hollander MJ. Economic evaluation of a geriatric day hospital: cost-benefit analysis based on functional autonomy changes. Age Ageing. 2003; 32(1):53-9.
18. Pepersack T. for the College of Geriatrics. Belgian Minimum Geriatric Screening Tools for Comprehensive Geriatric Assessment. Website: http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/college_van_geneesheren_voor_de_dienst_geriatrie-fr/958363_fr.pdf
19. E. Devriendt , N. Wellens, L. Vesentini, L. Van Eenoo, A. Declercq, P. Moons *et al.* BelRAI software for standardized data exchange between geriatric health care organizations. European Geriatric Medicine. 2012; 3: 71.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt en lien avec l'article.

AFFILIATIONS

1. CHU UCL Namur site Godinne, Avenue Dr G. Thérasse 1, 5530 Yvoir
2. Grand Hôpital de Charleroi, Site Sainte-Thérèse, Rue Trieu Kaisin 134, 6061 Charleroi
3. Hôpital de Jolimont, Rue Ferrer 159, 7100 La Louvière
4. Cliniques de l'Europe site Saint-Michel, Rue de Linthout 150, 1040 Etterbeek
5. Centre Hospitalier Régional de Namur, Avenue Albert Ier 185, 5000 Namur
6. CHU Ambroise Paré, Boulevard Kennedy 2, 7000 Mons
7. Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Woluwe Saint-Lambert

CORRESPONDANCE

Dr. DIDIER SCHOEVAERDTS

CHU UCL Namur site Godinne
Avenue Dr G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir
Tél portable: +32/478 33 14 02
E-mail : didier.schoevaerdts@uclouvain.be

DR. GABRIELLE
CREMER CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40
www.cremerconsulting.com

CREMERCONSULTINGSARL

Damage Control Management
Du concept chirurgical à une prise en charge multidisciplinaire pour des patients choisis

Jean-Paul Lechat

Damage Control Management
From the surgical concept to multidisciplinary care for selected patients

Initially considered specific for the severe polytraumatized patients, the concept of damage control (DC) has been extended to the acute medicine domain with a climax attained following recent attacks. As a result, this condition now mobilizes a series of actors from the chain of care.

In the pre-hospital setting, the DC with its requirement of early bleeding control consisting of setting a tourniquet and a pelvic belt has modified the ABC trilogy into C-ABC: "Control hemorrhages first", prior to "Airway - Breathing - Circulation". In the emergency setting, during the "golden hour", the team leader must assume four different tasks: supervise the lifesaving procedures, initiate the massive transfusion protocols, limit any additional workup to the essentials, and schedule the priority of the surgical action order.

In the operating room, the carrying out of interventions aimed at controlling bleeding and microbial contamination, along with tolerating unstandardized parameters except for temperature control upon admission, must be performed in the second hour, the speed of surgery being now the priority. In the ICU, homeostasis restoration within 36 hours should enable a secondary surgical procedure for anatomical and functional purposes to be conducted. At times, maybe even often, several intermediary interventions are necessary in order to perfectly control the hemorrhage and infection prior to undertaking the final surgery.

KEY WORDS

Damage control resuscitation, massive hemorrhage, trauma-associated coagulopathy, lethal triad

Initialement spécifique pour le polytraumatisé grave, le concept de Damage Control (DC) s'est étendu à la médecine aiguë avec une apogée à la suite des attentats récents et mobilise une série d'acteurs de la chaine de soins. En pré hospitalier, le DC dans son exigence de contrôle précoce de l'hémorragie (pose d'un garrot et ceinture pelvienne), a modifié la trilogie ABC en C-ABC : "Control haemorrhage first", avant "Airway – Breathing – Circulation".

Aux urgences, durant la « golden hour », le team leader doit assumer quatre tâches : superviser le déroulement des gestes vitaux, initier le protocole de transfusion massive, limiter les examens complémentaires et prioriser les gestes chirurgicaux à planifier. Au QO, la réalisation d'interventions sommaires visant le contrôle de l'hémorragie et de la contamination microbienne, en tolérant des paramètres non normalisés, hormis la température contrôlée dès l'admission, doit être faite dans la deuxième heure : la rapidité de la chirurgie est LA priorité.

Aux soins intensifs, la restauration d'une homéostasie endéans les 36 heures doit permettre une intervention chirurgicale secondaire à visée anatomique et fonctionnelle. Parfois, plusieurs interventions intermédiaires seront nécessaires pour parfaitement contrôler l'hémorragie et l'infection avant de permettre la chirurgie définitive.

Que savons-nous à ce propos ?

Le « Damage Control Surgery » en traumatologie repose sur la réalisation d'interventions chirurgicales immédiates, rapides et limitées chez un patient polytraumatisé instable. À l'entrée de ce nouveau millénaire, le terme de « Damage Control Ressuscitation » l'a supplanté.

Que nous apporte cet article ?

L'importance de la composante hémostatique est mise en avant dans ces situations, suite à une connaissance accrue de la physiopathologie de la coagulopathie induite par le trauma.
Le concept du « Damage Control » applicable également à l'hémorragie obstétricale, chirurgicale, la prévention du "second hit", la gestion d'afflux massif de blessés et la chirurgie humanitaire implique, au-delà de la chirurgie, tous les intervenants de la médecine aiguë.
Dans notre réalité chirurgicale spécialisée sans "Trauma Surgeon", le rôle de "leader" est primordial pour une prise en charge rapide et une synchronisation chirurgicale efficiente. Une meilleure maîtrise du FAST contribue au respect des délais de prise en charge.

MOTS-CLÉS ▶ **Damage control ressuscitation, hémorragie massive, coagulopathie du polytraumatisé, triade létale.**

What is already known about the topic?

In the traumatology domain, the damage control surgery is primarily based on prompt and limited surgical interventions on an unstable polytraumatized patient. At the beginning of this new millennium, the terminology of "damage control resuscitation" has replaced it.

What does this article bring up for us?

The relevance of the hemostatic component under these conditions has been recently highlighted, due to a better understanding of the pathophysiology underlying trauma-induced coagulopathy.
The "Damage Control" concept, which is also applicable to obstetric and surgical hemorrhages, "second hit prevention", managing massive influx of wounded and humanitarian surgery patients, must concern all those involved in acute medicine, well beyond surgery.
In our specialized surgical reality without any "Trauma Surgeon", "leadership" proves to be essential for rapid management and efficient surgical synchronization. A better FAST control contributes to the respect of the delays of assumed responsibility.

INTRODUCTION

Le terme de « Damage Control », que l'on pourrait traduire de l'anglais par « limiter les dégâts », est un concept emprunté à la marine militaire qui a été extrapolé en médecine dans le cadre de la traumatologie grave. Si certains rapports y faisaient déjà allusion de manière sporadique dès la fin des années septante (1), ce n'est qu'en 1993, en se concentrant essentiellement sur le versant chirurgical de la prise en charge, que le terme de « Damage Control Surgery » fut reconnu comme une approche thérapeutique incontournable. Cette approche insiste sur l'importance de pratiquer dans les plus brefs délais, des interventions sommaires, de moins d'une heure, incomplètes certes, mais salvatrices, plutôt que de s'acharner de longues heures à obtenir le rétablissement d'une anatomie quasi parfaite chez un patient qui finira par décéder d'insuffisance d'organes en période postopératoire (2,3). En 2013, son utilisation en médecine pré hospitalière civile a été évoquée dans des situations spécifiques (4). Toutefois, c'est à la suite des attentats de Paris et Bruxelles que son utilisation pour ces blessures de guerre en temps de paix a été recommandée par de nombreux acteurs. Son premier objectif se focalise sur le contrôle rapide de l'hémorragie et de la contamination microbienne et l'admission du patient au plus vite aux soins intensifs pour stabiliser ses fonctions vitales. Après quelques heures ou jours, une chirurgie correctrice extensive est planifiée, avec pour but cette fois de rétablir une anatomie aussi fonctionnelle que possible.

Sans omettre la séquence prioritaire « ABC » d'un patient en détresse vitale, en présence d'un traumatisme grave, le contrôle de l'hémorragie constitue une priorité préalable, ce qui impose une prise en charge en parallèle de plusieurs défaillances et donne tout son sens à une prise en charge multidisciplinaire sous l'autorité d'un team leader dès l'arrivée en salle d'urgences. Un autre enjeu important dans ce contexte est de bien définir quand et pour quel type de patient ce parcours de soins doit être appliqué. Le présent article vise à synthétiser les clefs de la prise en charge à travers les différentes disciplines concernées.

« DAMAGE CONTROL» : POUR QUI ?

Récemment, le « Damage Control » est devenu un modèle de prise en charge multidisciplinaire impliquant tous les intervenants de la traumatologie depuis la prise en charge pré hospitalière jusqu'à l'admission aux Soins Intensifs. S'il est évident que la survie d'un polytraumatisé grave ne peut se concevoir sans chirurgie ou intervention endovasculaire, il s'agit de choisir la technique la plus adaptée au patient : un patient souffrant de plusieurs fractures n'est pas un polytraumatisé. Il faut donc identifier le patient éligible et si cela semble évident lors d'un afflux de blessés graves par balles ou suite à une explosion, il semble plus difficile pratiquement de repérer le bon patient dans une pratique pré hospitalière plus conventionnelle (4). Le bénéficiaire de choix de cette prise en charge est le polytraumatisé présentant une hémorragie massive en voie de décompensation vers le choc hémorragique, l'hémorragie étant la première cause de décès évitables des patients amenés vivants à l'hôpital.

Sans surprise, c'est dans le domaine de la médecine militaire qu'il a été le plus étudié, plus spécialement en Irak lors de la guerre du Golfe (2 août 1990-28 février 1991) et de la seconde guerre d'Irak (20 mars 2003-18 décembre 2011). Entre ces deux conflits, les statistiques de l'armée américaine font état d'une amélioration drastique de la survie de leurs blessés graves. Même s'il est difficile d'attribuer l'amélioration de la survie des combattants uniquement à la modification de la prise en charge médicale, certaines études attribuent au moins en partie cette amélioration à l'application du « Damage Control Approach » (5,6).

Ce principe de prise en charge expéditif peut s'appliquer également dans un contexte non militaire :

- en traumatologie civile, lors d'hémorragie massive menaçant la vie ;
- dans des contextes moins hémorragiques, lorsque la prévention de lésions secondaires, non causées directement par le traumatisme initial mais induites secondairement par les perturbations physiologiques, peut fortement influencer favorablement le pronostic final du patient, comme en cas de traumatisme crânien ;
- en situation hémorragique grave non traumatique, chirurgicale ou obstétricale ;
- lors d'afflux massif de blessés en situation de catastrophes naturelles ou non. Dans ces circonstances, les capacités d'offre de soins se voient débordées par le nombre des admissions. Pour apporter des soins de base de qualité à un maximum de patients, il faut réduire le temps opératoire consacré à chaque individu afin de ne pas avoir à déplorer un nombre prohibitif de décès en amont du bloc opératoire ;

– en traumatologie en milieu austère (chirurgie humanitaire). Quand les ressources d'amont et d'aval sont limitées, comme c'est le cas lors de la pratique de la chirurgie pour la plupart des ONG dans les pays en crise, l'accent plus qu'ailleurs doit être mis sur la préservation précoce de l'homéostasie de l'organisme. Une chirurgie complexe, longue et coûteuse ne remplit pas le cahier des charges en ces circonstances précaires (7).

« DAMAGE CONTROL » : POURQUOI ?

En cas d'hémorragie massive et de remplissage vasculaire nécessaire à sa compensation, l'organisme risque de se voir rapidement précipité dans une spirale négative appelée « triade létale » associant coagulopathie, acidose et hypothermie. Ce phénomène fut souligné dès le début des années quatre-vingt, justifiant le « Damage Control Surgery » espérant endiguer précocement le développement de ce cercle vicieux par un contrôle chirurgical expéditif de l'hémorragie. L'objectif se limitait alors à réduire le temps opératoire au minimum, idéalement moins d'une heure, en se focalisant uniquement sur le contrôle de l'hémorragie et de la contamination microbienne, la fermeture provisoire de la cavité abdominale, voire la non fermeture de celle-ci.

Depuis, une meilleure connaissance de la physiopathologie de cette triade létale a permis de mettre l'accent sur l'importance du traitement non chirurgical, essentiellement hémostatique, de ce « bloody vicious circle » (8).

LA COAGULOPATHIE

La coagulopathie du traumatisme grave se développe dès les premières minutes suite aux phénomènes inflammatoires que celui-ci déclenche. La physiopathologie en est extrêmement complexe. Les lésions tissulaires libèrent de grande quantité de TPA (activateur tissulaire du plasminogène) ce qui déclenche une fibrinolyse. Ces lésions tissulaires activent aussi en cascade les facteurs de coagulation au départ du Facteur VIIa. Dans un premier temps, ceci aura un effet positif procoagulant, mais secondairement un trouble comparable à la CIVD va s'installer. Parallèlement l'hypoperfusion tissulaire entraîne une augmentation de l'activité de la Thrombomoduline, active la protéine C, qui inactive alors les facteurs Va et VIIIa, et par ailleurs accentue la fibrinolyse. Le polytraumatisé se voit donc plongé dans un état d'anticoagulation et de fibrinolyse spécifique, dont l'importance est parallèle à la gravité du traumatisme (9,10). Logiquement, ce trouble spécifique se voit aggravé par un hématocrite bas, la perte de facteurs de coagulation et des plaquettes causée par l'exsanguination, leur consommation en vaine tentative d'hémostase, leur dilution consécutivement au remplissage vasculaire au moyen de cristalloïdes ou colloïdes. À titre indicatif, après 4 litres de cristalloïdes, la probabilité de voir le patient présenter des valeurs d'INR >1,5 est de 80 %. Sans oublier l'effet négatif « per se » sur la coagulation des hydroxyethylamidons, clairement contre-indiqués dans ce type d'indication. Acidose et hypothermie amplifieront ces troubles de coagulation.

L'ACIDOSE

L'hémorragie, en diminuant le contenu sanguin en oxygène dans un premier temps et le débit cardiaque dans un second temps, conduit à une diminution du transport en oxygène poussant l'organisme vers le métabolisme anaérobie, lit de l'acidose métabolique. Cette acidose va aggraver les troubles de la coagulation en diminuant d'avantage encore l'activité des facteurs Va, VII et Xa.

L'HYPOTHERMIE

Inévitable sur le lieu de l'accident par des phénomènes de convection, d'évaporation, de conduction, elle est ensuite majorée par la diminution de production de température consécutive à la diminution de transport en oxygène. La perfusion d'une quantité importante de solutions de remplissage plus ou moins bien réchauffées vient péjorer celle-ci. La plupart des facteurs de coagulation voient alors leur activité diminuer avec l'hypothermie et la fibrinolyse se majore. En dessous de 34°, la fonction plaquettaire s'altère.

Toute ces considérations justifient que le « Damage Control Management » débute bien en amont du « Damage Control Surgery » par des mesures visant à :

– prévenir les déperditions thermiques ;
– réduire les pertes sanguines ;
– limiter le recours aux cristalloïdes et prohiber les colloïdes ;
– appliquer des protocoles adaptés de transfusion massive et précoce ;
– limiter l'utilisation d'agents vasoconstricteurs.

Une meilleure connaissance de la coagulopathie aiguë du polytraumatisé a permis d'améliorer la « réanimation hémostatique » de la triade. La transfusion précoce et massive de la « combinaison idéale » des dérivés sanguins, associée à l'utilisation précoce d'acide tranexanique en sont les 2 priorités capitales (10-12).

« DAMAGE CONTROL » : COMMENT ?

Présumant que la prise en charge pré hospitalière ait été optimale « scoop and run » plutôt que « stay and play », l'approche « Damage Control » se subdivise en 4 phases reprises dans le tableau 1.

La phase 4 ne sera qu'évoquée dans cette synthèse.

LES CLEFS DE LA PRISE EN CHARGE EN SALLE D'URGENCE

Dès l'accueil, les objectifs suivants devront être adressés dans l'heure par une équipe entrainée et guidée dans ces différentes étapes par un team leader identifié et expérimenté face à ce type de situation.

1. Prévention des déperditions thermiques

Toutes les mesures à notre disposition doivent être mises en œuvre :

- maintien d'une température ambiante élevée en salle d'urgence et limitation des courants d'air ;
- installation du patient sur un matelas chauffant ;
- examen complet du patient en un minimum de temps ;
- réchauffement passif du patient (ventilateur d'air chaud et couverture appropriée) ;
- réchauffement actif de tous les liquides perfusés, par l'intermédiaire d'un réchauffeur spécifique.

2. Réduction des pertes sanguines

2.1. Contrôle de l'hémorragie

- Contrôle d'hémorragie des membres par la vérification des garrots en place (posés en pré hospitalier) ou en les posant le cas échéant.
- Immobilisation du bassin par ceinture pelvienne en cas de possibilité de fracture pelvienne (suspicion clinique ou accident à haute énergie (piétons, 2 roues, véhicules sinistrés et chutes importantes) (13).
- Contrôle de l'hémorragie non accessible aux garrots par l'utilisation de pansements hémostatiques (HémoclotR) (initiés idéalement en pré hospitalier).

Le contrôle de l'hémorragie a pour but, outre de maintenir la capacité de transport d'oxygène aux organes périphériques et ainsi de limiter l'acidose, d'endiguer la perte de facteurs de coagulation, de limiter les besoins de remplissage et par conséquent de diminuer les risques d'hypothermie.

2.2. Tolérance d'une réanimation hypotensive (sauf en présence d'un trauma crânien)

Plus la pression artérielle sera basse et plus les pertes sanguines avant un contrôle définitif du saignement seront réduites.

- La présence d'un pouls radial cliniquement palpable, qui correspond environ à une pression systolique de 70 mmHg, est un objectif suffisant tant que la source du saignement n'est pas sous contrôle. Toute augmentation de la pression artérielle majorerait les pertes sanguines et conduirait un pas de plus vers l'hypothermie et la perte de facteurs de coagulation (14).
- Chez un sujet conscient, la conservation d'un état de conscience cohérent équivaut à une pression artérielle suffisante.
- Cette hypotension permissive doit toutefois être la plus brève possible afin de limiter l'hypoperfusion tissulaire et le développement d'une acidose métabolique. (Importance d'un tri rapide afin d'identifier au plus vite les bénéficiaires du Damage Control Surgery, seule solution définitive au contrôle des pertes sanguines).
- La mise en place d'un cathéter artériel invasif n'est en rien recommandée car il risque d'induire une perte de temps dans la prise en charge.

TABLEAU 1. Les 4 phases du "Damage Control Management"

Etapes successives	Composante médicale	Composante Chirurgicale
Phase 1	Réanimation précoce en salle d'urgence	Identification des candidats au «Damage Control Surgery»
Phase 2	Admission précoce au bloc opératoire	«Damage Control Surgery»
Phase 3	Stabilisation à l'Unité de Soins Intensifs et restauration des fonctions vitales	Chirurgie de «second look» Plusieurs Allers / Retours USI – Bloc Opératoire possibles
Phase 4	Restauration anatomique et fonctionnelle	Chirurgie Définitive

Adapté de : C. M. Lamb, P. MacGoey, A. P. Navarro and A. J. Brooks .Damage control surgery in the era of damage control ressuscitation. British Journal of Anaesthesia 113 (2): 242–9 (2014)

– En cas de traumatisme crânien ou de grossesse, les valeurs préconisées d'hypotension permissive restent controversées. Dans le doute il est recommandé de manière empirique de viser une pression systolique de 100 mmHg. Les mêmes recommandations peuvent être faites pour les patients hypertendus connus.

2.3. Utilisation d'acide tranexanique précoce

– Cet antifibrinolytique est utilisé pour traiter la fibrinolyse précoce induite par le traumatisme grave (ou l'hémorragie cataclysmique du postpartum). Une dose de 1g sera injectée dès que possible. Cette dose doit être, dans l'idéal, administrée en pré hospitalier mais en tout cas endéans les 3 heures suivant le trauma. Une administration différée est susceptible d'augmenter les pertes sanguines. Dans les recommandations actuelles, cette dose de charge doit être suivie d'une dose de 1g en 8 heures (11,12).

