

SEPTEMBRE 2015

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



Louvain médical

**Jardiance[®], un nouvel SGLT-2 inhibiteur
dans le diabète de type 2**

Lipoprotéine (a)

Antibiotiques: bon usage

Pharmacogénétique

Cas cliniques

- anémie de Biermer
- maladie coeliaque

▼ 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** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie. Lorsque un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du **Résumé des Caractéristiques du Produit** pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie **Monothérapie et association** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypovolémie (voir rubriques **Effets Indésirables**). **Populations particulières Patients insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le **Résumé des Caractéristiques du Produit**. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

	Prix public ⁶
30 x 10 mg	49,54 €
30 x 25 mg	49,54 €
100 x 10 mg	146,7€
100 x 25 mg	146,7€

Un **NOUVEL** inhibiteur du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2



Jardiance® (empagliflozine)

élimine le glucose de manière indépendante de l'insuline¹

- ✓ Diminution de l'HbA_{1c}
- ✓ Perte de poids*¹
- ✓ Diminution de la tension artérielle*¹
- ✓ 1x par jour en dose orale¹

100% remboursé en BI- et TRiThérapie ainsi qu'en combinaison avec insuline + 1 autre antidiabétique oral⁶

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		- Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* - Infection des voies urinaires*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)	
Affections vasculaires			Hypovolémie*
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions*	Dysurie

*Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. **Description de certains effets indésirables Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance. - Site internet: www.afmps.be/ / e-mail: adversedrugreactions@afg-afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles. Editeur responsable: SCS



COMITÉ D'HONNEUR

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

RÉDACTION

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)

- Etudiants, jeunes promus, Maccs : 55€ TVAC
- Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



Sommaire

Septembre 2015

DIABÉTOLOGIE

ACTUALITÉS

L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 2
Pourquoi ? Comment ? Avec quels résultats ?

M. Buyschaert 339

MÉDECINE INTERNE

MISE AU POINT

La Lipoprotéine (a) : renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire

O.S. Descamps 349

Le bon usage des antibiotiques en médecine générale : focus sur les infections respiratoires et urinaires chez l'adulte

J.C. Yombi, J.C. Marot 363

PHARMACOGÉNÉTIQUE

MISE AU POINT

La pharmacogénétique comme aide précieuse au monitoring thérapeutique : l'expérience acquise aux Cliniques universitaires Saint-Luc avec les médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale

V. Haufroid, M. De Meyer, P. Wallemacq, M. Mourad 373

Sommaire

Septembre 2015

CAS CLINIQUES

Une anémie de Biermer se dissimulant sous les traits d'une
anémie normocytaire

J. Dewulf, A. Dermine, J.-P. Defour, M.-C. Vekemans 381

Complication digestive maligne chez un patient cœliaque et revue
de la littérature

N. Zekhnini, Ph. Hainaut 391



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

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

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

Prix public septembre 2015		
75 mg	14 cpr.	19,33€
	56 cpr.	38,46€
150 mg	14 cpr.	32,12€
	56 cpr.	63,92€
	200 cpr.	179,64€
300 mg	14 cpr.	45,37€
	56 cpr.	93,93€
	200 cpr.	264,25€

LYRICA® :

Remboursement simplifié

LYRICA®
PREGABALIN



Le traitement de toutes les douleurs neuropathiques est remboursé en B, en chapitre I, sans restrictions, sans formalités administratives. Le traitement de l'épilepsie reste en chapitre IV, Af à 100% remboursé.

1. Freynhagen R. et al. Effectiveness and Onset of Action of Pregabalin in Patients with Neuropathic Pain. *Schmerz* 2006 20(4):285-292.
2. Stacey R. et al. Pregabalin in the treatment of Refractory Neuropathic Pain: Results of a 15-month Open- Label Trial. *Pain Med* 2008 9(8):1202-1208.

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Lyrica 75 mg, 150mg ou 300mg gélules. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque gélule contient respectivement 75 mg, 150mg ou 300mg de prégabaline. *Excipient(s) à effet notable:* chaque gélule contient également respectivement 8,25 mg, 16,50 mg ou 33 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule de 75mg : blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 75 » sur la partie inférieure. Gélule de 150mg : Blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 150 » sur la partie inférieure. Gélule de 300mg : blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 300 » sur la partie inférieure. **4.1 Indications thérapeutiques.** *Douleurs neuropathiques.* Lyrica est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. *Epilepsie.* Lyrica est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. *Trouble Anxieux Généralisé.* Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte. **4.2 Posologie et mode d'administration.** *Posologie.* La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. *Douleurs neuropathiques.* Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours. *Epilepsie.* Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine. *Trouble Anxieux Généralisé.* La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement. Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine. *Interruption du traitement par la prégabaline.* Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8). **4.3 Patients insuffisants rénaux.** La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2), chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante : CL_{cr} (ml/min) = [1,23 x [140 - âge (années)] x poids (kg) / créatinine sérique (μmol/l)] (x 0,85 pour les femmes). La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50% du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, une dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (voir Tableau 1). Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale.