3. Réanimation volémique

3.1. Mise en place de 2 cathéters périphériques de gros calibre et réanimation volémique

– Le cathéter veineux central ne sera jamais envisagé en priorité et on y aura recours uniquement lorsque la mise en perfusion périphérique s'avère impossible.
– Il en va de même pour l'abord intra osseux. Recommandé chez l'enfant en cas d'accès périphérique difficile, il est rarement salvateur dans un contexte traumatique, en cas de pertes sanguines majeures, et encore plus rarement chez l'adulte. Cela doit rester l'abord du dernier recours en attendant mieux : un abord veineux central.

3.2. Transfusion précoce

– Le choix doit immédiatement se porter vers la transfusion de dérivés sanguins afin d'empêcher le déclenchement de la coagulopathie de dilution en administrant au départ du sang O négatif.
– Ces dérivés sanguins doivent être administrés de façon équilibrée.
– En milieu austère le produit idéal est le sang frais, qui apporte à la fois la capacité de transport d'oxygène et les facteurs de coagulation. La survie du patient dépend alors de donneurs dirigés, souvent la famille.
– En milieu médicalement favorisé, le don dirigé est interdit et le sang frais total non disponible. La solution thérapeutique repose sur un mélange de Globule Rouges Concentrés (GRC), de Plasma Frais Congelé (PFC) et de Concentrés Plaquettaires (CP).
– Les recommandations actuelles sont d'administrer successivement 1 GRC + 1 PFC + 1 CP + 1 g de gluconate de Calcium et de recommencer ce cycle jusqu'à l'obtention d'une hémodynamique acceptable (la palpation d'un pouls radial, un état de conscience satisfaisant) (15).
– Actuellement, Il n'y a toujours pas suffisamment d'arguments pour préconiser l'administration de solutions hypertoniques.

4. Réalisation d'un FAST: Focused Assessment Sonography for Traumas

Cet examen échographique sommaire vise deux objectifs :

– le premier, la recherche d'hémorragie non extériorisée, en sachant que 2 causes sur 4 seulement pourront être mises en évidence : L'hémopéritoine et l'hémothorax. L'hémorragie rétro péritonéale et l'hémorragie interne dans les membres inférieurs échapperont à l'examen, cette dernière étant toutefois aisément détectable par l'examen clinique ;
– le second objectif vise à dépister 2 autres causes réversibles de décès différentes de l'hémorragie, à savoir : un pneumothorax suffocant ou une tamponnade cardiaque.

5. Contrôle des voies aériennes

Si le contrôle de l'hémorragie est la priorité absolue en traumatologie grave, il ne faut pas négliger le contrôle des voies aériennes face à une diminution de la conscience, ou une obstruction des voies aériennes, autre cause de décès évitable.

En pré hospitalier, si les premiers intervenants sont des professionnels du contrôle avancé des voies aériennes, une intubation endotrachéale doit être effectuée avant le transport pour tout score de Glasgow inférieur à 8.

En l'absence de cette expertise, l'administration d'oxygène, la manœuvre « chin lift and jaw trust » et la mise en place d'une canule oropharyngée sont les 3 gestes les plus urgents à réaliser, avant le « scoop and run »

En salle d'urgences, dès l'admission, la prise en charge initiale doit être complétée, en vérifiant la perméabilité des voies aériennes et l'adéquation de la ventilation. Le cas échéant le tube endotrachéal doit être placé à ce moment ou repositionné. Une cricothyrotomie peut parfois s'avérer nécessaire.

6. Bilan radiologique expéditif : Colonne cervicale – Thorax – Bassin

Cette trilogie standard doit être réalisée dans les plus brefs délais.

Elle ne doit en rien ralentir la prise en charge et l'acheminement vers le bloc opératoire.

Dans des services d'urgences plus équipés et où l'accès au scanner est accessible sans délais, on pourrait avoir recours à ce dernier. Le recours à cet examen ne doit en rien retarder la prise en charge et différer l'acte chirurgical. Il doit être réservé aux équipes vraiment routinières.

7. Mise en place d'un drain pleural

En fonction de l'examen clinique orienté vers l'adéquation de la ventilation ou selon les résultats de l'imagerie du thorax ou du FAST, la pose d'un drain thoracique est une priorité absolue dans le cas d'un pneumothorax sous tension et à la fois salvateur et curatif en cas d'hémothorax, puisque dans 80 % des cas, le drainage thoracique suffit à traiter l'hémorragie thoracique.

8. Détection des candidats au « Damage Control Surgery »

La difficulté consiste à repérer, parmi les patients traumatisés admis en salle d'urgence, et ce dans les plus brefs délais, les candidats au « Damage Control Surgery » à côté de ceux qui pourront suivre une filière de soins classiques (12).

L'afflux massif de victimes, conséquence d'une catastrophe naturelle ou de violences humaines, impose ce genre de prise en charge afin de pouvoir prodiguer un maximum de soins vitaux à un maximum de patients.

À côté de ce cas particulier, nous pouvons identifier toute une série de candidats à un « Damage Control Management ». Certains de ces critères sont simples à mettre en évidence et s'imposent par la gravité des lésions ou le contexte du traumatisme, d'autres demandent au clinicien urgentiste de faire une synthèse rapide de plusieurs éléments. Ceux-ci sont repris dans le tableau 2.

LES CLEFS DE LA PRISE EN CHARGE PEROPÉRATOIRE

Une fois le candidat pour la "Damage Control Surgery" identifié, la chirurgie doit débuter dans les plus brefs délais. Pour ce faire, il doit exister un processus, connu de tous, de mise en alerte précoce de tous les acteurs de soins nécessaires à l'admission au bloc opératoire. La description des techniques chirurgicales applicables dans ce contexte n'entre pas dans l'objectif de cette courte synthèse, chaque spécialité chirurgicale ayant développé ses ripostes spécifiques. Toutes ces ripostes visent le même but: arrêter l'hémorragie sommairement au plus vite et limiter la contamination microbienne pour pouvoir amener un patient en état physiologique réversible à l'unité de soins intensifs.

Une difficulté qui apparaît clairement est d'établir les priorités d'action, et de synchroniser éventuellement les gestes de différents intervenants en ayant comme objectif final d'admettre le patient dans l'heure en unité de soins intensifs. Une stratégie d'action doit être clairement établie depuis le départ de la salle d'urgences vers le bloc opératoire ce qui renforce la fonction du team leader.

Durant ces interventions, les objectifs anesthésiques seront simples et ciblés et tenteront d'approcher la normalité sans prétendre l'atteindre (tableau 3). La priorité de la réanimation hémostatique sera de poursuivre la transfusion équilibrée afin de maintenir un ratio idéal en facteurs de coagulation en respectant le principe

TABLEAU 2. Candidats au "Damage Control Surgery"

Réanimation Cardio-Pulmonaire rendue nécessaire dans le service des urgences
Thoracotomie en salle d'urgences
Instabilité hémodynamique malgré les mesures de réanimation volémique
Présence d'une coagulopathie à l'admission
Traumatismes pénétrants MULTIPLES du thorax
Traumatisme fermé à haute énergie au niveau du thorax
Polytraumatisme (traumatisme multisystémique à opposer à un patient polyfracturé) avec une lésion abdominale majeure
Lésion abdominale majeure associée à une amputation traumatique d'un membre
Fracture ouverture du pelvis avec une lésion abdominale majeure
Lésions abdominales majeures associées à de possibles lésions extra abdominales à évaluer précocement
Transfusion de plus de 2000 ml de cristalloïdes ou de 2 unités de GRC avec une instabilité hémodynamique résiduelle
La transfusion de 10 Unités de GRC
Lésions viscérales multiples associées à une lésion vasculaire majeure
Exsanguination de plusieurs origines associées à une lésion viscérale
Lésions critiques de plusieurs organes (crâne – thorax - bassin)
Trauma score < 5
pH < 7,2
T° < 35°
BE < -15

Adapté de : Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. Surg Clin North Am. 1997;77:761.

TABLEAU 3. Paramètres cibles en per et post opératoire

Variables	Objectifs pendant la chirurgie	Objectifs aux Soins Intensifs
Conscience	Anesthésie profonde, monitorée	Sédation légère en ventilation spontanée
Pouls radial	Présent	////
Pression Artérielle Systolique	70-90 mmHg	> 100 mmHg
Fréquence cardiaque	< 120 / Min	< 90 / min
Débit cardiaque	////	Normal ou élevé
Lactates	Stable ou en diminution	Normalisés
pH	> 7,25	> 7,35
pCO2	< 50 mmHg	< 40 mmHg
Hématocrite	> 25 %	> 20 % : sans saignement actif
INR	<1,6	< 2
Plaquettes	> 50 000	> 50 000
Calcium ionisé	> 1 mmol / L	> 1 mmol / L
Température	Normothermie	Normothermie
Sp02	> 95	> 97
Débit Urinaire	Présent	> 0,5 ml/ Kg / h

Adapté de : Richard P. Dutton, Damage Control Anesthesia, International TraumaCare (ITACCS), Fall 2005 197-201

d'hypotension permissive, toujours impératif tant que l'hémostase chirurgicale n'est pas assurée. L'administration de fibrinogène peut être envisagée, idéalement guidée par les résultats du thromboélastogramme (TEG) Rotem ou Multiplate, monitorings dynamiques de la coagulation (13). La rapidité de la prise en charge souhaitée au bloc opératoire par rapport aux délais nécessaires à l'obtention des résultats des examens dynamiques rend ces tests plus adaptés à la correction des déséquilibres postopératoires aux Soins Intensifs. Une dose de 3 g peut être administrée en l'attente de résultat ou en présence d'un dosage sanguin inférieur à 2g. Le recours au Facteur VIIa recombinant est toujours "off label" dans cette indication (16).

LES CLEFS DE LA PRISE EN CHARGE POSTOPÉRATOIRE

Les mesures traditionnelles de réanimation doivent permettre un retour à la normale des paramètres vitaux et biologiques. Normothermie et correction des troubles de coagulation sont les 2 piliers du traitement. La normalisation des lactates endéans les 24 heures semble être un facteur de bon pronostic (17). Si la cavité abdominale a été fermée, un suivi minutieux de la pression intra abdominale devra être effectué.

Entre 24 et 36 heures postopératoires, une fois l'homéostasie du patient restaurée, ce dernier retournera au bloc opératoire pour établir un nouveau bilan des lésions, compléter le débridement de matériel nécrotique résiduel souvent nécessaire, vérifier l'hémostase et rétablir la continuité intestinale ou à défaut mettre l'un ou l'autre viscère à la peau. Selon l'évolution la cavité abdominale pourra être fermée ou seulement couverte.

Plusieurs « va-et-vient » Soins Intensifs / Bloc Opératoire peuvent s'avérer nécessaires avant une correction anatomique définitive.

CONCLUSION

Le "Damage Control Management" s'adresse donc à un type de blessé très particulier qui verra ses chances de survie nettement amoindries sans cette approche thérapeutique. Le piège dans lequel il ne faut pas tomber serait d'adopter cette stratégie chez un patient qui n'en bénéficierait pas, voire qui en pâtirait (18). *Primum non nocere.*

Le tri est donc un paramètre aussi important que la rapidité de la prise en charge. L'expertise des acteurs dans le dépistage des patients bénéficiaires est primordiale et vraisemblablement insuffisante dans le monde de la médecine aiguë actuellement. Le programme d'études médicales aborde peu ce versant de la traumatologie et il faut encourager à l'avenir des formations orientées dans ce domaine pour les acteurs de la médecine aiguë tôt dans leur formation avec de rappels réguliers. Les cours d'ATLS *Advanced Trauma Life Support* sont encore trop peu suivis par les différents intervenants de la médecine aiguë. Il y a fort à parier que la simulation et le "team working" apporteraient des réflexes aux équipes confrontées à la prise en charge de traumatisé grave.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

À côté de la prise en charge chirurgicale rapide, le concept de damage control associe le contrôle de l'hémorragie par garrot et l'administration d'acide tranexanique en pré hospitalier, le maintien de la normothermie, la transfusion précoce 0-NEG intégrée dans un protocole de prise en charge de l'hémorragie massive, une réanimation hypotensive, la lutte contre l'acidose et la coordination par un team leader en salle d'urgences et au bloc opératoire.

RÉFÉRENCES

1. Burch JM, Denton JR, Noble RD. Physiologic rationale for abbreviated laparotomy. Surg Clin North Am. 1977; 77(4): 779-82.
2. Stone HH, Strom PR, Mullins RJ. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. Ann Surg. 1983; 197(5):532-5.
3. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, *et al.* Damage control: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma. 1993; 35: 375-82.
4. Tourtier JP, Palmier B, Tazarouret K, et al (2013). The concept of damage control: extending the paradigm in the prehospital setting. Ann Fr Anesth Reanim. 2013; 32:520–6.
5. Gawande A: Casualties of war - military care for the wounded from Iraq and Afghanistan. N Engl J Med. 2004; 351(24): 2471–5.
6. Matthew S. Goldberg, PhD : Death and Injury Rates of U.S. Military Personnel in Iraq. Military Medicine. 175, 4: 220.
7. Nott D, Veen H, Matthew P. Damage control in the austere environment. Bull Royal Coll Surg Engl. 2014; 96(3): 82-3.
8. Duchesne, Juan C; Kimonis, Katerina; Marr, Alan B. Damage Control Resuscitation in Combination with Damage Control Laparotomy: A Survival Advantage. J Trauma Acute Care Surg. 2010; 69(1): 46-52.
9. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, *et al.* The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. J Trauma. 2008; 65: 748-54.
10. Susen S, Samama CM, Godier A. Physiologie et prise en charge de la coagulopathie de l'hémorragie massive. Hématologie. 2012; 18(6): 523-37.
11. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010; 376: 23-32.
12. Van Philbert Y, Holcomb JB, Schreiber MA. Novel concepts for damage control resuscitation in trauma. Curr Op Crit Care. 2017; 23(6): 498–502.
13. Lee C, Porter K The prehospital management of pelvic fractures. Emerg Med. J. 2007 Feb; 24(2): 130–133.
14. Lamb CM, MacGoey P, Navarro AP. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. Br J Anaest. 2014; 113(2): 242–9.
15. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuc S. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015 Feb 3;313(5):471-82.
16. Wigginton JG, Roppolo LP, Pepe PE. Advances in resuscitative trauma care. Minerva Anestesiol. 2011; 77: 993-1002.
17. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ. Lactate study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182: 752–761.
18. Braun F, Carli P, Tourtier JP. "Jack of all Trades, Master of None" Damage control is not the universal solution. Ann. Fr. Med. Urgence. 2016. 6: 373-374.

CORRESPONDANCE

JEAN-PAUL LECHAT

Anesthésiste - Réanimateur

MSF Belgique - OCB

Grand Hôpital de Charleroi

Service d'anesthésie réanimation

Grand Rue, 3

B-6000 Charleroi

Lechat.jp@ghdc.be

Fibroses pulmonaires familiales et téloméropathies

Thomas Planté-Bordeneuve (1,2), Xavier Poiré (3), Anne De Leener (4), Antoine Froidure (1,2)

Familial pulmonary fibrosis and telomeropathies

Germline mutations in genes related to telomere biology are the first cause of familial pulmonary fibrosis. The progressive shortening of these protective structures successively leads to cell cycle arrest, cellular exhaustion, and the possible development of lung fibrosis. This process may also involve hematopoiesis, the liver, and the skin. The most common pulmonary feature is an early-onset, rapidly progressive pulmonary fibrosis, leading to terminal respiratory insufficiency.

The multisystemic features, early disease onset, and familial component are key hallmarks of the disease. Diagnosis is primarily based on measuring telomere length and identifying a germline mutation. The management of the affected patients is rather complex, because of their rapidly progressive fibrosis, while the effects of antifibrotic drugs are limited, and the patients prone to develop drug-related undesirable events.

The Cliniques universitaires Saint-Luc have set up a specific program, in close collaboration with pneumologists, hematologists, and geneticists, designed to offer optimal care to this patient population.

KEY WORDS

Interstitial lung disease, telomeres, monogenic disease

Les mutations germinales des gènes impliqués dans la biologie des télomères constituent la première cause identifiée de fibrose pulmonaire familiale. La perte de la fonction protectrice de ces structures entraine un arrêt de la réplication cellulaire et un épuisement de certaines sous-populations de cellules, menant au développement possible de fibroses pulmonaires ainsi que des pathologies hématologiques, hépatiques et cutanées. Au niveau pulmonaire, les téloméropathies se manifestent sous forme d'une fibrose précoce et rapidement progressive, menant à l'insuffisance respiratoire terminale.

Lors du bilan initial, la présence d'une composante multi-systémique, d'un caractère familial ou d'un âge précoce au diagnostic sont les éléments caractéristiques d'une téloméropathie. La mesure de la longueur des télomères et la recherche de mutations germinales permettent de compléter la mise au point. La prise en charge de ces patients est rendue complexe par la nature rapidement progressive de l'atteinte pulmonaire, le risque majoré d'effets secondaires médicamenteux et l'efficacité limitée des traitements antifibrosants. Les Cliniques universitaires Saint-Luc ont mis au point un trajet de soin spécifique à cette pathologie, avec une collaboration entre les services de pneumologie, d'hématologie et de génétique afin d'offrir une prise en charge optimale.

Que savons-nous à ce propos ?

Les téloméropathies sont la première cause identifiée de fibrose pulmonaire familiale. Elles se caractérisent par une forme rapidement progressive avec une atteinte multisystémique et un âge de développement précoce.

Que nous apporte cet article ?

Cet article offre une revue de la littérature publiée sur la fibrose pulmonaire familiale liée aux téloméropathies en reprenant les caractéristiques principales de cette pathologie. Il présente également le trajet de soin mis en place au sein des Cliniques Universitaires Saint-Luc afin de prendre en charge ces patients complexes.

What is already known about the topic?

Telomeropathies are the first recognized cause of familial pulmonary fibrosis. These conditions are characterized by an early onset and a rapidly progressive lung fibrosis, along with a multi-organ involvement.

What does this article bring up for us?

In this article, we have reviewed the published literature concerning familial pulmonary fibrosis due to germline mutations in telomere biology and provide an overview of the care program put in place at the Cliniques universitaires Saint-Luc for those patients.

MOTS-CLÉS ▶ Pneumopathies infiltrantes diffuses, telomères, atteintes monogéniques

INTRODUCTION

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la pneumopathie infiltrante diffuse (PID) la plus fréquente. Cette maladie chronique et létale provoque une fibrose interstitielle pulmonaire entrainant une insuffisance respiratoire et une mortalité accrue, avec une survie médiane rapportée de 2-4 ans (1). Plusieurs facteurs de risques sont décrits, tels que l'exposition au tabac et à des poussières de métal ou de bois. Le caractère familial de certain cas est reconnu depuis les années 1950 (2) et plus récemment, la prévalence des formes familiales de FPI a été estimée à 3.3-3.7% des cas (3). Ces formes familiales de fibrose se regroupent sous le dénominateur de fibrose pulmonaires familiale (FPF) et se définissent par la présence d'une PID chez au moins 2 membres apparentés au premier degré (4).

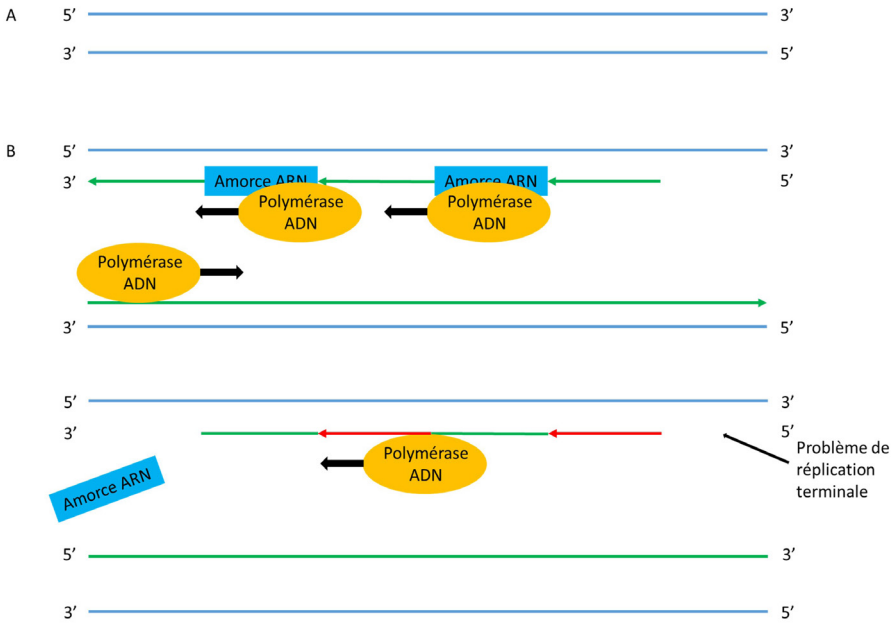
La compréhension des mécanismes génétiques impliqués dans ces maladies a permis de mettre à jour plusieurs polymorphismes prédisposant à leur développement. Le plus commun se situe au niveau du gène MUC5B et est présent chez 9% des personnes saines mais 38% des patients atteints de FPI (5). Hormis ces polymorphismes à pénétrance faible, plusieurs affections monogéniques, touchant principalement des gènes impliqués dans le surfactant et dans la biologie des télomères, peuvent causer le développement de PID chez les patients porteurs de mutations pathogènes.

Dans ce dernier groupe, les atteintes du complexe télomérase sont les formes les plus fréquentes et se caractérisent par une atteinte multi-systémique. Sous-diagnostiquées, elles impactent directement le pronostic vital des patients atteints et nécessitent un suivi particulier. Nous proposons d'illustrer ces pathologies par un cas clinique et par une revue de la littérature publiée concernant ces atteintes ainsi qu'une présentation de la structure mise en place aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) afin de prendre en charge ces pathologies.

LA BIOLOGIE DES TÉLOMÈRES

Les télomères sont des structures génétiques non codantes, ayant un rôle protecteur au niveau des extrémités des chromosomes. Ces séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) se présentent sous forme de répétitions d'une séquence TTAGGG qui s'étendent sur des zones allant de 9 à 15 kilobases (6). En l'absence de processus compensatoire, la synthèse d'ADN via l'ADN polymérase lors de la réplication cellulaire entrainerait un raccourcissement des zones distales lié au problème de réplication terminal (figures 1 et 2B). En effet, cette enzyme a besoin d'une extrémité 3'OH libre pour synthétiser la nouvelle molécule d'ADN, rendant la synthèse du brin uniquement possible dans le sens 5'-3'. L'ADN étant bidirectionnel et la réplication se faisant simultanément sur les 2 brins, la synthèse du brin indirect (c'est-à-dire du brin antisens 5'-3' devant donc se réaliser dans le sens 3'-5' et proposant une extrémité 5'OH libre) ne serait pas exécutable sans l'utilisation de fragments d'acide ribonucléique (ARN) servant d'amorce à la polymérase et permettant une synthèse dans le sens 5'-3'. Ces fragments sont ensuite dégradés et remplacés par de l'ADN via l'ADN polymérase. Aux extrémités des chromosomes, la réplication du dernier fragment pose problème car l'amorce ARN ne peut pas se fixer et le brin indirect serait donc amputé à chaque division, entraînant un raccourcissement progressif des télomères à chaque division (de l'ordre de 50-200 paires) et *in fine* un arrêt de la réplication. Afin de contourner ce problème, les cellules disposent d'une ribonucléoprotéine appelée

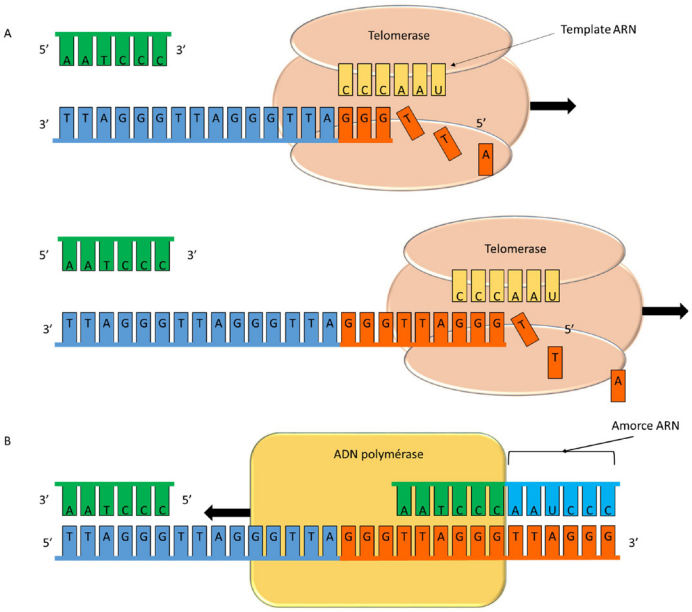
FIGURE 1



A : les 2 brins d'ADN sont codés dans des sens contraires.

B : Lors de la réplication de l'ADN, la synthèse du brin antisens 5'-3' est réalisée grâce à des amorces ARN. Ces dernières sont ensuite dégradées et replacées par de l'ADN. Aux extrémités des chromosomes, les amorces ARN ne peuvent pas se fixer, ce qui entrainerait la perte d'ADN à chaque réplication (problème de réplication terminale).

FIGURE 2



A : La télomérase permet de pallier au problème de réplication terminale. En utilisant son template ARN (TERC) et sa transcriptase inverse (TERT), elle permet de rajouter des bases aux extrémités des chromosomes et ainsi de limiter leur raccourcissement. B : L'ADN polymérase peut répliquer les bases manquantes du brin antisens grâce à l'amorce ARN sytnhétisée par la télomerase.

« télomérase », qui, se servant de sa sous-unité ARN (Telomerase RNA Component ou TERC), va synthétiser les fragments d'ADN manquants via sa transcriptase inverse (Telomerase Reverse Transcriptase ou TERT) et ainsi permettre de maintenir la longueur des télomères (figure 2). La régulation de la longueur des télomères est un phénomène complexe dans lequel plusieurs protéines jouent un rôle protecteur et modulateur important, telles que la dyskerine (DKC1) (7), regulator of telomere elongation helicase 1 (RTEL1) (8), poly(A)-specific ribonuclease (PARN) (9) et le complexe shelterine, composé de 6 différents éléments (Telomere repeat Binding Factor (TRF1 et TRF2), repressor/activator protein 1(RAP1), TRF1- interacting nuclear protein 2(TIN2), TINT1/PTOP/PIP1 (TPP1) et protection of telomeres 1 (POT1).

Ce mécanisme n'est que peu actif dans les tissus somatiques à turn-over lent, limitant le nombre de réplications possibles (on parle de limite de Hayflick) et jouant un rôle dans le phénomène de vieillissement. Il est néanmoins fortement présent dans les tissus possédant une fréquence de division cellulaire élevée comme les cellules souches hématopoïétiques, permettant d'éviter un phénomène d'épuisement précoce.

LES PATHOLOGIES LIÉES AUX TÉLOMÈRES

Les mutations dans les gènes codant pour les protéines impliquées dans les mécanismes de régulation des télomères ont pour effet une perte de la fonction protectrice résultant en un arrêt de la réplication et une senescence ou une apoptose cellulaire suite à l'activation de mécanismes de réparation de l'ADN. Ces mutations germinales se transmettent sur un mode autosomique dominant dans 80% des cas (10). Une mutation héréditaire est retrouvée dans 40% des familles avec FPF, et lorsqu'une mutation est identifiée, il s'agira dans 75% des cas de mutations au sein des gènes impliqués dans la régulation des télomères (10). Les mutations touchent le plus souvent les gènes TERT (environ 15% des mutations répertoriées), RTEL1 (9%), TERC (5%) et PARN (4%) (10). Des mutations au niveau des gènes codant pour les protéines TINF2, NAF1 et DKC1 sont également décrites et représentent chacune environ 1% des diagnostics (10).

Les mutations germinales sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme, rendant compte de la diversité des symptômes observées. Le développement de manifestations cliniques est dû à l'épuisement du potentiel réplicatif de certaines populations de cellules souches, plus particulièrement dans les tissus à turn-over cellulaire rapide, où les divisions cellulaires sont fréquentes et le raccourcissement télomérique donc accéléré. On observe néanmoins des atteintes dans des organes à réplication plus lente tel le poumon. Ce paradoxe s'explique par le fait que ces organes sont confrontés à un effet cumulatif de l'atteinte génétique, qui les prédispose au développement d'une pathologie, et à une exposition toxique environnementale (comme la fumée de cigarette ou certaines particules). Cette dernière entrainera une toxicité cellulaire ayant pour conséquence une augmentation des réplications, l'épuisement de certaines sous-populations de cellules et finalement l'apparition d'une atteinte clinique.

Les mutations germinales des gènes impliquées ont une pénétrance incomplète (certains individus porteurs de la mutation familiale ne développant pas la maladie), et une expressivité variable (atteinte de différents organes à des degrés variables d'un individu à l'autre). Ce phénomène s'explique par la diversité de l'exposition environnementale à laquelle ces apparentés sont confrontés. Par exemple, au sein d'une même famille, certains patients seront exposés

au tabac et développeront une fibrose pulmonaire plus précoce, tandis que d'autres ne seront pas mis en contact et pourraient ne pas développer d'atteinte pulmonaire.

Enfin, la longueur des télomères se transmettant de façon verticale, on observe un phénomène d'anticipation au sein d'une même famille qui se traduit par une atteinte de plus en plus précoce au fil des générations du fait d'une diminution progressive de la longueur initiale des télomères (11). Cet héritage aura pour conséquence que dans une famille, même des apparentés non porteurs de la mutation familiale pourraient développer une atteinte au fil du temps du fait de leur réserve réplicative plus limitée (10, 12).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Un homme de 44 ans, non-fumeur, s'est présenté à la consultation de pneumologie avec des plaintes de dyspnée évolutive depuis 2 mois. Il ne présentait pas d'antécédents médicaux notoires avant l'apparition de ces symptômes. L'examen clinique a permis d'objectiver des crépitants bilatéraux diffus. Le bilan complémentaire a pu mettre en évidence une fibrose pulmonaire, avec des bronchiectasies de traction et des plages de verre dépoli diffus au scanner thoracique, incompatible avec un aspect de pneumopathie interstitielle commune. L'anamnèse systémique a permis de révéler une canitie (blanchiment des cheveux) précoce, de multiples atteintes pulmonaires non définies chez plusieurs membres de sa famille ainsi que le décès de son frère d'une leucémie myéloïde aiguë (figure 3). Au vu du contexte évocateur, une analyse génétique a été effectuée. Cette dernière a permis de mettre à jour une mutation faux-sens non documentée au niveau du gène TERT, considérée comme à haute probabilité de pathogénicité sur base de l'analyse informatique et du contexte clinique.

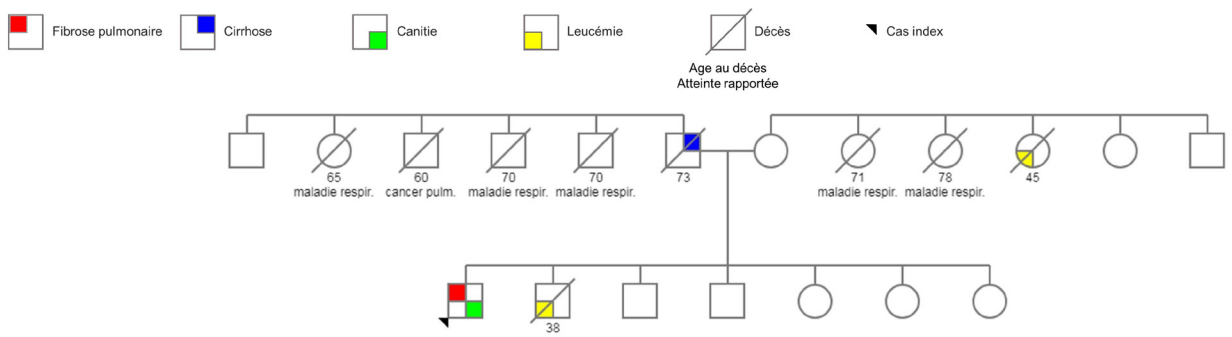
Comme illustré par ce cas, l'atteinte pulmonaire est la manifestation la plus fréquente de ces pathologies à l'âge adulte (13). On observe un effet cumulatif de l'âge et de l'exposition environnementale. Dans un groupe de patients porteurs de mutations dans le gène TERT, aucun cas de fibrose en dessous de 40 ans n'a été rapporté, alors que 50% des femmes et 60% des hommes mutés présentent une fibrose au-delà de 60 ans (14). Le type de gène muté semble également jouer un rôle dans la précocité du diagnostic, une étude récente rapportant un âge moyen plus jeune chez les patients porteurs de mutations dans le gène TERC que chez les patients porteurs de mutations PARN (TERC 51 ans, TERT 58 ans, RTEL1 60 ans, PARN 64 ans (15)). Ces valeurs sont à comparer avec l'âge moyen lors du diagnostic de la FPI en Belgique, qui est de 69 ans (16).

L'effet additif de l'environnement s'illustre par la fréquence importante d'exposition à un pneumotoxique (tabac, radiations, médicament..) dans 72-96% des patients (14, 17) et au tabac en particulier (40-63% des cas (14, 15, 17)).

Cette atteinte pneumologique se caractérise par une fibrose pulmonaire hétérogène. Bien que l'image radiologique la plus fréquente soit celle d'une pneumonie interstitielle commune (PIC) qui est certaine dans 47-74% des cas (14, 15), 20% des patients se présentent avec des éléments incompatibles avec ce motif (14, 15). En corrélant les données anatomopathologiques et radiologiques, l'atteinte de type FPI, représentant 46-86% des diagnostics, est la manifestation la plus répandue des téloméropathies (14, 15, 17). On observe une hétérogénéité diagnostique chez les patients restants, avec des images rapportées de fibro-elastose pulmonaire (10%), de pneumonie interstitielle non spécifique (3-10%), de fibrose inclassifiable (17-20%), de pneumonie d'hypersensibilité (6-12%) ou de pneumonie desquamative (15, 17) (figure 4). Sur base des données actuelles, il n'existe donc pas de présentation pathognomonique radio-histologique permettant d'établir un diagnostic. De plus, il existe une mauvaise corrélation génotype-phénotype avec des atteintes variables chez des patients atteints d'une même mutation. Le diagnostic retenu n'a pas d'impact sur la survie des patients et ces derniers présentent un déclin respiratoire accéléré par rapport aux patients non mutés peu importe la pathologie respiratoire de présentation (15).

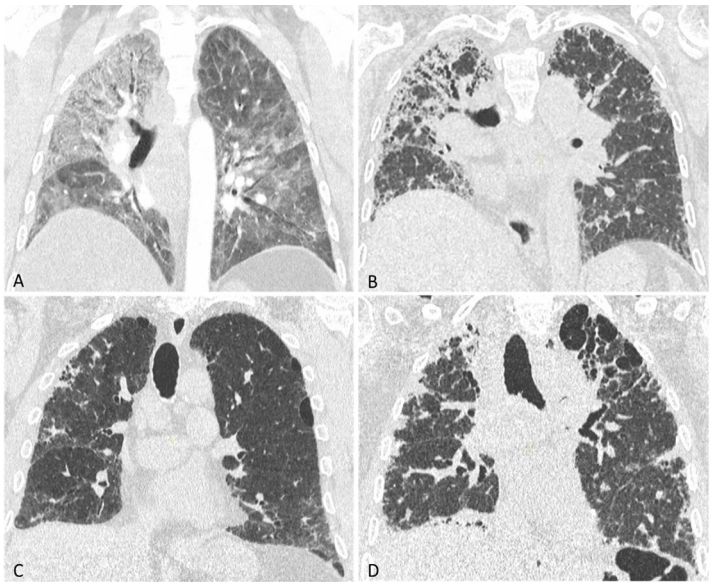
L'atteinte multi-organique est une des caractéristiques majeures des téloméropathies et touche principalement les systèmes hématologique, hépatique et cutané. Les atteintes hématologiques sont les secondes pathologies les plus prévalentes (15, 17). Elles se traduisent principalement sur le plan biologique par une thrombopénie, une anémie et/ou une macrocytose (15, 17). Ces patients présentent également un risque accru de développer des pathologies

FIGURE 3



Arbre génétique d'une famille atteinte d'une mutation TERT suivie aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Plusieurs caractéristiques des téloméropathies sont présentes, avec un phénomène d'anticipation et des atteintes multi-organiques sous la forme de pathologies pulmonaires, hématologiques et hépatiques chez plusieurs membres.

FIGURE 4



Scanners thoraciques de patients atteints de pathologies pulmonaires liées à des mutations des télomères. Les images A, B et C correspondent à des patients mutés pour le gène TERC. L'atteinte radiologique est variée avec une image de pneumopathie interstitielle aiguë (A), une atteinte de type pneumopathie interstitielle non spécifique (B) et une fibrose inclassifiable (C). Le patient D est porteur d'une mutation TERC et a une image radiologique de fibro-elastose pleuro-parenchymateuse. Ces exemples illustrent l'hétérogénéité des présentations des pathologies interstitielles chez les patients atteints de mutations au niveau des télomères.

plus sévères comme les syndromes myélodysplasiques, les myélofibrose ou les leucémies myéloïdes aiguës (10). Au niveau hépatique, un risque accru de cirrhose hépatique secondaire ou cryptogénique ou d'hyperplasie nodulaire régénérative est également décrit (10). Enfin, les atteintes cutanées sont fréquentes chez les patients et se manifestent principalement sous la forme d'un blanchissement précoce des cheveux (canitie) avant 30 ans (17).

La présence d'une fibrose pulmonaire précoce associée à une histoire familiale de cirrhose ou d'hypertension portale non expliquée, et/ou la présence d'anomalies hématologiques doit faire évoquer la possibilité d'une téloméropathie sous-jacente. Une étude récente a démontré que chez les porteurs de mutations TERT/TERC, près de 80% présentaient des signes extra-pulmonaires (17). Les principaux prédicteurs de mutations des télomères chez ces patients sont le nombre d'apparentés présentant une fibrose pulmonaire idiopathique, la présence synchrone d'une thrombopénie, des anomalies cutanées et la présence d'atteintes hépatiques au sein de la famille (17).

DIAGNOSTIC

Une anamnèse familiale poussée, avec constitution d'un arbre généalogique, est cruciale et permet de mettre en évidence des atteintes pulmonaires, hépatiques ou hématologiques chez les apparentés et d'illustrer un phénomène d'anticipation.

Le bilan technique complémentaire sera similaire à celui d'une PID classique, consistant en un scanner thoracique de haute résolution, une échographie cardiaque, un lavage broncho-alvéolaire, une prise de sang et une fonction pulmonaire complète. L'intérêt de la biopsie pulmonaire chez ces patients en cas d'incertitude quant au diagnostic pneumologique est limité au vu de la progression uniforme indépendamment du type de PID développée (15). La prise en charge complémentaire se fera idéalement dans un centre tertiaire spécialisé en PID.

À ce jour, il n'existe pas de recommandation officielle concernant le dépistage des téloméropathies. En cas de contexte familial, d'atteinte précoce (<50 ans) et/ou d'atteinte multi-organique, une analyse génétique avec mesure de la longueur des télomères et dépistage des mutations connues pourra être demandée (10).

Les méthodes les plus fiables pour mesurer de la longueur des télomères sont l'analyse du segment de restriction terminal par Southern blot (18) et la cytométrie de flux couplée à la FISH *(fluorescent in situ hybridisation)* (flow-FISH) (19). Bien que la majorité des patients atteints de téloméropathie présentent des télomères courts, 10 à 20% présenteront une longueur de télomères conservée (supérieure au 10^{e} percentile) au diagnostic (14, 15), justifiant un dépistage systématique des mutations pathogènes connues.

Le dépistage génétique doit s'effectuer au sein d'unités reconnues, habituées à ce type de diagnostic, permettant d'assurer des standards de qualité de prise en charge multidisciplinaires chez ces patients. Outre la prise en charge médicale, un accompagnement psychologique est systématiquement proposé.