Clairance de la créatinine (CL _{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline*		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID ou TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	Une fois par jour ou BID
< 15	25	75	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)	25	100	Dose unique*

TID = trois doses séparées, BID = deux doses séparées, *La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise. *La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise. *Patients insuffisants hépatiques.* Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2). *Population pédiatrique.* La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12 à 17 ans) n'ont pas été démontrées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être établie. *Sujet âgé (de plus de 65 ans).* En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (voir utilisation chez les insuffisants rénaux). *Mode d'administration.* Lyrica peut être pris au moment ou en dehors des repas. Lyrica est administré uniquement par voie orale. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables.** Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, les interruptions de traitement liées aux effets indésirables ont été de 12% pour les patients recevant la prégabaline et de 5% pour ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par la prégabaline ont été les étourdissements et la somnolence. Le tableau 2 ci-dessous énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une inci-

dence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient (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)). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les effets indésirables cités peuvent aussi être associés à la maladie sous-jacente et/ou aux médicaments concomitants. Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, a été accrue (voir rubrique 4.4). Les effets supplémentaires rapportés après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique. **Tableau 2. Effets indésirables de la prégabaline. Infections et infestations.** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique.** Peu fréquent : neutropénie. **Affections du système immunitaire.** Peu fréquent : hypersensibilité. Rare : Œdème de Quincke, réaction allergique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : augmentation de l'appétit. Peu fréquent : Anorexie, hypoglycémie. **Affections psychiatriques.** Fréquent : humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido. Peu fréquent : hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, agressivité, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie. Rare : déshinhibition. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : Etourdissements, somnolence, céphalées. Fréquent : Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie. Peu fréquent : Syncope, stupeur, myoclonie, perte de connaissance, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, altération de la fonction mentale, trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, malaise. Rare : Convulsions, parosmie, hypokinésie, dysgraphie. **Affections oculaires.** Fréquent : Vision trouble, diplopie. Peu fréquent : Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux. Rare : Perte de la vue, kératite, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : Vertiges. Peu fréquent : Hyperacousie. **Affections cardiaques.** Peu fréquent : Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, insuffisance cardiaque congestive. Rare : Allongement de l'intervalle QT, tachycardie sinusale, arythmie sinusale. **Affections vasculaires.** Peu fréquent : Hypertension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Peu fréquent : Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale. Rare : Œdème pulmonaire, sensation de constriction du pharynx. **Affections gastro-intestinales.** Fréquent : Vomissements, nausées, constipation, diarrhée, flatulences, distension abdominale, bouche sèche. Peu fréquent : Reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale. Rare : Ascite, pancréatite, gonflement de la langue, dysphagie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Peu fréquent : Eruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, prurit. Rare : Syndrome de Stevens-Johnson, sueurs froides. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquent : Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux. Peu fréquent : Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire. Rare : Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires.** Peu fréquent : Incontinence urinaire, dysurie. Rare : Insuffisance rénale, oligurie, rétention urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Fréquent : Troubles de l'érection. Peu fréquent : Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire. Rare : Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fréquent : Œdème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue. Peu fréquent : Œdème généralisé, œdème de la face, oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie. **Investigations.** Fréquent : Prise de poids. Peu fréquent : Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids. Rare : Diminution de la numération des globules blancs. Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement. Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes. *Population pédiatrique.* Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54) était similaire à celui observé dans les études menées chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2). Déclaration des effets indésirables suspects. La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/04/279/011-013, EU/1/04/279/027, EU/1/04/279/030, EU/1/04/279/038, EU/1/04/279/045 9. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** Date de première autorisation : 06 juillet 2004. Date de dernier renouvellement : 06 juillet 2009. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 06/2015. Médicament sur prescription.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Vous pouvez maintenant initier le Lyrica en 1^{ère} ligne. Plus d'obligation de passer par ATC et gabapentine.



TRIPLIXAM[®]

COVERAM[®]

COVERSYL[®] ***PLUS***

COVERSYL[®]

Preterax[®]



L'EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE®), UN NOUVEL INHIBITEUR SGLT-2 DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 POURQUOI ? COMMENT ? AVEC QUELS RÉSULTATS ?

M. Buysschaert

Louvain Med 2015; 134 (7): 339-346

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 sont une classe de médicaments glucorétiques qui amènent en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez des patients diabétiques de type 2. L'empagliflozine (Jardiance®) est un nouvel inhibiteur SGLT-2, disponible en Belgique depuis juillet 2015. Le but de l'article est de proposer une revue de la littérature récente analysant l'ensemble des effets de Jardiance® par rapport à un placebo ou à certains comparateurs (sitagliptine, glimépiride). L'ensemble des résultats met en évidence les bénéfices cliniques de Jardiance® sur le plan glycémique, pondéral et tensionnel. Les effets secondaires sont essentiellement des infections urinaires ou génitales très modérées. En Belgique, Jardiance® peut être administré en bi- ou trithérapie, y compris en association avec l'insuline basale.