L'intérêt du dépistage génétique chez les apparentés asymptomatiques (dépistage dit prédictif ou présymptomatique) est encore mal défini et sujet à discussion, surtout chez les mineurs. Il n'existe à ce jour pas d'étude démontrant un bénéfice chez ces patients. De plus, des anomalies interstitielles radiologiques sont fréquemment retrouvées dans cette population (20) sans que leur signification clinique soit claire à ce jour. Une mise

FIGURE 5

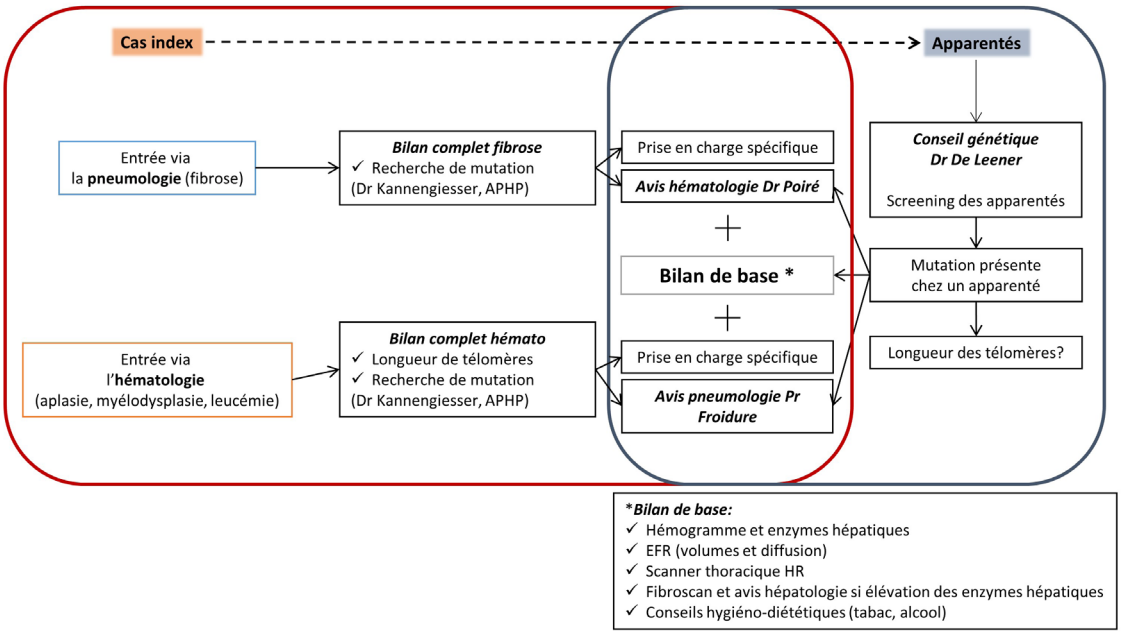


Schéma représentant la prise en charge des patients atteints de téloméropathies aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

au point génétique est possible mais doit être proposée au cas par cas sur avis d'expert et présentation au patient des éléments positifs et négatifs. Chez les porteurs asymptomatiques dépistés, un bilan initial complet de PID sera réalisé, avec un suivi annuel par une prise de sang et une fonction respiratoire, suivi d'un bilan CT-graphique en cas d'anomalie évolutive.

Enfin, au vu de l'importance des facteurs environnementaux dans le développement d'une atteinte clinique, un arrêt de la consommation de tabac et un évitement des pneumotoxiques sont nécessaires dans les familles atteintes.

TRAITEMENTS

La majorité des patients atteints de téloméropathies présentent une atteinte de type FPI et ont accès aux mêmes traitements anti-fibrosants que les patients touchés par la forme sporadique, tels le nintedanib et la pirfénidone. Ces deux médicaments ont démontré leur efficacité chez des patients atteint de FPI en diminuant d'environ 50% le déclin respiratoire (21, 22). À ce jour, il existe peu d'éléments permettant de juger de l'efficacité de ces traitements dans les téloméropathie, néanmoins, certaines données récentes suggèrent une absence d'effet de la pirfénidone (23). Il s'agit cependant de séries rétrospectives, dont les résultats doivent être interprétés avec prudence, dans l'attente d'études complémentaires.

Récemment, une étude prospective a démontré que l'administration d'un androgène de synthèse, le danazol, provoquait une élongation des télomères et ralentissait le déclin de la DLCO au prix d'effets secondaires fréquents (24). Au vu du dosage élevé utilisé, des évaluations complémentaires sont nécessaires afin de déterminer la dose et la place de ce traitement

La seule thérapie curative de l'insuffisance respiratoire terminale liée à une atteinte interstitielle reste à ce jour la transplantation pulmonaire. Au vu de l'âge des patients au diagnostic, ceux-ci sont potentiellement candidats à cette procédure. A ce jour, même si une mortalité plus élevée chez les patients transplantés pulmonaires avec des télomères courts a été démontrée (25), les données disponibles chez les patients atteints de téloméropathies ne permettent pas de tirer de conclusions définitives (26, 27).

Sur base des séries publiées, les sujets porteurs de mutations semblent développer plus fréquemment des complications hématologiques en phase post-greffe, principalement sous la forme de thrombopénie et d'anémie (26, 27), nécessitant une adaptation du traitement immunosuppresseur. Une propension au développement d'insuffisances rénales a également été observée, avec des atteintes rénales aiguës et une fréquence d'épuration extra-rénale plus élevée directement en post-greffe (27) ainsi qu'une incidence augmentée d'insuffisances chroniques. Enfin, ces patients semblent à risque de développer des réactions médicamenteuses rares, avec par exemple plusieurs cas d'hépatite fulminante sur azathioprine rapportés (28).

Ces évènements adverses sont liés aux effets cytotoxiques des thérapies administrées dans le cadre de la greffe et aux mécanismes de compensation cellulaire insuffisants chez ces patients. Le développement de schémas médicamenteux spécifique plus légers est déjà utilisé chez les patients atteints de dyskératose congénitale(qui est une des formes les plus fréquentes de téloméropathie diagnostiquées chez l'enfant) et pourrait diminuer le taux de complications (29).

LA PRISE EN CHARGE DES TÉLOMÉROPATHIES AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

Depuis 2016, la prise en charge des PID au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) est coordonnée par le Professeur Froidure. Conformément aux recommandations ATS/ERS (30), toutes les pathologies interstitielles sont discutées lors de réunion multidisciplinaire réunissant les services de pneumologie (Pr. A. Froidure, Pr. T. Pieters), le service de radiologie (Pr. B. Ghaye, Pr. E. Coche) et le service d'anatomopathologie (Dr. D. Hoton). En cas de suspicion de téloméropathies, un avis hématologique via le Dr. Poiré et une prise en charge génétique par le Dr. De Leener font partie du bilan de base. L'analyse génétique et la mesure de la longueur des télomères sont effectuées en collaboration avec l'hôpital Bichat à Paris (structure reprise au sein de la figure 5). La réalisation d'une analyse génétique chez les apparentés à risque est discutée avec le patient/la famille dans service de génétique des CUSL. En cas de mutation mise en évidence chez un apparenté asymptomatique, un bilan PID classique est alors réalisé dans un premier temps, avec un suivi annuel par prise de sang et fonction respiratoire.

CONCLUSION

Les téloméropathies forment un groupe d'affections monogéniques multisystémiques dont la manifestation la plus commune à l'âge adulte est une fibrose pulmonaire rapidement progressive. Le caractère systémique de la maladie, associé à la susceptibilité au développement de toxicités médicamenteuses nécessitent une prise en charge spécifique. Les Cliniques Universitaires Saint-Luc ont depuis 2016 mis en place un trajet de soin spécifique associant les services de pneumologie, hématologie et génétique. Dans les années à venir, une majoration du nombre de cas est à prévoir, du fait de la plus grande vigilance en première et seconde ligne par rapport aux fibroses pulmonaires, une évolution de la connaissance de ces pathologies et la subspécialisation de certains centres.

Bien que le pronostic de ces patients reste sombre, des traitements spécifiques aux téloméropathies et des schémas médicamenteux spécifiques devraient permettre de limiter les complications à l'avenir. Des études complémentaires sont nécessaires afin de s'assurer de l'efficacité des traitements anti-fibrosants, de valider des traitements immunosuppresseurs plus légers chez les patients greffés et de confirmer l'effet du danazol.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La présence d'une fibrose pulmonaire avant 50 ans, d'une atteinte multisystémique inexpliquée et/ou d'une composante familiale doit faire évoquer une fibrose pulmonaire familiale.

L'absence de mutation retrouvée n'exclut pas une fibrose pulmonaire familiale.

Une vigilance particulière est nécessaire lors de l'utilisation de traitements cytotoxiques au vu de la fréquence majorée d'effets secondaires.

RÉFÉRENCES

1. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2017;389(10082):1941-52.
2. Peabody JW, Peabody JW, Jr., Hayes EW, Hayes EW, Jr. Idiopathic pulmonary fibrosis; its occurrence in identical twin sisters. Dis Chest. 1950;18(4):330-44.
3. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. Thorax. 2002;57(4):338-42.
4. Talbert JL, Schwartz DA. Pulmonary Fibrosis, Familial. In: *Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al.*, editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
5. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, *et al.* A Common MUC5B Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2011;364(16):1503-12.
6. O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. Nat Rev Mol Cell Biol. 2010;11(3):171-81.
7. Cohen SB, Graham ME, Lovrecz GO, Bache N, Robinson PJ, Reddel RR. Protein Composition of Catalytically Active Human Telomerase from Immortal Cells. Science. 2007;315(5820):1850.
8. Vannier J-B, Pavicic-Kaltenbrunner V, Petalcorin Mark IR, Ding H, Boulton Simon J. RTEL1 Dismantles T Loops and Counteracts Telomeric G4-DNA to Maintain Telomere Integrity. Cell. 2012;149(4):795-806.
9. Moon DH, Segal M, Boyraz B, Guinan E, Hofmann I, Cahan P, *et al.* Poly(A)-specific ribonuclease (PARN) mediates 3'-end maturation of the telomerase RNA component. Nature genetics. 2015;47(12):1482-8.
10. Borie R, Kannengiesser C, Sicre de Fontbrune F, Gouya L, Nathan N, Crestani B. Management of suspected monogenic lung fibrosis in a specialised centre. European Respiratory Review. 2017;26(144).
11. Vulliamy T, Marrone A, Szydlo R, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Disease anticipation is associated with progressive telomere shortening in families with dyskeratosis congenita due to mutations in TERC. Nat Genet. 2004;36(5):447-9.
12. Alder JK, Cogan JD, Brown AF, Anderson CJ, Lawson WE, Lansdorp PM, *et al.* Ancestral Mutation in Telomerase Causes Defects in Repeat Addition Processivity and Manifests As Familial Pulmonary Fibrosis. PLOS Genetics. 2011;7(3):e1001352.
13. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. Mutation research. 2012;730(1-2):52-8.
14. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein A-LA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, *et al.* Telomere Lengths, Pulmonary Fibrosis and Telomerase (TERT) Mutations. PLOS ONE. 2010;5(5):e10680.
15. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, *et al.* Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. Eur Respir J. 2016;48(6):1710-20.

RÉFÉRENCES

16. Wuyts W, Bondue B, Dahlqvist C, Slabbynck H, Schlesser M, Richir K, *et al.* PROOF: A Prospective Observational Registry to Describe the Disease Course and Outcomes of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients in a Real-World Clinical Setting. PROOF-Registry Belgium - Luxembourg: Comorbidities in 175 IPF Patients at Inclusion. A103 IPF: MORE ABOUT THERAPY AND OUTCOMES. Am Thor Soc Int Conference Abstracts: American Thoracic Society; 2016. p. A2698-A.
17. Borie R, Tabeze L, Thabut G, Nunes H, Cottin V, Marchand-Adam S, *et al.* Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. Eur Resp J. 2016;48(6):1721-31.
18. Kimura M, Stone RC, Hunt SC, Skurnick J, Lu X, Cao X, *et al.* Measurement of telomere length by the Southern blot analysis of terminal restriction fragment lengths. Nature Protocols. 2010;5:1596.
19. Baerlocher GM, Vulto I, de Jong G, Lansdorp PM. Flow cytometry and FISH to measure the average length of telomeres (flow FISH). Nature Protocols. 2006;1:2365.
20. Kropski JA, Pritchett JM, Zoz DF, Crossno PF, Markin C, Garnett ET, *et al.* Extensive Phenotyping of Individuals at Risk for Familial Interstitial Pneumonia Reveals Clues to the Pathogenesis of Interstitial Lung Disease. Am J Resp Crit Care Med. 2014;191(4):417-26.
21. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, *et al.* A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083-92.
22. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82.
23. Justet A, Thabut G, Manali E, Molina Molina M, Kannengiesser C, Cadranel J, *et al.* Safety and efficacy of pirfenidone in patients carrying telomerase complex mutation. Eur Resp J. 2018.
24. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, *et al.* Danazol Treatment for Telomere Diseases. NEngl J Med. 2016;374(20):1922-31.
25. Newton CA, Kozlitina J, Lines JR, Kaza V, Torres F, Garcia CK. Telomere length in patients with pulmonary fibrosis associated with chronic lung allograft dysfunction and post–lung transplantation survival. J Heart Lung Transpl. 2017;36(8):845-53.
26. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, Le Pavec J, Mal H, Bergot E, *et al.* Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. J Heart Lung Transpl : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2015;34(4):538-46.
27. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, Snyder LD, Riise GC, Wagner CL, *et al.* Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. Eur Resp J. 2014;44(1):178-87.
28. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, Schrump DS, Peterson NR, Pons V, *et al.* A Spectrum of Severe Familial Liver Disorders Associate with Telomerase Mutations. PLOS ONE. 2009;4(11):e7926.
29. Nelson AS, Marsh RA, Myers KC, Davies SM, Jodele S, O'Brien TA, *et al.* A Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Patients with Dyskeratosis Congenita Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biology of blood and marrow transplantation : J Am Soc Blood Marrow Transpl. 2016;22(5):884-8.
30. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, *et al.* Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Resp Crit Care Med. 2018;198(5):e44-e68.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts réel ou perçu, en relation avec cet article

AFFILIATIONS

1. Pôle de pneumologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain, Bruxelles
2. Service de pneumologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
3. Service d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
4. Centre de génétique humaine, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. THOMAS PLANTÉ-BORDENEUVE

Pôle de pneumologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique

Tour Claude Bernard

Avenue Hippocrate 54

1200 Woluwe-Saint-Lambert

Tel : 027649449

LIPERCOSYL®

ATORVASTATINE PERINDOPRIL ARGININE

Prix applicables depuis le 01/06/2019	Condition-nement	Prix public	Ticket modérateur	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
LIPERCOSYL 10 mg/5 mg	30 gél.	17,50 €	4,46 €	2,67 €
	90 gél.	33,56 €	8,92 €	5,30 €
LIPERCOSYL 10 mg/10 mg	30 gél.	21,70 €	5,90 €	3,54 €
	90 gél.	50,18 €	12,86 €	7,64 €
LIPERCOSYL 20 mg/5 mg	30 gél.	19,43 €	5,12 €	3,07 €
	90 gél.	42,78 €	11,10 €	6,60 €
LIPERCOSYL 20 mg/10 mg	30 gél.	23,39 €	6,51 €	3,87 €
	90 gél.	59,39 €	15,00 €	8,94 €
LIPERCOSYL 40 mg/5 mg	30 gél.	19,05 €	4,99 €	2,99 €
	90 gél.	42,78 €	11,10 €	6,60 €
LIPERCOSYL 40 mg/10 mg	30 gél.	23,07 €	6,43 €	3,83 €
	90 gél.	59,39 €	15,00 €	8,94 €

DENOMINATION DU MEDICAMENT: LIPERCOSYL 10 mg/5 mg- LIPERCOSYL 20 mg/5 mg- LIPERCOSYL 40mg/5mg- LIPERCOSYL 10 mg/10 mg- LIPERCOSYL 20 mg/10 mg- LIPERCOSYL 40 mg/10 mg Gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Une gélule contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 10 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril. Une gélule contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 20 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril. Une gélule contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 40 mg atorvastatine, 5 mg de perindopril arginine équivalent à 3,395 mg de perindopril. Une gélule contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 10 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril. Une gélule contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 20 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril. Une gélule contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydratée équivalent à 40 mg atorvastatine, 10 mg de perindopril arginine équivalent à 6,79 mg de perindopril. Excipient à effet notoire : saccharose (33,9 mg pour Lipercosyl 10/5 mg, 46,8 mg pour Lipercosyl 20/5 mg, 72,6 mg pour Lipercosyl 40/5 mg, 54,9 mg pour Lipercosyl 10/10 mg, 67,8 mg pour Lipercosyl 20/10 mg, 93,6 mg pour Lipercosyl 40/10 mg). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gélule Lipercosyl 10 mg/5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 10 5 » imprimée en noir sur le corps bleu clair et le logo « » imprimé en noir sur la tête bleu clair et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs. Lipercosyl 20 mg/5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 20 5 » imprimée en noir sur le corps bleu clair et le logo « » imprimé en noir sur la tête bleue et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs. Lipercosyl 40 mg/5 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 40 5 » imprimée en noir sur le corps bleu et le logo « » imprimé en noir sur la tête bleue et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs. Lipercosyl 10 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 10 10 » imprimée en noir sur le corps vert clair et le logo « » imprimé en noir sur la tête vert clair et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs. Lipercosyl 20 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 20 10 » imprimée en noir sur le corps vert clair et le logo « » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs. Lipercosyl 40 mg/10 mg : gélule de taille 2 portant l'inscription « 40 10 » imprimée en noir sur le corps vert et le logo « » imprimé en noir sur la tête verte et contenant des granulés sphériques blancs ou légèrement blancs. Les gélules en gélatine de taille 2 font environ 18 mm de long. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Lipercosyl est indiqué comme traitement de substitution dans le cadre de la prise en charge du risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1 du RCP) de l'adulte correctement contrôlé avec l'atorvastatine et le perindopril administrés de manière concomitante à la même dose mais sous forme de produits séparés. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie : Adultes La posologie habituelle est d'une gélule une fois par jour. L'association à dose fixe ne convient pas à un traitement initial. Si une modification de la posologie est nécessaire, l'ajustement posologique doit se faire avec les composants individuels. Les patients devront continuer un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard pendant toute la durée du traitement par Lipercosyl. Traitements associés Pour les patients prenant du tipranavir, du ritonavir, du télaprévir ou de la ciclosporine en même temps que Lipercosyl, la dose d'atorvastatine dans Lipercosyl ne doit pas dépasser 10 mg/jour (voir rubrique 4.4 et 4.5 du RCP). Pour les patients prenant des médicaments antiviraux contre l'hépatite C contenant du bocéprévir, de l'elbasvir ou du grazoprévir en même temps que Lipercosyl, la dose d'atorvastatine dans Lipercosyl ne doit pas dépasser 10 à 20 mg/jour (voir rubrique 4.4 et 4.5 du RCP). Patients insuffisants rénaux Lipercosyl peut être administré à des patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min et ne convient pas à ceux ayant une clairance de la créatinine < 60 mL/min. Chez ces patients, il est recommandé d'effectuer un ajustement posologique personnalisé avec les composants individuels (voir rubrique 4.4 du RCP). Sujets âgés Les personnes âgées peuvent être traitées par Lipercosyl selon leur fonction rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Patients insuffisants hépatiques Lipercosyl doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Lipercosyl est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP). Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Lipercosyl chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore 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 Il est recommandé de prendre Lipercosyl en une prise quotidienne le matin avant le repas. Ne pas mâcher ou écraser la gélule. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité aux substances actives ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à une autre statine, 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 ; Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable (voir rubrique 4.6 du RCP) ; Antécédent d'angioedème lié à la prise d'un IEC ; Angioedème héréditaire ou idiopathique ; Association à des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP) ; Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP); Traitement par circulation extra-corporelle entraînant un contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5 du RCP) ; Sténose bilatérale importante de l'artère rénale ou sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique (voir rubrique 4.4 du RCP). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*:** ***Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:*** Effets hépatiques : Des tests fonctionnels hépatiques doivent être réalisés 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. Association avec d'autres médicaments Des précautions sont à prendre quand Lipercosyl 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…). Le risque de myopathie peut être également augmenté en association avec le gemfibrozil et les autres fibrates, l'érythromycine, la niacine, l'ézétimibe, les médicaments antiviraux contre l'hépatite C. Lipercosyl ne doit pas être administré simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, Lipercosyl doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. 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. 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 symptomatique (avec ou sans insuffisance rénale associée) ou chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique 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. Sténose des valves aortique et mitrale/Cardiomyopathie hypertrophique : A utiliser avec précaution. Transplantation rénale : Pas de données chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. Hypertension rénovasculaire : Chez les patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnellement unique, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale est majoré. Le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif. Une perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique, même chez les patients atteints de sténose artérielle rénale unilatérale. 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 < 60mL/min. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients ayant une sténose des artères rénales ; avec une hypertension rénovasculaire, risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Patients hémodialysés : Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité. Il conviendra d'utiliser un autre type de membrane de dialyse. 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. L'association de perindopril avec du sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison d'un risque accru d'angioedème. Le sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de perindopril. En cas d'arrêt de traitement par sacubitril/valsartan, le traitement par perindopril ne devra être initié que 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan. L'utilisation concomitante d'autres inhibiteurs de la NEP (par exemple : racécadotril) avec un IEC peut également accroître le risque d'angiœdème. Traitement concomitant avec inhibiteurs mTOR : risque plus élevé d'angio-œdème. Réactions anaphylactoïdes pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) : Interrompre transitoirement le traitement avant chaque aphérèse. Réactions anaphylactoïdes 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/Thrombocytopénie/Anémie : A utiliser avec une extrême précaution chez les patients atteints de collagénose à traduction vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procaïnamide. 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 à la peau noire. Toux : Non-productive, 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 aigüe, d'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie (par exemple héparine, co-trimoxazole). Association au lithium : Non recommandée. 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'aliskirène 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. Hyperaldostéronisme primaire: L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez ces patients (ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine). Intolérance au fructose/syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose/déficit en sucrase-isomaltase : Déconseillé. Sodium : Lipercosyl contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». INTERACTIONS*: Contre-indiqué : Aliskirène (patients diabétiques ou insuffisants rénaux), Traitements par circulation extra-corporelle, Sacubitril/valsartan. Déconseillés: Inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhhibiteurs de la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), aliskirène (patients autres que les patients diabétiques ou insuffisants rénaux), Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole), traitement associant un IEC et un ARA II, estramustine, lithium, diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamtérène, amiloride, éplérénone, spironolactone), sels de potassium, pamplemousse ou jus de pamplemousse. ***Précautions d'emploi:*** Inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4, digoxine, ezétimibe, acide fusidique, gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique, inhibiteurs des transporteurs protéiques, warfarine, antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux), baclofène, diurétiques non-épargneurs de potassium, racécadotril, inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus), anti-inflammatoires non-stéroïdiens (y compris l'aspirine ≥ 3g/jour). ***A prendre en compte :*** colchicine, colestipol, contraceptifs oraux, gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimetiques, antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques, sels d'or, antihypertenseurs et vasodilatateurs. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT***: Lipercosyl est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives fiables. **FERTILITE* EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES*:** Une faible pression artérielle peut apparaître chez certains patients. **EFFETS INDESIRABLES:** Résumé du profil: Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine et le perindopril administrés séparément sont : rhinopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémie, étourdissements, céphalée, dysgueusie, paresthésie, défauts visuels, acouphène, vertige, hypotension, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleur abdominale haute et basse, dyspepsie, diarrhée, constipation, flatulence, rash, prurit, gonflement de l'articulation, extrémités douloureuses, arthralgie, contractures musculaires, myalgie, dorsalgie, asthénie, test hépatique anormal, créatine phosphokinase sanguine augmentée. Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par atorvastatine et perindopril, administrés sous forme d'association fixe ou séparément, et sont répertoriés selon la classification de système d'organes MedDRA et listés par ordre de fréquence selon la convention suivante : Très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1 000, <1/100); rare (≥1/10 000, <1/1 000); très rare (<1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). ***Infections et infestations :*** Rhinopharyngite : Atorvastatine Fréquent Rhinite : Perindopril Très rare ***Affections hématologiques et du système lymphatique :*** Thrombocytopénie : Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Leucopénie/neutropénie : Perindopril Très rare Eosinophilie : Perindopril Peu fréquent* Agranulocytose/pancytopénie : Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G-6PDH : Perindopril Très rare ***Affections du système immunitaire :*** Hypersensibilité : Atorvastatine Fréquent Anaphylaxie : Atorvastatine Très rare ***Troubles du métabolisme et de la nutrition :*** Hyperglycémie : Atorvastatine Fréquent 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 Humeur modifiée: Perindopril Peu fréquent Trouble du sommeil : Perindopril Peu fréquent Cauchemar : Atorvastatine Peu fréquent Etat confusionnel : Perindopril Très rare ***Affections du système nerveux :*** Somnolence : Perindopril Peu fréquent* Etourdissement : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Céphalée : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Dysgueusie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Syncope : Perindopril Peu fréquent* Hypoesthésie : Atorvastatine : Peu fréquent Paresthésie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Neuropathie périphérique : Atorvastatine Rare Accident vasculaire cérébral possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque : Perindopril Très rare Amnésie : Atorvastatine Peu fréquent ***Affections oculaires :*** Défauts visuels : Atorvastatine Rare Perindopril Fréquent Vision trouble: Atorvastatine Peu fréquent Affections de l'oreille et du labyrinthe: Acouphène : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Vertige : Perindopril Fréquent Perte auditive : Atorvastatine Très rare Affections cardiaques: Infarctus du myocarde, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque : Perindopril Très rare Angine de poitrine : Perindopril Très rare Arythmie : Perindopril Très rare Tachycardie : Perindopril Peu fréquent* Palpitations : Perindopril Peu fréquent*. ***Affections vasculaires :*** Hypotension (et effets liés à l'hypotension) : Perindopril Fréquent Vascularite : Perindopril Peu fréquent* Phénomène de Raynaud : Perindopril Fréquence indéterminée. ***Affections respiratoires,*** thoraciques et médiastinales: Douleur pharyngolaryngée : Atorvastatine Fréquent Epistaxis : Atorvastatine Fréquent Toux : Perindopril Fréquent Dyspnée : Perindopril Fréquent Bronchospasme : Perindopril Peu fréquent Pneumopathie à éosinophiles : Perindopril Très rare. ***Affections gastro-intestinales :*** Nausée : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Vomissement : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Douleur abdominale haute et basse : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Dyspepsie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Diarrhée : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Constipation : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Bouche sèche : Perindopril Peu fréquent Pancréatite : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Eructation : Atorvastatine Peu fréquent Flatulence : Atorvastatine Fréquent ***Affections hépatobiliaires :*** Hépatite cytolytique ou cholestatique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Cholestase : Atorvastatine Rare Insuffisance hépatique : Atorvastatine : Très rare ***Affections de la peau et du tissus sous-cutané :*** Rash : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Prurit : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Urticaire : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Hyperhidrose : Perindopril Peu fréquent Aggravation de psoriasis: Perindopril Rare*Alopécie : Atorvastatine Peu fréquent Angioedème : Atorvastatine Rare Perindopril Peu fréquent Pemphigoïde : Perindopril Peu fréquent* Syndrome de Stevens-Johnson : Atorvastatine Rare Réactions de photosensibilité : Perindopril Peu fréquent* Nécrolyse épidermique toxique : Atorvastatine Rare Erythème multiforme : Atorvastatine Rare Perindopril Très rare ***Affections musculo-squelettiques et systémiques :*** Gonflement de l'articulation : Atorvastatine Fréquent Extrémités douloureuses : Atorvastatine Fréquent Arthralgie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent* Contractures musculaires : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Myalgie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent* Dorsalgie : Atorvastatine Fréquent Cervicalgie : 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 nécrosante à médiation immunitaire : Atorvastatine Indéterminée ***Affections du rein et des voies urinaires :*** Insuffisance rénale : Perindopril Peu fréquent Insuffisance rénale aiguë : Perindopril Très rare ***Affections des organes de reproduction et du sein :*** Dysérection : Perindopril Peu fréquent Gynécomastie : Atorvastatine Très rare ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*** Asthénie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Fatigue : Atorvastatine Peu fréquent Douleur thoracique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent* Malaise : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent* Œdèmes périphériques : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent* Fièvre : 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 Elévation de la bilirubinémie : Perindopril Rare Diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite : Perindopril Très rare Augmentation du poids : Atorvastatine Peu fréquent Leucocyturie : Atorvastatine Peu fréquent Anomalies des tests de la fonction hépatique : Atorvastatine Fréquent Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase : Atorvastatine Fréquent ***Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :*** Chutes : Perindopril Peu fréquent*. * Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMGCoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant de l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement pertinentes (> 3 fois la LSN) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8% des patients traités par l'atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients (voir rubrique 4.4 du RCP). Une augmentation du taux sérique de la CPK de plus de trois fois la LSN a été observée chez 2,5% des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMGCoA réductase au cours d'essais cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la LSN ont été constatés chez 0,4% des patients traités par l'atorvastatine (voir rubrique 4.4 du RCP). Les évènements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Dysfonction sexuelle. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle diffuse, particulièrement au cours d'un traitement de longue durée (voir rubrique 4.4 du RCP). Diabète : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle). Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) ont été rapportés avec d'autres IEC. Le SIADH peut être considéré comme une complication très rare mais cependant possible d'un traitement par IEC, dont le perindopril. Déclaration des effets indésirables suspectés: ***La déclaration des effets indésirables suspectés*** après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - 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. **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). PRESENTATION*: Boîtes de 30 et 90 (3 récipients de 30) gélules. **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:** Lipercosyl 10 mg/5 mg, gélules, récipient PP : BE525680 Lipercosyl 10 mg/5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525697 Lipercosyl 20 mg/5 mg, gélules, récipient PP : BE525706 Lipercosyl 20 mg/5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525715 Lipercosyl 40 mg/5 mg, gélules, récipient PP : BE525724 Lipercosyl 40 mg/5 mg, gélules, flacon HDPE : BE525733 Lipercosyl 10 mg/10 mg, gélules, récipient PP : BE525742 Lipercosyl 10 mg/10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525751 Lipercosyl 20 mg/10 mg, gélules, récipient PP : BE525760 Lipercosyl 20 mg/10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525777 Lipercosyl 40 mg/10 mg, gélules, récipient PP : BE525786 Lipercosyl 40 mg/10 mg, gélules, flacon HDPE : BE525795. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 07/2019. * Pour une information complète, se référer au RCP. BF LC NA 07 19 – Date d'approbation du RCP abrégé :08/08/2019.

BF 20 LC C1 BI PR SP 04 - Date d'approbation de l'information médicale: 12/08/2019

NOUVEAU

LIPERCOSYL®

ATORVASTATINE | PERINDOPRIL ARGININE

Pour une protection cardiovasculaire optimale :

Jamais l'un sans l'autre !

ATORVASTATINE + PERINDOPRIL

10 mg / 5 mg | 10 mg / 10 mg | 20 mg / 5 mg | 20 mg / 10 mg | 40 mg / 5 mg | 40 mg / 10 mg

1 prise/jour[1] le matin

Remboursé en B et « bon marché »[2]

Disponible en boîtes de 30 et 90 gélules

1. RCP LIPERCOSYL. 2. Selon les prix applicables au 12/08/2019

SERVIER

BF 20 LC C1 BI PR SP 04 - Date d'approbation de l'information médicale: 12/08/2019

Médecine interne et peau

Marine Beeckman (1), Deborah Debois (1), Didier Bessis (2), Marie Baeck (1).

Dermatology and internal medicine

We herein report on the «PEAUse dermatologique» meeting of the Cliniques universitaires Saint-Luc held on May 14, 2018, which was focused on the topic "dermatology and internal medicine". For this occasion, Professor Didier Bessis, head of the Dermatology department of the CHU Montpellier and specialist in the care of rare dermatological diseases, presented us some clinical cases and four examples of new clinical entities in dermatology.

KEY WORDS

Sarcoidosis, dermatomyositis, macular lymphocytic arteritis, acrodermatitis enteropathica, pyodermatitis–pyostomatitis vegetans, neutrophilic aseptic abscess, amicrobial pustulosis of the folds, red finger syndrome, Cushing's syndrome, mixed cryoglobulinemia, multicentric reticulohistiocytosis

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques universitaires Saint-Luc du 14 mai 2018, organisée sur le thème de la dermatologie et de la médecine interne. Pour l'occasion, le Professeur Didier Bessis, chef du service de Dermatologie du CHU Montpellier et spécialiste dans le domaine des maladies rares dermatologiques, nous a présenté quelques cas cliniques ainsi que quatre exemples de nouvelles entités cliniques en dermatologie

Que savons-nous à ce propos ?

De nombreuses pathologies internistiques présentent des manifestations cutanées. Le dermatologue a un rôle essentiel dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces pathologies.

Que nous apporte cet article ?

Le Pr. Bessis, spécialiste dans le domaine des maladies rares dermatologiques, partage sa passion et son expérience autour de quelques cas cliniques et nous fait découvrir de nouvelles entités cliniques en dermatologie.

What is already known about the topic?

Many internal pathologies present with cutaneous manifestations. The dermatologist plays an essential role in the diagnostic and therapeutic management of these pathologies.

What does this article bring up for us?

Professor Bessis, a specialist in rare dermatological diseases, has shared his passion and experience presenting a few clinical cases, and has introduced us to new clinical entities in dermatology.

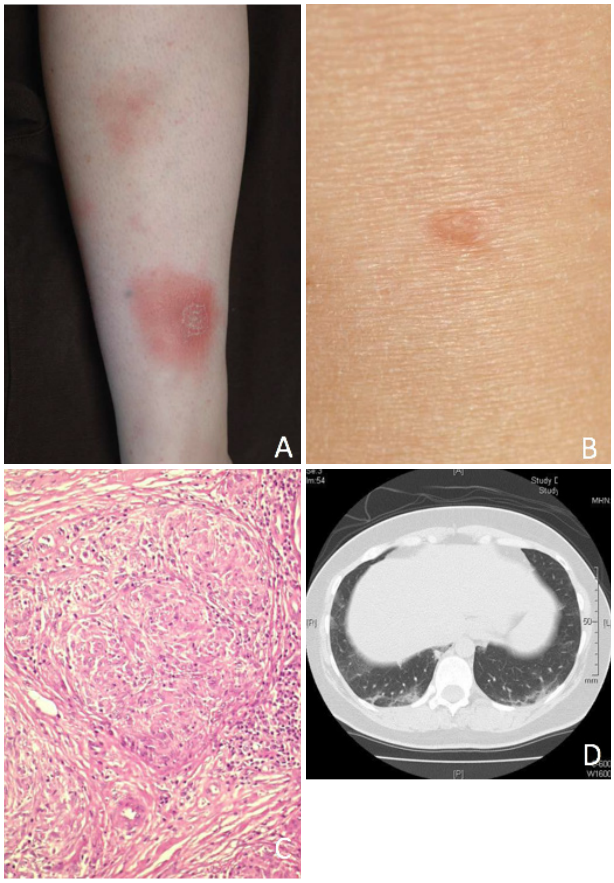
Louvain Med 2019; 138 (7): 439-445

MOTS-CLÉS ▶ **Sarcoïdose, dermatomyosite, artérite maculeuse, acrodermatite entéropathique, pyodermite-pyostomatite végétante, abcès aseptique neutrophilique, pustulose amicrobienne des plis, syndrome de cushing iatrogène, cryoglobulinémie mixte, réticulohistiocytose multicentrique**

Didier Bessis

Le Professeur Bessis nous a présenté quelques cas cliniques.

CAS 1



A. Volumineuse nouure du membre inférieur avec desquamation centrale
B. Papule isolée du genou droit
C. Granulome sarcoïdosique à la biopsie
D. Scanner thoracique : adénopathies hilaires et infiltrat parenchymateux diffus

Une femme de 32 ans présente des nouures des membres inférieurs avec desquamation centrale (Image A). Elle présente également une papule isolée du genou droit (Image B). La biopsie de la papule révèle un granulome (Image C) et permet ainsi de faire le diagnostic de **sarcoïdose**. La patiente présente également une atteinte pulmonaire avec des adénopathies hilaires et un infiltrat parenchymateux diffus (Image D). Il s'agit d'une forme de sarcoïdose aiguë appelée également **syndrome de Löfgren**. Devant une clinique d'érythème noueux, il est donc important de réaliser un examen clinique attentif à la recherche de papules sarcoïdosiques, en particulier au niveau des genoux car elles permettent alors d'orienter rapidement le diagnostic. La sarcoïdose se présente sous forme cutanée dans 20 à 35% des cas et peut prendre des aspects cliniques très variables. L'atteinte des genoux correspond à ¼ des manifestations cutanées.

CAS 2

Dermatomyosite de forme pseudo-séborrhéique

Un homme de 78 ans présente depuis un an une éruption érythémato-squameuse du visage et du cou, de topographie séborrhéique, en aggravation progressive. Il présente également une atteinte psoriasiforme et lilacée des coudes et des genoux ainsi qu'une atteinte modérée des mains sous forme de dermite irritative des trois premiers doigts. A la biologie, il présente des anticorps anti-nucléaires non typés à 1/1280, mouchetés. Les anticorps anti-muscles sont négatifs. Il s'agit d'une **dermatomyosite de forme pseudo-séborrhéique**. Par ce cas, nous retiendrons surtout que l'aspect clinique des mains dites de « mécaniciens » signent souvent une forme particulière de dermatomyosite : **le syndrome des anticorps anti-synthétases**. Ainsi, elle se caractérise sur le plan cutané par l'aspect classique en "mains de mécanicien ou pieds de randonneur", par une atteinte musculaire minime mais aussi par une arthropathie sévère ainsi qu'un risque élevé de pneumopathie interstitielle.

CAS 3

A. Erythrose faciale
B. Erythème flagellé des épaules
C. Papules digitales et atteinte hyperkératosique des plis palmaires
D. Chéilite et ulcérations grisées de la langue

Une femme de 74 ans présente depuis 6 mois une érythrose faciale (Image A) associée à un érythème flagellé des épaules (Image B). Elle présente également une atteinte des mains (Image C) ainsi qu'une chéilite, des érosions buccales et des ulcérations grisées de la langue (Image D). Elle souffre en parallèle d'une dyspnée d'aggravation rapide. Le bilan biologique est normal. Le scanner thoracique révèle une pneumopathie interstitielle diffuse avancée. Il s'agit d'une **dermatomyosite avec anticorps anti-MDA-5**. Cette forme correspond à 10 à 35% des dermatomyosites et est caractérisée par l'absence d'atteinte musculaire, des signes cutanés particuliers (une atteinte hyperkératosique des plis palmaires interdigitaux, des papules digitales, des « mains de mécaniciens », des nécroses digitales et une atteinte orale) ainsi qu'un risque important de pneumopathie interstitielle. Cette forme clinique amyopathique est d'évolution souvent aiguë avec un risque de mortalité élevé, principalement lors de la première année. Elle est également fréquente chez l'enfant mais elle diffère dans ce cas par la clinique et l'absence d'atteinte pulmonaire. Ainsi, retenons principalement que devant un érythème flagellé il faut penser à une dermatomyosite. Les principaux diagnostics différentiels des éruptions flagellées sont une intoxication aux shiitakés (champignons chinois) ou une réaction à la bléomycine.

CAS 4

Trois patients, respectivement une femme de 26 ans (Image A), une femme de 42 ans (Image B) et un homme de 32 ans (Image C-D) présentent depuis plusieurs années des macules asymptomatiques hyperpigmentées et réticulées sous forme de livédo ramifié des pieds et des chevilles, à évolution ascendante. Une biologie complète (hémogramme, bilan d'hémostase, fonction rénale, VS, CRP, cryoglobulinémie, cryofibrinogène, agglutinines froides, marqueurs auto-immuns, compléments, anti-phospholipides, bilan de thrombophilie, sérologies) est

Macules hyperpigmentées et réticulées des membres inférieurs à évolution ascendante chez quatre patients.

réalisée ainsi qu'une protéinurie de 24h. Les résultats sont normaux. Les biopsies cutanées montrent un infiltrat inflammatoire lymphocytaire autour des artères de moyen calibre du derme profond ainsi qu'une exocytose au niveau des parois vasculaire, des anneau fibrineux concentriques au niveau de la lumière vasculaire ainsi que des remaniements thrombotiques intra-luminaux. L'histologie ressemble à celle d'une vascularite comme la PAN mais la clinique est différente. Le diagnostic retenu est ainsi celui d'une **artérite maculeuse** ou **artérite lymphocytaire thrombophilique,** une forme à minima de PAN cutanée d'évolution indolente, sans atteinte systémique et de très bon pronostic. Le diagnostic est essentiellement clinique. Les traitements sont peu efficaces et plutôt à visée esthétique.

CAS 5

A-B-C-D. Lésions érosives éparses chez un jeune homme de 19 ans
E. Lésion érosive de la langue chez une fillette de 6 ans
F. Lésion arciforme du visage, croûteuse et érosive en périphérie, chez une fillette de 6 ans

Deux patients, une fillette de 6 ans et un jeune homme de 19 ans, présentent une éruption au cours du traitement de leur maladie de Crohn. Tous deux ont également en commun de bénéficier d'une nutrition parentérale. Le jeune homme présente une éruption initialement pustuleuse puis érosive du visage, une glossite, une atteinte érosive des pulpes digitales et des parties génitales ainsi qu'une apathie importante (Images A-B-C-D). La fillette présente une lésion particulière du visage, croûteuse et érosive en périphérie, avec un contour arciforme (Image F). Elle présente également des lésions érosives de la pointe de la langue (Image E) ainsi que sur les parties génitales. L'aspect clinique est fortement évocateur d'une **acrodermatite entéropathique sur carence en zinc**. Le diagnostic sera confirmé après épreuve thérapeutique par supplémentation intraveineuse en zinc avec une amélioration clinique spectaculaire.

CAS 6

Une femme de 45 ans avec antécédent de RCUH présente une éruption pustuleuse fébrile depuis deux jours accompagnée d'un syndrome inflammatoire. Les lésions sont papulo-pustuleuses et se situent au niveau du visage, des paupières inférieures et du dos. Un traitement par aciclovir est instauré sans aucune amélioration clinique. Après trois jours, une lésion pustuleuse bordée d'un contour violacé apparaît au niveau du doigt. La biopsie révèle un infiltrat neutrophilique avec œdème dermique confirmant le diagnostic de **pyodermite-pyostomatite végétante**, une fome rare de dermatose neutrophilique. La topographie des pustules est linéaire

Lésions papulo-pustuleuses éparses chez une jeune femme de 45 ans

avec une coalescence typiquement en « trace d'escargots ». Dans cette forme, l'atteinte orale est prédominante. Cette pathologie est généralement associée aux colites ulcéreuses, particulièrement à la RCUH. Le traitement repose sur une corticothérapie générale.

CAS 7

Nodules, abcès et pustules inflammatoires des membres inférieurs chez quatre patients.

Quatre patients, respectivement deux femmes de 26 ans (Images A-D), une femme de 28 ans (Image B) et un homme de 66 ans (Image C) présentent des poussées récidivantes de nodules, d'abcès et de pustules inflammatoires des membres inférieurs. Ils souffrent tous d'une maladie de Crohn. L'histologie révèle des abcès profonds à polynucléaires neutrophiles. La bactériologie, la parasitologie et la mycobactériologie sont négatives. La biologie montre une hyperleucocytose à neutrophiles et un syndrome inflammatoire. Ainsi, devant cet aspect clinique fortement évocateur de processus infectieux, une antibiothérapie est rapidement mise en place mais sans aucune amélioration clinique. Le diagnostic d'**abcès aseptique neutrophilique** est donc retenu. Cette pathologie est associée à la maladie

de Crohn principalement mais également aux maladies rhumatismales inflammatoires. Des manifestations extra-cutanées sont possibles. Le traitement correspond à une corticothérapie orale.

CAS 8

Lésions papulo-pustuleuses du périnée, des aisselles et du CAE chez une femme de 48 ans.

Une femme de 48 ans avec des antécédents de lupus érythémateux disséminé et de thyroïdite d'Hashimoto présente une éruption pustuleuse récidivante par poussées depuis plus d'un an. Les lésions pustuleuses sont principalement situées au niveau du périnée, des organes génitaux externes, des fesses, des aisselles, du conduit auditif externe et du cuir chevelu. Le diagnostic est celui d'une **pustulose amicrobienne des plis**, forme de dermatose neutrophilique dont la topographie est caractéristique. A l'histologie on retrouve des pustules spongiformes sous-cornée. Le diagnostic différentiel principal est le psoriasis pustuleux. Cette pathologie est fréquemment associée au LES, aux connectivites et aux thyroidites auto-immunes. Ainsi, des facteurs d'auto-immunités peuvent être retrouvés à la biologie. Le traitement correspond en première intention à une thérapie par colchicine.

CAS 9

Un homme de 42 ans avec antécédent de cirrhose sur hépatite C présente depuis 3 mois un érythème télangiectasique des extrémités digitales. L'érythème est disposé en « doigts de gants », s'efface à la vitropression et est indolore. Il ne présente aucune autre lésion cutanée. Le bilan de vascularite est négatif. La biologie exclut le VIH et une cryoglobulinémie. L'histologie révèle uniquement

Erythème télangiectasique des extrémités digitales chez un homme de 42 ans.

des vaisseaux dermiques dilatés. Il s'agit d'un cas de « **red fingers syndrome** ». Cette entité est souvent associée au VIH, au VHC, au VHB, à la cryoglobulinémie mixte et à la polyarthrite rhumatoïde.

CAS 10

A. Œdème du cou en position assise
B. Lésions violines des membres inférieurs

Une femme de 22 ans souffre de discopathie lombaire et est traitée par anti-inflammatoires et infiltrations de corticoïdes retard. Elle présente un œdème du cou en position assise. Elle est par ailleurs en bon état général. Le scanner est normal. Elle présente également des lésions violines maculeuses, un peu infiltrées à la palpation. La biopsie révèle de simples hématomes. Il s'agit d'un **syndrome de cushing iatrogène** sur injection de corticoïdes retard.

CAS 11

Taches anémiques de Bier chez une femme de 75 ans.

Une femme de 75 ans présente depuis 4 ans des macules blanches majorées en position debout avec une érythrocyanose diffuse et des lésions de raynaud qui se déplacent spontanément. Les lésions correspondent à des

taches anémiques de Bier. Le bilan biologique mettra en évidence une **cryoglobulinémie mixte essentielle** IgM kappa.

CAS 12

Nodules érythémateux des mains chez un homme de 45 ans

Un homme de 45 ans présente une arthrite destructrice des mains depuis 3 mois avec apparition progressive de nodules sur les mains et sur les oreilles. A l'histologie on observe une prolifération histiocytaire non langerhansienne. Il s'agit d'un cas de **réticulohistiocytose multicentrique**, une histiocytose non langerhansienne qui associe une atteinte articulaire destructrice et des nodules cutanés prédominants au niveau du dos des doigts et du contour des ongles, appelés typiquement en « collier de perles de corail ». Cette pathologie atteint surtout les femmes vers la cinquantaine et peut être associée à une néoplasie, en particulier les hémopathies et les néoplasies mammaires et gastriques. Le traitement correspond généralement à une corticothérapie associée à des immunosuppresseurs.

PEUT-ON ENCORE DÉCOUVRIR DE NOUVELLES ENTITÉS EN DERMATOLOGIE ET EN MÉDECINE INTERNE ?

QUE FAIRE DES TABLEAUX CLINIQUES « INCLASSABLES » ?

Nous sommes régulièrement confrontés à des tableaux cliniques surprenants, ne correspondant à priori à aucune entité clinique reconnue. La prise de photographies, leur classement, leur comparaison et leur confrontation aux données cliniques existantes permet parfois d'établir des diagnostics rétrospectifs. D'autre part, lorsqu'une clinique nous interpelle, la recherche dans la littérature est essentielle ainsi que la concertation avec les paires.

Voici quatre exemples de nouvelles entités ou redécouvertes en dermatologie et médecine interne.

1er exemple

Quatre plantes de pieds présentant à des degrés divers un érythème, de l'hyperkératose et des squames.

Voici cinq plantes de pieds chez des patientes suivies pour un lupus érythémateux sub-aigu avec des anticorps anti SSA. Les patientes se plaignent de sensibilité plantaire. Les plantes présentent un érythème, de l'hyperkératose et des squames à des degrés divers. La dernière patiente présente une sémiologie caractéristique et a éveillé la curiosité du Professeur Bessis. Elle présente une hyperkératose et des callosités jaunâtres sur un fond livédoide. Est-ce une entité à part entière ? Le diagnostic a été posé grâce à une lecture attentive de la littérature et grâce à l'aide du Docteur D.Lipskers, Professeur au CHU de Strasbourg. Il s'agit **d'une forme de chevauchement lupus-lichen acral**, dans le cadre du lupus sub-aigu.

2e exemple

Deux présentations d'acrosyndrome

Deux patientes sont suivies pour un acrosyndrome. Elles présentent des engelures, un raynaud, une acrocyanose, des lésions de nécroses digitales, des ongles dystrophiques et des mains en battoire. Elles souffrent toutes deux d'anorexie mentale. Est-ce une manifestation de l'anorexie mentale ? La recherche dans la littérature a mis en évidence plusieurs cas d'**acromégalie** avec cet

aspect très caractéristique des mains liés à **l'anorexie mentale** et a permis de confirmer le lien entre ce tableau clinique et cette pathologie mentale.

3e exemple

Erythème réticulé du tronc chez trois patients

Trois patients en bon état général présentent un érythème suspendu au niveau du tronc, sous forme d'un érythème réticulé avec un renforcement papuleux au centre des mailles. La biopsie révèle un infiltrat lymphocytaire. La biologie met en évidence des anticorps anti JO1. Il s'agit d'une **dermatomyosite avec syndrome des anti-synthétases**. Cet érythème du tronc semble donc être particulier à cette forme de dermatomyosite.

4e exemple

Plusieurs cas de syndrome BASCULE

Voici plusieurs patients qui présentent une intolérance à la station debout, immobile et prolongée. Dans ces conditions, ils développent une érythrocyanose avec des taches anémiques ressemblant aux taches de bier mais qui diffèrent par la présence de plaques rosées, urticariennes et prurigineuses au centre des taches anémiques. La biopsie révèle uniquement des vaisseaux dilatés. La mise en commun de plusieurs cas similaires a permis d'individualiser un nouveau syndrome : il s'agit du **syndrome BASCULE** (Bier Anaemic Spots Cyanosis Urticaria-like Eruption). Ce syndrome s'associe à un risque de tachycardie posturale orthostatique, d'hypotension orthostatique et d'épisodes syncopales.

AFFILIATIONS

1. Service de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
2. Service de Dermatologie, CHU Montpellier, Montpellier.

LIFE CHANGES

Tremfya	PP incl. 6% TVA	BO	BIM
100 mg - 1 seringue préremplie :	2.175,66 €	12,10 €	8,00 €

You don't prescribe a treatment, you prescribe an open mind

Complete and durable skin clearance[1]

1 patient sur 2 atteint et maintient un PASI 100 avec déjà des données jusqu'à 3 ans[1]

Traitement pour les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui sont éligibles à un traitement systémique[2]

© Janssen-Cilag NV – CP-77919 – 12.02.2019 – VU/ER Vincent Seynhaeve, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Tremfya® (guselkumab)

1. Griffiths, et al., Fall Clinical Dermatology 2018 (poster presentation); 2. RCP Tremfya

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. Posologie: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. *Personnes âgées (≥ 65 ans):* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. *Insuffisance rénale ou hépatique:* Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'« Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active ; voir rcp). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. Tableau récapitulatif des effets indésirables Au total, 1 748 patients ont été traités par Tremfya au cours d'une étude de phase II et de trois études de phase III dans le psoriasis en plaques. Parmi eux, 1 393 sujets atteints de psoriasis ont été exposés à Tremfya pendant au moins 6 mois et 728 sujets ont été exposés pendant au moins 1 an (c'est-à-dire, traités jusqu'à la semaine 48). Les fréquences des effets indésirables spécifiés ont été déterminées d'après une analyse des données poolées de 823 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant reçu Tremfya pendant les périodes contrôlées *versus* placebo de deux études de phase III. Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes:** *Fréquence:* Effet indésirable. **Infections et infestations:** *Très fréquent:* Infections des voies respiratoires supérieures. *Fréquent:* Gastro-entérite; Infections à Herpes simplex; Dermatophytoses. **Affections du système immunitaire:** *Peu fréquent:* Hypersensibilité. **Affections du système nerveux:** *Fréquent:* Céphalée. **Affections gastro-intestinales:** *Fréquent:* Diarrhée. **Affections de la peau et du tissus sous-cutané:** *Fréquent:* Urticaire; *Peu fréquent:* Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** *Fréquent:* Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** *Fréquent:* Érythème au site d'injection; *Peu fréquent:* Douleur au site d'injection. Description de certains effets indésirables: *Gastro-entérite:* Pendant la période contrôlée *versus* placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquement dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 48. *Réactions au site d'injection:* Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient tous de sévérité légère à modérée. Aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. *Immunogénicité:* L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des sujets traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les sujets ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des sujets traités par Tremfya. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.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 **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos prerempli. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 14/02/2019. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée pas Janssen.

Téléphone : 0800 93 377 • **E-mail :** janssen@jacbe.jnj.com • **Internet :** www.janssen.com/belgium

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Hypomagnésémie sévère induite par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons : à propos de 2 cas et revue de la littérature

Matveï Apraxine(1,2), Pierre Levecque†(3), Patrick Druez(1), Karin Dahan(4) Jean-François Cambier(2), Jean-Philippe Lengelé(2)

Severe hypomagnesemia induced by proton pump inhibitors: description of two cases and review of the literature

Proton pump inhibitors, an essential treatment of gastric acid-related disorders, can cause hypomagnesemia, associated with functional hypoparathyroidism and hypocalcemia. Symptoms may be either minor like cramps or more severe like rhabdomyolysis, cardiac arrhythmias, or epilepsy. We have herein reported on two cases presenting with severe hypomagnesemia, which quickly resolved following drug withdrawal. We have additionally reviewed the underlying mechanism, which is only partially elucidated to date, though possibly linked to a reduced intestinal absorption of magnesium, which as dependent on the channel TRPM6 (transient receptor potential melastatin type 6).

KEY WORDS

Hypomagnesemia, proton pump inhibitors, PPI, TRPM6

La prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, traitement incontournable de l'œsophagite par reflux et de l'ulcère gastro-duodénal, peut se compliquer d'une hypomagnésémie, avec une hypoparathyroïdie fonctionnelle et une hypocalcémie. Les symptômes peuvent être mineurs (crampes) ou plus sévères (rhabdomyolyse, troubles du rythme cardiaque, épilepsie). Nous rapportons le cas de deux patients dont l'hypomagnésémie sévère s'est rapidement résolue à l'arrêt du médicament. Nous revoyons ici le mécanisme sous-jacent de cet effet secondaire, partiellement élucidé, et vraisemblablement lié à une diminution de l'absorption intestinale du magnésium dépendante du transporteur TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin type 6).

Que savons-nous à ce propos ?

L'hypomagnésémie est une complication rare, méconnue et potentiellement sévère de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

Que nous apporte cet article ?

Il rappelle que l'absorption du magnésium alimentaire dépend du transporteur actif TRPM6 dont l'activité est modulée par le pH intestinal.

What is already known about the topic?

Hypomagnesemia is a rare, often overlooked, and potentially severe complication in relation to the intake of proton pump inhibitors. This effect proves to be reversible following treatment discontinuation.

What does this article bring up for us?

Gastro-intestinal absorption of magnesium depends on an active transport through TRPM6, the activity of which appears to be modulated by the intestinal pH.

Louvain Med 2019; 138 (7): 446-451

MOTS-CLÉS ▶ Hypomagnésémie, inhibiteurs de la pompe à protons, IPP, TRPM6

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), disponibles en Belgique depuis 1987, sont actuellement devenus incontournables dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, de l'œsophagite, de la pathologie ulcéreuse gastro-duodénale, ainsi que dans l'éradication de l'*Helicobacter Pylori*. Il s'agit d'un des traitements les plus prescrits au monde, avec un bon profil de sécurité et une efficacité supérieure aux antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (anti-H2) (1). En ce qui concerne la Belgique, en 2016, le pantoprazole, prescrit à plus d'un million de patients, représente à lui seul plus de 2% des dépenses totales du secteur ambulatoire de l'INAMI (2).

Cependant, il est important de rappeler que beaucoup d'IPP sont prescrits au long cours sans indication valable alors qu'ils peuvent être responsables d'effets secondaires rares comme une néphrite interstitielle aiguë, une pancréatite aiguë, une colite à Clostridium Difficile ou un risque aggravé d'ostéoporose fracturaire. Plus récemment, la consommation régulière d'IPP a été associée à une augmentation du risque de développer ou d'aggraver une insuffisance rénale chronique (1).

En 2006, Epstein *et al*. ont rapporté le cas de deux patients, sous oméprazole, se présentant avec des crampes, une hypomagnésémie et une hypocalcémie (3). L'arrêt du traitement et le relais par de la ranitidine (anti-H2) a permis une normalisation de la magnésémie, l'arrêt de la supplémentation orale et une disparition des symptômes. Depuis lors, 48 articles, dont 8 revues et 2 méta-analyses, confortent l'hypothèse d'un lien direct, même si le mécanisme d'action n'est pas encore clairement élucidé. La « Food and Drug Administration » (FDA) en 2011 et le Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique (CBIP) en 2013 ont mis en garde les prescripteurs du risque accru d'hypomagnésémie associé à l'usage prolongé des IPP à raison d'une incidence estimée à 1/10000 (4). En pratique, cette complication reste rare mais peut être sous-estimée.

Afin de sensibiliser la communauté médicale, nous rapportons le cas de deux patients qui ont développé sous IPP une hypomagnésémie sévère, totalement réversible à l'interruption du médicament. Après un rappel de l'homéostasie du magnésium et une revue de la littérature, nous discuterons des mécanismes possibles par lesquels les IPP induisent cette hypomagnésémie.

CAS N°1

Un homme de 58 ans est hospitalisé pour la 5e fois depuis 2012 pour des vomissements incoercibles qui ont été, jusqu'à preuve du contraire, attribués à de l'épilepsie avec manifestations neuro-végétatives dans le cadre d'un probable syndrome de Panayiotopoulos pour lequel il est sous valproate (5). Il n'y a pas de facteur déclenchant évident aux crises, et la prise d'anti-émétiques est inefficace. Son histoire médicale comprend un œsophage de Barrett avec dysplasie de haut grade ayant justifié une mucosectomie endoscopique et la poursuite d'un traitement anti-acide à base d'oméprazole 40 mg. Le reste de son traitement comprend : de l'acide valproïque, du bisoprolol, de l'asaflow, de l'atorvastatine et une substitution orale de magnésium. Lors d'une nouvelle admission aux urgences, le bilan initial met en évidence une hypomagnésémie sévère (0.20 mmol/L ; VN : 0.74-0.99 mmol/L) et une hypocalcémie corrigée (1.66 mmol/L ; VN corrigée pour les protéines : 2.13-2.53 mmol/L). La réserve alcaline (27 mmol/L) et la kaliémie (4.69 mmol/L) sont normales, tout comme la fonction rénale. Le taux plasmatique de valproate est dans les normes. Sur l'échantillon d'urines, la magnésurie (0.09 mmol/L ; VN entre 0.97-16.2 mmol/L) et la fraction d'excrétion du magnésium (FEMg) (0.23%) sont basses.

Après correction intra-veineuse des carences en magnésium et en calcium, la symptomatologie s'est rapidement améliorée. Vu la prise d'IPP et l'hypomagnésémie, le diagnostic de crise épileptique est remis en question. L'oméprazole est interrompu et un traitement à base de ranitidine est débuté. Depuis lors, avec un recul de deux ans, la magnésémie s'est définitivement normalisée, tout comme la calcémie.

CAS N°2

Un homme âgé de 54 ans se présente aux urgences pour vomissements alimentaires, paresthésies péribuccales et myalgies diffuses. Il est suivi pour une insuffisance rénale chronique modérée (créatinine à 1.8 mg/dL, correspondant à un DFG à 42 mL/min/1.73m^2 selon la formule MDRD), un diabète de type 2 insulino-requérant, une cardiopathie dilatée idiopathique et un adénocarcinome œsophagien (stade T1bN3M0) ayant nécessité une mucosectomie. Pour sa pathologie œsophagienne, il consomme 80 mg 2x/j de pantoprazole à la demande de son gastro-entérologue. Le reste de son traitement comprend : lisinopril, furosémide, acide acétylsalicylique, bisoprolol, barnidipine, metformine, insuline et rosuvastatine.

Le bilan initial mettra en évidence une insuffisance rénale aiguë (créatinine à 9.57 mg/dL, correspondant à un DFG à 6 mL/min/1.73m^2 selon la formule MDRD) d'origine pré-rénale nécessitant un séjour aux soins intensifs, une hypomagnésémie (0.35 mmol/L ; VN : 0.74-0.99 mmol/L) et une hypocalcémie corrigée (1.59 mmol/L ; VN corrigée pour les protéines : 2.13-2.53 mmol/L). La magnésurie contrôlée sur une collecte urinaire de 24 heures était effondrée (<0.08 mmol/L et <0.15 mmol/24 heures ; VN : 0.97-16.2 mmol/L et 9.86-104.81 mmol/24h) tout comme la FEMg (1.21%), témoignant d'une origine extra-rénale de l'hypomagnésémie. Suite à la supplémentation intraveineuse en calcium et en magnésium et au remplacement du pantoprazole par de la ranitidine, l'évolution a été lentement favorable, sans récidive depuis lors.

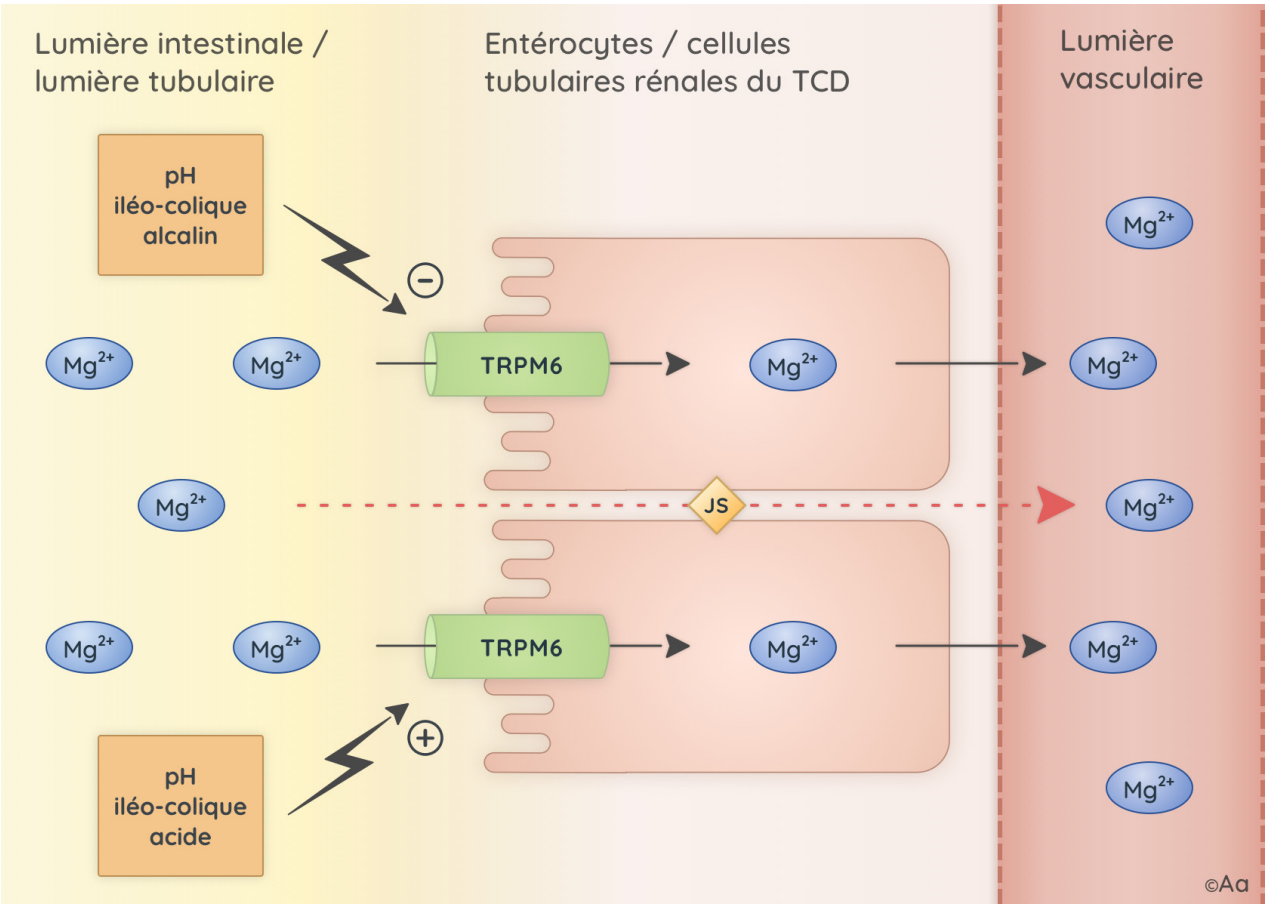
HOMÉOSTASIE DU MAGNÉSIUM

Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire le plus abondant après le potassium. Il est un cofacteur indispensable dans de nombreuses réactions enzymatiques, notamment dans la formation de l'ATP (Adénosine triphosphate) et le maintien du potentiel des membranes plasmatiques. Il est pour ses deux tiers stockés dans l'os et pour l'autre tiers, dans les cellules. La réserve intravasculaire est minime (1%).

L'hypomagnésémie peut être responsable de symptômes neuromusculaires, tels que des crampes, des tremblements et des convulsions. Au niveau cardiaque, une carence sévère en magnésium augmente le risque d'arythmies ventriculaires et double le taux de mortalité des patients aux soins intensifs. Une hypocalcémie est généralement associée et résulte d'une hypoparathyroïdie fonctionnelle par un mécanisme de réduction de la sécrétion de PTH qui est magnésium-dépendante (6). Une hypokaliémie peut apparaitre suite à une augmentation de la sécrétion de potassium au niveau du tube contourné distal, par une inhibition des canaux ROMK, médiée par le magnésium (7).

La magnésémie résulte de la balance entre l'absorption intestinale et l'excrétion rénale. L'***absorption intestinale*** met en jeu deux mécanismes principaux (figure 1). **La diffusion passive** – paracellulaire – majoritairement au niveau jéjunal, dépend du gradient de concentration entre le plasma et la lumière intestinale. Sa régulation est assurée par les protéines Claudine-16 et Claudine-19 au niveau des jonctions serrées. **Le transport actif** – transcellulaire – principalement iléo-colique, fait intervenir au niveau apical le canal TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin 6) (8). Le TRPM6 est un transporteur de cations divalents (principalement Mg^{++}, Ca^{++}, Mn^{++}, Zn^{++}), strictement régulé par le niveau de magnésium intracellulaire et par l'acidité extracellulaire (9). ***Au niveau rénal***, environ 80% du magnésium est ultrafiltré au niveau glomérulaire avec une excrétion urinaire modifiée par la réabsorption partielle du magnésium au niveau des différents segments tubulaires du néphron. Le magnésium est réabsorbé par la voie paracellulaire au niveau du tube contourné proximal (10%) et au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (60 %). Comme pour l'intestin, ce mécanisme dépend des deux protéines : les Claudines-16 et -19. Les 10% résiduels sont réabsorbés par le tube contourné distal, via un transport actif transcellulaire, par l'intermédiaire

FIGURE 1



*adaptée de "Perazella M. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. Kidney Int. 2013; 83(4): 553-556.

Absorption intestinale et rénale du magnésium. L'absorption se fait soit par voie paracellulaire de manière passive (flèche pointillée rouge), contrôlée par les Claudines-16 et -19 au sein des jonctions serrées (JS), soit par voie transcellulaire, de manière active (flèches continues noires), via le récepteur TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin-6). Cette dernière voie est favorisée par la présence d'un pH acide dans la lumière digestive. TCD : Tube Contourné Distal.

du transporteur TRPM6, ubiquitaire au niveau rénal et digestif. Au pôle basal, le magnésium est transféré vers le plasma par l'échangeur Na^+/Mg^{++} (10) (figure 1). Bien qu'à ce jour, aucun facteur de régulation spécifique ne soit connu, certains d'entre eux pourraient interférer avec l'excrétion rénale du magnésium. Ainsi l'EGF (Epidermal Growth Factor) semble majorer l'activité et l'expression apicale du canal TRPM6 au niveau du tube contourné distal, favorisant l'absorption du magnésium. L'insuline, le glucagon et l'ADH semblent y participer également, mais les mécanismes sous-jacents sont inconnus. Au contraire, la prostaglandine E_2 (PGE_2) augmente la magnésurie en inhibant sa réabsorption au niveau tubulaire (10). Le rein est le principal organe permettant de réguler la magnésémie. En cas d'apport alimentaire insuffisant, la magnésémie restera stable, via une augmentation de l'absorption tubulaire de magnésium passant par une surexpression des protéines Claudine-16 et TRPM6.

Lors d'une carence prolongée en magnésium, une mobilisation active des réserves de calcium et de magnésium osseux permet de retarder la survenue de l'hypomagnésémie. Ce mécanisme compensatoire pourrait expliquer le développement d'une ostéoporose lors de la consommation chronique d'IPP (11).

Le traitement symptomatique de l'hypomagnésémie nécessite l'administration de magnésium soit par voie intraveineuse (chlorure ou sulfate de magnésium) soit par voie orale. Le relais *per os* est privilégié, en utilisant la dose la plus élevée tolérée par le patient (entre 1 à 4 mmol/kg/j). Actuellement, les formes à libération prolongée ont permis d'améliorer la tolérance de la substitution en diminuant l'effet laxatifs des sels de magnésium (10).

Si un patient développe une hypomagnésémie sous IPP, il faut d'abord évaluer la nécessité de poursuivre un traitement anti-acide. Si tel est le cas, une collaboration avec le gastro-entérologue permettra d'individualiser la prise en charge, de discuter d'un possible relais par un anti-H2, de la posologie de celle-ci et du suivi sur le plan endoscopique en fonction de la pathologie sous-jacente puisqu'il n'existe pas à ce jour des recommandations claires.

ÉTIOLOGIES DES HYPOMAGNÉSÉMIES

Les principales causes d'hypomagnésémie (10) sont résumées dans la figure 2**.**

En pratique, le dosage de la FEMg oriente vers une origine rénale (>2%) ou extra-rénale (<2%). Les formes héréditaires sont généralement associées à une tubulopathie rénale. L'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire fait exception à cette règle, puisqu'il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui se caractérise par une perte complète de la fonction du transporteur TRPM6 tant au niveau intestinal qu'au niveau rénal. Les causes acquises peuvent être d'origine métabolique, toxique ou médicamenteuse entre autres (10).

IPP ET HYPOMAGNÉSÉMIE

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Depuis la première description en 2006, de nombreuses autres publications sont venues confirmer ce lien causal. Une première méta-analyse publiée en 2014 montre qu'il existe un risque statistiquement significatif de développer une hypomagnésémie sous IPP (12), essentiellement chez les patients qui prennent un IPP depuis plus d'un an, chez ceux qui ont moins de 45 ans et qui prennent de manière concomitante des diurétiques ou ont une chimiothérapie à base de cisplatine ou carboplatine (13).

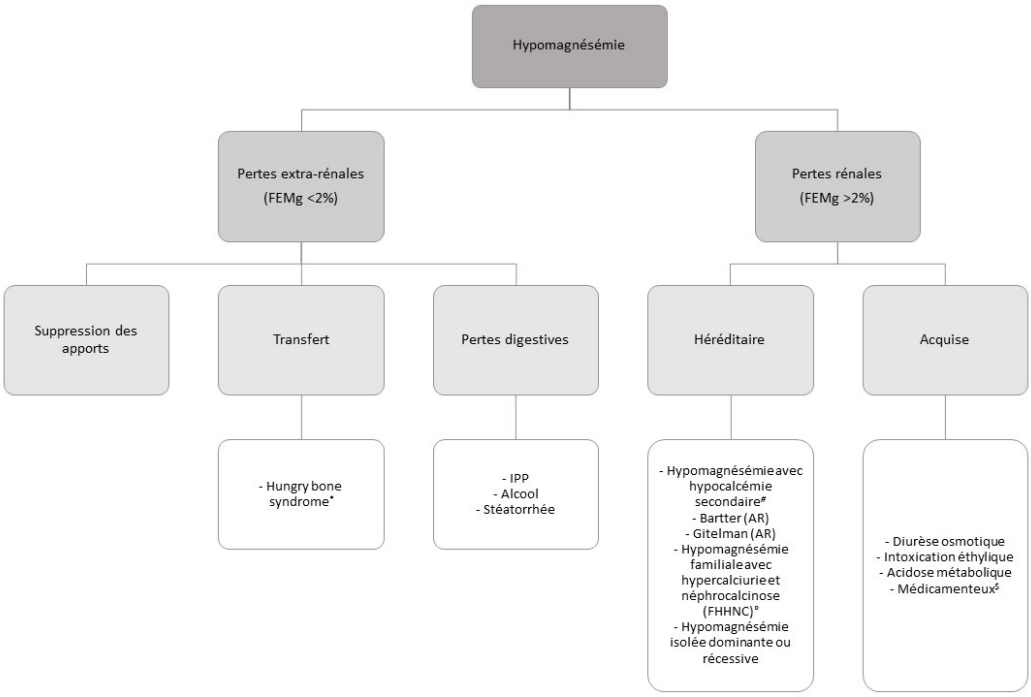
Bien qu'initialement cet effet secondaire ait été rapporté avec l'oméprazole et l'ésoméprazole, il semble qu'il s'agirait d'un effet de classe. Le pantoprazole semble être le moins hypomagnésémiant (effet de puissance ou de dose ?). L'effet des IPP sur la magnésémie est réversible endéans les quelques jours (en moyenne 4 jours) suivant l'arrêt des IPP (6). Il s'agit d'un effet secondaire rare et certaines populations à risque, notamment les patients ayant une greffe rénale, ne semblent pas particulièrement présenter cette complication (14).

MÉCANISME D'ACTION POSSIBLE

Le mécanisme d'action n'est pas connu avec exactitude, mais semble être à point de départ intestinal uniquement. Les études suggèrent que, chez les patients sous IPP, l'absorption intestinale passive, par voie paracellulaire, reste intacte (figure 1). Par contre, le transport actif intestinal semble être modifié : les IPP, en inhibant la pompe H^+/K^+-ATPase du côlon, diminue l'absorption du magnésium à travers le TRPM6, car ce dernier est influencé par le pH intra-luminal. Ce mécanisme permet d'expliquer pourquoi la substitution per os retarde l'apparition d'une hypomagnésémie sévère, puisque la voie passive compense le transport actif déficitaire, tout comme la régulation rénale (10).

Il est raisonnable d'imaginer que les patients ayant un polymorphisme nucléotidique unique (SNP – Single-Nucleotide Polymorphism) sur le gène TRPM6, qui en influencerait sa fonction, seraient plus à risque de développer une hypomagnésémie. De manière intéressante, une équipe néerlandaise a démontré que la présence combinée de deux SNPs sur le gène *TRPM6* (rs3750425 [c.4177G>A] et rs2274924 [c.4750A>G]) augmentait le risque d'hypomagnésémie sous IPP de 5 à 6 fois (15). Dans ce contexte, une analyse génétique a été effectuée chez les deux patients. Dans le cas du patient n°2 uniquement, les deux SNPs à risque ont été identifiés.

FIGURE 2. CONDUITE À TENIR FACE À UNE HYPOMAGNÉSÉMIE



**Complication rare de la chirurgie de l'hyperparathyroïdie caractérisée par une hypocalcémie, une hypomagnésémie et une hypophosphorémie secondaire à l'absorption osseuse massive de ces ions suite à la diminution brutale du taux de parathormone.*

#Maladie à transmission autosomique récessive avec défaut complet du transporteur TRPM6 à la fois au niveau intestinal et rénal

°FHHNC : Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis

$Sels de platine (cisplatine, carboplatine), aminoglycosides (amikacine, gentamycine), inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus), inhibiteur du récepteur de l'EGF (cetuximab, panitumab), amphotéricine B

Mg++ : magnésium / FEMg : fraction d'excrétion du magnésium / IPP : inhibiteurs de la pompe à protons / AR : transmission autosomique récessive / FHHNC : Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis.

CONCLUSIONS

Les IPP peuvent être responsables d'une hypomagnésémie sévère et l'association a bien été démontrée dans la littérature depuis 2006. Ils interfèrent avec l'absorption du magnésium au niveau intestinal en diminuant l'action du transporteur actif TRPM6. Bien que rare, le clinicien doit être attentif à cet effet secondaire qui est potentiellement sévère et complètement réversible à l'arrêt du médicament.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Face à une hypomagnésémie sévère, le clinicien doit penser à exclure un effet secondaire des IPP. Etant donné qu'il s'agit d'un effet de classe et que l'hypomagnésémie est rapidement réversible, il peut être intéressant de substituer l'IPP par un antihistaminique H2. Après l'introduction d'un IPP au long cours, un contrôle unique de la magnésémie nous semblerait souhaitable, alors que l'intérêt d'un suivi régulier de la magnésémie sera laissé à l'appréciation du clinicien en l'absence de données dans la littérature.

REMERCIEMENTS

Remerciements au Docteur Pierre Levecque† de nous avoir transmis sa curiosité scientifique et ses valeurs d'humanisme ainsi qu'à Monsieur Alexandre Apraxine pour la réalisation de la figure 1.

RÉFÉRENCES

1. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterol. 2017; 153(1): 35-48.
2. Institut national d'assurance maladie-invalidité. Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2016. Infospot. Bruxelles : INAMI ; 2017.
3. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006; 355(17): 1834-1836.
4. Folia pharmacotherapeutica. Inhibiteurs de la pompe à protons et hypomagnésémie. Bruxelles : CBIP ; 2013.
5. Koutroumanidis M. Panayiotopoulos syndrome A common benign but underdiagnosed and unexplored early childhood seizure syndrome. BMJ. 2002; 324: 1228-1229.
6. Sivakumar J. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia and hypocalcaemia: case review. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2016; 8(4): 169-174.
7. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 2649-2652.
8. Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, *et al*. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. Kidney Int. 2013; 83(4): 692-699.
9. Runnels LW. TRPM6 and TRPM7: A Mul-TRP-PLIK-Cation of Channel Functions. Curr Pharm Biotechnol. 2011; 12(1): 42-53.
10. Houillier P, Prot-Bertoye C. Homéostasie du magnésium et anomalies de la magnésémie. In : Désordres hydroélectolytiques, 124-128. De Boeck, Bruxelles, 2015, 4e édition.
11. Atkinson N, Reynolds J, Travis S. 'Lemonade Legs': Why do Some Patients Get Profound Hypomagnesaemia on Proton-Pump Inhibitors? Intest Res. 2015; 13 (3): 227-232.
12. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014; 9(11): e112558.
13. Kim S, Lee H, Park CH, Shim CN, Lee HJ, Park JC, *et al*. Clinical predictors associated with proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Ther. 2015; 22(1): 14-21.
14. Van Ende C, Van Laecke S, Marechal C, Verbeke F, Kanaan N, Goffin E, *et al*. Proton-pump inhibitors do not influence serum magnesium levels in renal transplant recipients. J Nephrol. 2014; 27(6): 707-711.
15. Hess MW, de Baaij JH, Broekman MM, Bisseling TM, Haarhuis BJ, Tan AC, *et al*. Common single nucleotide polymorphisms in transient receptor potential melastatin type 6 increase the risk for proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: a case-control study. Pharmacogenet Genomics. 2017; 27(3): 83-88.

AFFILIATIONS

1. Département de Gastro-entérologie, Grand Hôpital de Charleroi, Gilly, Belgique.
2. Département de Néphrologie, Grand Hôpital de Charleroi, Gilly, Belgique.
3. Département de Médecine Interne, Grand Hôpital de Charleroi, Gilly, Belgique.
4. Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et de Génétique, Gosselies, Belgique.

CORRESPONDANCE

Dr. MATVEI APRAXINE

Grand Hôpital de Charleroi

Gastro-entérologie

Rue Marguerite Depasse 6

B-6060 Gilly

matvei.apraxine@uclouvain.be

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

Soumission des articles

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

Processus d'évaluation (peer-review) et acceptation des articles

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

Articles

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

  Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.
- Coordonnées des auteurs

  Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

  Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)
- Cas cliniques

  Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

Les références bibliographiques

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. Louvain Med. 2014; 133 (9): 634-638.
Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

Droits d'auteur

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

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

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

Protection de la vie privée des patients

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

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

Conflits d'intérêts

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be

Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

Article submission

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

Peer-review process and acceptance of articles

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage. Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

Articles

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

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

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

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

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 200 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a "Practical Recommendations" insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.

  NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details

  Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).

  For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports

  Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

References

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

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Exemple :

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

Copyright

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

Protecting patient privacy

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

Conflicts of interest

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

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed
to Professor C. Hermans
Editor-in-chief
of Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Brussels
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be

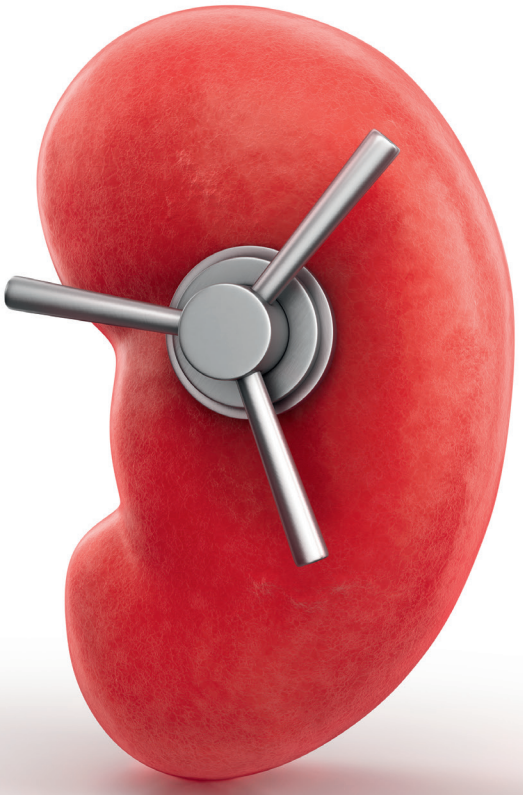
COURT RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT:
Dénomination et composition du médicament : *Invokana 100 mg comprimés pelliculés.* Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 100 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 39,2 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ». *Invokana 300 mg comprimés pelliculés.* Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 300 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 117,78 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ». **Forme pharmaceutique** : Comprimé pelliculé. *Invokana 100 mg comprimés pelliculés* : Comprimé jaune, en forme de gélule, d'environ 11 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 100 » sur l'autre face. *Invokana 300 mg comprimés pelliculés* : Comprimé blanc, en forme de gélule, d'environ 17 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 300 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques :** Invokana est indiqué dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : - En monothérapie quand la metformine est considérée comme étant inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications; - En complément d'autres médicaments pour le traitement du diabète. Concernant les résultats d'études vis-à-vis de l'association de traitements, des effets sur le contrôle glycémique ainsi que des événements cardiovasculaires et des populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. du Résumé des caractéristiques du produit. **Posologie :** La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou la ClCr ≥ 60 mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour par voie orale (voir ci-dessous). Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la durée initiale induite par la canagliflozine présente un risque. Chez les patients présentant des signes de déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. *Populations particulières : Patients âgés (≥ 65 ans)* : La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte. *Insuffisance rénale* : Chez les patients avec un DFGe compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m²ou une ClCr comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la ClCr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m² ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m²ou la ClCr est inférieure à 45 mL/min. La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou les patients sous dialyse, en raison d'un manque d'efficacité attendue chez ces patients. *Insuffisance hépatique* : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie orale. Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité. La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 18 248 patients atteints de diabète de type 2, dont 11 078 patients traités par canagliflozine et 7 170, par un comparateur, ayant reçu un médicament lors de 14 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle. Au total, 10 134 patients ont été traités dans le cadre de deux études cardiovasculaires dédiées, exposés en moyenne pendant 149 semaines (exposition en moyenne pendant 223 semaines dans l'essai CANVAS et 94 semaines dans l'essai CANVAS-R) et 8 114 patients ont été traités lors de 12 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle et suivis pendant une moyenne de 49 semaines. L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées *versus* placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine, à metformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez ≥ 0,5 % de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanopostlites (0,5 % des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables. Les effets indésirables présentés sont issus des analyses poolées des études menées *versus* placebo et comparateur actif décrites ci-dessus. Les effets indésirables rapportés par l'utilisation post-commercialisation de la canagliflozine dans le monde entier sont aussi inclus. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les différentes catégories de fréquence sont définies selon la convention 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 peut être estimée sur la base des données disponibles). **Des effets indésirables (MedDRA) à partir des études contrôlées *versus* placebo[d] et comparateur actif ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Infections et infestations.** *Indéterminée* : Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)[e]. **Affections du système immunitaire.** *Rare* : Réaction anaphylactique[e]. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** *Très fréquent* : Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant[c]. *Peu fréquent* : Déshydratation[d]. *Rare* :Acidocétose diabétique[d,h]. **Affections du système nerveux.** *Peu fréquent* : Sensation vertigineuse posturale[d], Syncope[d]. **Affections vasculaires.** *Peu fréquent* : Hypotension[d], Hypotension orthostatique[d]. **Affections gastro-intestinales.** *Fréquent* : Constipation, Soif[f], Nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** *Peu fréquent* : Éruption cutanée[g], Urticaire. *Rare* : Angiœdème[h]. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** *Peu fréquent* : Fracture osseuse[i]. **Affection du rein et des voies urinaires.** *Fréquent* : Polyurie ou Pollakiurie[j], Infection des voies urinaires[c] (pyélonéphrite et sepsis urinaire ont été rapportés après la commercialisation). *Peu fréquent* : Insuffisance rénale[d] (principalement dans le contexte de déplétion volémique). **Affections des organes de reproduction et du sein.** *Très fréquent* : Candidose vulvovaginale[k,l]. *Fréquent* : Balanite ou balanoposthite[k]. **Investigations.** *Fréquent* : Dyslipidémie[m], Hématocrite augmenté[n,o]. *Peu fréquent* : Créatininémie augmentée[n,o], Urémie augmentée[n,o], kaliémie augmentée[n,t], Phosphatémie augmentée[r]. **Actes médicaux et chirurgicaux.** *Peu fréquent* : Amputation des membres inférieurs (principalement l'orteil et du médio pied), en particulier chez les patients à haut risque de maladie cardiaque[p]. [a] Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4 du Résumé des caractéristiques du produit et la description de l'effet indésirable (EI) ci-dessous. [b] Voir rubrique 4.4 du Résumé des caractéristiques du produit et la description de l'EI ci-dessous. [c] Voir la description de l'EI ci-dessous. [d]Voir rubrique 4.4. [e]Les profils de données de sécurité des études pivot individuelles (y compris les études menées chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients plus âgés [> 55 ans à < 80 ans], les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau. [f]Soif inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie. [g]Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire. [h]Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. [i]Lié à une fracture osseuse ; voir la description de l'EI ci-dessous. [j]Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire. [k]Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique. [l]Balanite ou balanopostlite incluent les termes balanite, balanopostlite, balanite à Candida et infection génitale fongique. [m]Le pourcentage moyen d'augmentation par rapport à la valeur initiale pour canagliflozine 100 mg et 300 mg *versus* placebo, était respectivement de 3,4% et 5,2% *versus* 0,9% pour le cholestérol total ; 9,4% et 10,3% *versus* 4,0% pour le HDL-cholestérol ; 5,7% et 9,3% *versus* 1,3% pour le LDL-cholestérol ; 2,2% et 4,4% *versus* 0,7% pour le cholestérol non-HDL ; 2,4% et 0,0% *versus* 7,6% pour les triglycérides. [n]La variation moyenne de l'hématocrite par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,4% et 2,5% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparée à 0,0% pour le placebo. [o]Le pourcentage moyen de variation de la créatinine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,8% et 4,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 1.5% pour le placebo. [p]Le pourcentage moyen de variation de l'urémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 17,1% et 18,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 2,7% pour le placebo. [q]Le pourcentage moyen de variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 0,5% et 1,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,6% pour le placebo. [r]Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo. **Description de certains effets indésirables. Amputation des membres inférieurs.** Chez les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la canagliflozine a été associée à presque un doublement du risque d'amputation des membres inférieurs, tel qu'observé dans le programme intégré CANVAS, comprenant CANVAS et CANVAS-R, deux essais de grande ampleur, de longue durée, randomisés, contrôlés contre placebo visant à évaluer 10 134 patients. Le déséquilibre s'est produit dès les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 5,7 et 2.1 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, le risque d'amputation était supérieur chez les patients ayant un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendent. Les résultats relatifs à l'amputation du programme intégré CANVAS sont présentés par le tableau. Dans d'autres études sur le diabète de type 2 portant sur la canagliflozine, incluant une population diabétique générale de 8 114 patients, aucune différence n'a été observée par rapport au contrôle vis-à-vis du risque d'amputation des membres inférieurs. **Tableau : Analyse intégrée des amputations dans les essais CANVAS ET CANVAS-R: A:** Placebo (N = 4 344) – **B:** canagliflozine (N = 5 790). **Nombre total de sujets présentant des événements, n (%): A:** 47 (1,1) – **B:** 140 (2,4); **Taux d'incidence (pour 100 patients-années): A:** 0,34 – **B:** 0,63; **RR (IC 95 %) vs. placebo: A:** - – **B:** 1,97 (1,41, 2,75); **Amputation mineure, n (%) : A:** 34/47 (72,3) – **B:** 99/140 (70,7); **Amputation majeure, n (%) : A:** 13/47 (27,7) – **B:** 41/140 (29,3). *Remarque : l'incidence repose sur le nombre de patients ayant subi au moins une amputation et non le nombre total d'événements d'amputations. Le suivi d'un patient est calculé à partir du Jour 1 jusqu'à la date de la première amputation. Certains patients ont subi plus d'une amputation. Le pourcentage d'amputations mineures et majeures se fonde sur le niveau d'amputation le plus élevé pour chaque patient. * Ortail et médio pied; † Cheville, sous le genou et au-dessus du genou.* Chez les sujets ayant subi une amputation, l'orteil et le médio pied représentaient les sites les plus fréquemment touchés (71%) dans les deux groupes de traitement (voir tableau 2). Des amputations multiples (certaines impliquant les deux membres inférieurs) ont été observées peu fréquemment et dans des proportions similaires au sein des deux groupes de traitement. Les infections des membres inférieurs, ulcères du pied diabétique, artériopathies périphériques et gangrènes étaient les événements médicaux les plus fréquemment associés à la nécessité d'une amputation au sein des deux groupes de traitement. **Effets indésirables liés à la déplétion volémique :** Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2 % pour canagliflozine 100 mg, 1,3 % pour canagliflozine 300 mg et 1,1 % pour le placebo. Dans les deux études contrôlées *versus* traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs. Dans l'une des études cardiovasculaires de longue durée dédiées (CANVAS), dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les taux d'incidence des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,3 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg une fois par jour, 2,9 avec canagliflozine 300 mg et 1,9 avec placebo. Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (N = 12 441) a été menée chez des patients provenant de 13 études de phase 3 et de phase 4 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial compris entre 30 ml/min/1,73 m² et < 60 ml/min/1,73 m² et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les taux d'incidence ont été de 5,0 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg et 5,7 avec canagliflozine 300 mg, contre 4,1 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial compris entre 30 ml/min/1,73 m² et < 60 ml/min/1,73 m², les taux d'incidence ont été de 5,2 événements pour 100 patients-années d'exposition avec canagliflozine 100 mg et 5,4 avec canagliflozine 300 mg, contre 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les taux d'incidence ont été de 5.3 avec canagliflozine 100 mg et 6,1 avec canagliflozine 300 mg, contre 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle. Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse poolée à plus grande échelle, les arrêts de traitements dus à des effets indésirables liés à la déplétion volémique et à des effets indésirables graves liés à la déplétion volémique n'ont pas augmenté avec la canagliflozine. **Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline.** La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4 %) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, on a observé une hypoglycémie chez respectivement 49,3 %, 48,2 % et 36,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo et une hypoglycémie sévère s'est produite chez respectivement 1,8 %, 2,7 % et 2,5 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une hypoglycémie a été observée chez respectivement 4,1 %, 12,5 % et 5,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. **Infections mycosiques génitales.** Une candidose vulvovaginale (incluant une vulvovaginite et une infection mycosique vulvovaginale) a été observée chez respectivement 10,4 % et 11,4 % des femmes traitées par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 3,2 % chez les patientes sous placebo. La plupart des candidoses vulvovaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement par canagliflozine. 2,3 % des femmes sous canagliflozine ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7 % des patientes ont arrêté le traitement par canagliflozine en raison d'une candidose vulvovaginale. Dans le programme CANVAS, la durée médiane de l'infection était plus longue dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo. Une balanite ou une balanopostlite à Candida a affecté les hommes selon un taux de, respectivement, 2,98 et 0,79 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. Chez les hommes sous canagliflozine, 2,4 % ont présenté plus d'une infection. L'arrêt de la canagliflozine chez les hommes en raison d'une balanite ou une balanopostlite à Candida s'est produit selon un taux de 0,37 événements pour 100 patients-années. Des phimosis ont été rapportés selon un taux de, respectivement, 0,39 et 0,07 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. Une circoncision a été réalisée respectivement à des taux de 0,31 et 0,09 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. **Infections des voies urinaires.** La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg (respectivement 5,9 %, et 4,3 %), comparativement à la fréquence observée sous placebo (4,0 %). La plupart des infections ont été légères à modérées, sans augmentation de l'apparition des effets indésirables graves. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine. **Fracture osseuse.** Dans une étude cardiovasculaire (CANVAS) de 4 327 sujets traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,6, 1,8 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, respectivement sous 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans une deuxième étude cardiovasculaire (CANVAS-R) de 5 807 sujets traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,1 et 1,3 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclu une population diabétique générale de 8 114 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,2 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse. **Populations particulières.** *Patients âgés (≥ 65 ans)* : Dans une analyse poolée de 13 études contrôlées versus placebo et contrôlées versus comparateur actif, le profil de sécurité de canagliflozine chez les patients âgés était généralement cohérent avec celui des patients plus jeunes. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypotension), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,4 et -4,7 ml/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (4.2 ml/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de DFGe < 60 ml/min/1,73 m² avaient une incidence 62,5, 64,7 et 63,5 ml/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. *Insuffisance rénale:* Les patients avec un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. En général, ces augmentations de la kaliémie ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, une augmentation de la créatinine sérique de 9,2 µmol/l et de l'azote urétique du sang d'environ 1,0 mmol/l aux deux doses de canagliflozine a été observée. Les taux d'incidence de plus fortes diminutions du DFGe (> 30 %), à tout moment du traitement, étaient respectivement de 7,3, 8,1 et 6,5 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. À la dernière valeur post-référence, les taux d'incidence de ces diminutions étaient de 3,3 pour les patients traités par canagliflozine 100 mg, 2,7 pour canagliflozine 300 mg et 3,7 événements pour 100 patients-années d'exposition pour le placebo. Quel que soit leur DFGe de référence, chez les patients traités par canagliflozine, le DFGe moyen a commencé par chuter. Par la suite, le DFGe s'est maintenu ou a progressivement augmenté durant la suite du traitement. Le DFGe moyen est revenu à la valeur de référence après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques peuvent jouer un rôle dans ces modifications de la fonction rénale. **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. **Belgique :** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.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] **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **Information complémentaire :** Sur prescription médicale. **Numéro(s) d'autorisation** : Invokana 100 mg, comprimés pelliculés EU/1/13/884/001 (10 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/002 (30 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/003 (90 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/004 (100 comprimés pelliculés). Invokana 300 mg, comprimés pelliculés EU/1/13/884/005 (10 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/006 (30 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/007 (90 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/008 (100 comprimés pelliculés). Le présent RCP court est basé sur le texte approuvé datant de mars 2019, pour le RCP complet le plus récent: www.ema.europe.eu ou contacter: **Représentant pour la correspondance et les renseignements :** Mundipharma Comm.VA, Blarenberglaan 3C, 2800 Malines, tel +32 (0)15 45 11 80. BE/INVK-19091. Date of preparation : March 2019

1. Perkovic V. et al, Canagliflozin and renal outcomes in T2DM and nephropathy, NEJM 04/2019 DOI: 10.1056/NEJMoa1811744;

Invokana® 100 mg	Prix public
30 comprimés	€ 61,12
90 comprimés	€ 135,05

Invokana® 300 mg	Prix public
30 comprimés	€ 87,87
90 comprimés	€ 197,96

Nouvelles données scientifiques
AVANTAGES RENAUX[1]



Parce que
LES REINS
de votre
patient avec
le diabète du
type 2 sont
IMPORTANTS !

mundipharma

Invokana®
canagliflozine en comprimés

Optez pour Invokana® et engendrez des années de bénéfices pour votre patient

BE/INVK-19209 – Mai 2019

FlexTouch®	0,25 mg	€ 102,18
FlexTouch®	0,5 mg	€ 102,18
FlexTouch®	1 mg	€ 102,18

Les patients diabétiques de type 2 peuvent espérer plus après la metformine

Maintenant remboursé en bithérapie avec metformine ET en combinaison avec l'insuline#

NOUVEAU

OZEMPIC®

1 FOIS PAR SEMAINE

-1,8%[2]

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE SUPÉRIEUR[1,2,4†]

Réduction d'HbA_{1c} : -1,8% avec Ozempic® 1 mg vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg[2]

-6,5 kg[2]

UNE PERTE DE POIDS SUPÉRIEURE ET DURABLE[1-4†,‡]

Plus du double de perte de poids vs Trulicity®[2]

-26%[3]

BÉNÉFICES CV PROUVÉS[1,3*]

Réduction du risque CV de 26 %[1,3**] (Critère composite primaire : mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal)

Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nnbelux@novonordisk.com

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

Ozempic® 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition :** 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADNr). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique :** Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications :** Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par Ozempic en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie. *Oubli de dose* : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Populations particulières : *Sujets âgés* : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. *Insuffisance rénale* : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique* : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires : La fréquence des réactions indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. *Très fréquent* : Hypoglycémie [définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l] en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. *Fréquent* : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique [englobent : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent). Fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. *Peu fréquent* : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection. *Rare* : réaction anaphylactique. *Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans* : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. Description de certaines réactions indésirables : *Hypoglycémie* : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiants. *Réactions indésirables gastro-intestinales* : Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. *Complications liées à la rétinopathie diabétique* : Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). *Arrêt dû à un événement indésirable* : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. *Réactions au site d'injection* : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. *Immunogénicité* : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. *Augmentation de la fréquence cardiaque* : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. 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 (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg: EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0.5 mg (1 stylo + 4 aiguilles): EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 10/2018.

Références: 1. Ozempic® Résumé des Caractéristiques du Produit, Octobre 2018. **2.** Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. **3.** Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844. **4.** Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:258-266.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde. † Les resultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®.[1] ‡ Ozempic® n'est pas indiqué pour la perte de poids. * Dans SUSTAIN 6, Ozempic® a réduit le risque CV (mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque CV traités par traitement standard. ** Lorsqu'il était ajouté à un traitement standard qui comprenait antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, diurétiques et traitements hypolipémiants. # www.inami.be accessed on July 2019: chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} > 7,5 %) avec un indice de masse corporel (IMC) ≥30 kg/m² et sous un traitement préalable d'au moins 3 mois sous au minimum de la metformine.

novo nordisk®

Ozempic® est une marque déposée 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 - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.

BE19OZM00041 - MAI 2019

ONCE-WEEKLY OZEMPIC® semaglutide injection