LA LIPOPROTÉINE (A) RENAISSANCE D'UN FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

O. S. Descamps

Louvain Med 2015; 134 (7): 349-360

Cinquante ans après sa découverte, l'intérêt clinique pour la Lipoprotéine (a) (Lp(a)) renaît. Et ceci pour trois raisons. Tout d'abord, la génétique avec ses approches par randomisation mendélienne ont permis d'établir un lien clair de cause à effet entre des polymorphismes génétiques responsables de taux élevés de Lp(a) et les maladies cardiovasculaires. D'autre part, de nouvelles associations avec les sténoses valvulaires aortiques de la personne âgée et les maladies thrombo-emboliques de l'enfant ont été découvertes. Enfin, dans les trois prochaines années, seront disponibles de nouveaux traitements capables de réduire le taux de la Lp(a) jusqu'ici irréductibles aux statines. Sur cette base, de nouvelles recommandations à propos de l'utilisation de ce paramètre ont été publiées. Ces perspectives font entrevoir aussi l'importance d'introduire dans nos laboratoires des méthodes plus précises de dosage de la Lp(a).

LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE : FOCUS SUR LES INFECTIONS RESPIRATOIRES ET URINAIRES CHEZ L'ADULTE

J.C. Yombi, J.C. Marot

Louvain Med 2015; 134 (7): 363-371

Les infections respiratoires et les infections urinaires constituent une part importante des consultations en médecine générale. Il est donc bien clair que leur prise en charge doit être connue, surtout en ces périodes de rationalisation de l'usage des antibiotiques, d'augmentation des résistances et de la diminution sur le marché des nouveaux antibiotiques. La rhinopharyngite, la rhinosinusite, la bronchite sont virales. Leur traitement est souvent symptomatique. Elles évoluent spontanément bien en une semaine. Si les symptômes persistent au-delà de la semaine, il faut craindre une surinfection bactérienne et ce n'est que dans ce cas que les antibiotiques sont nécessaires. La durée du traitement est de 5 à 7 jours. L'infection urinaire est fréquente. Il faut distinguer infection urinaire simple et infection urinaire compliquée. Les facteurs de risque permettent de faire cette distinction. Qu'elles soient simples ou compliquées, les infections urinaires peuvent se compliquer d'un sepsis grave. E.Coli reste le principal agent des infections urinaires. La bactériurie asymptomatique est fréquente, particulièrement chez la femme âgée. Le dépistage et le traitement ne sont indiqués que chez la femme enceinte et chez les patients qui doivent bénéficier d'une instrumentation des voies urinaires. La cystite est une pathologie fréquente et récidivante. Des conseils doivent être prodigués pour éviter la récurrence.

LA PHARMACOGÉNÉTIQUE COMME AIDE PRÉCIEUSE AU MONITORING THÉRAPEUTIQUE : L'EXPÉRIENCE ACQUISE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC AVEC LES MÉDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS EN TRANSPLANTATION RÉNALE

V. Haufroid, M. De Meyer, P. Wallemacq, M. Mourad

Louvain Med 2015; 134 (7): 373-378

Certains médicaments, bien que très efficaces, peuvent néanmoins présenter des effets secondaires non négligeables et être caractérisés par un index thérapeutique relativement étroit. Il est alors parfois nécessaire de contrôler régulièrement leur concentration sanguine afin de rechercher le meilleur compromis entre une efficacité thérapeutique optimale et une toxicité réduite. Ce monitoring thérapeutique (TDM) s'applique notamment aux immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe. Une première voie d'amélioration par rapport au TDM classique consiste à essayer de comprendre l'origine de la variabilité interindividuelle au niveau pharmacocinétique de manière à pouvoir anticiper cette dernière et à proposer des dosages individualisés en fonction des caractéristiques génétiques de chaque patient. Une voie d'amélioration complémentaire consiste à mesurer la dose biologiquement active du médicament, directement au niveau des tissus cibles (les lymphocytes dans ce cas particulier) et à étudier les facteurs, génétiques ou autres, influençant ce paramètre. En complément au TDM classique, la pharmacogénétique permet donc une meilleure individualisation des traitements médicamenteux.

UNE ANÉMIE DE BIERMER SE DISSIMULANT SOUS LES TRAITIS D'UNE ANÉMIE NORMOCYTAIRE

J. Dewulf, A. Dermine, J.-P. Defour, M.-C. Vekemans

Louvain Med 2015; 134 (7): 381-388

L'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 ou en folate est bien connue. Son diagnostic est aisément posé par l'association d'une carence en vitamine et d'une macrocytose globulaire. Toutefois, diverses circonstances peuvent masquer la macrocytose et, donc, compliquer le diagnostic. Nous rapportons le cas d'une patiente se présentant pour une anémie hémolytique normocytaire qui s'avère être après mise au point, une anémie de Biermer associée à une alpha-thalassémie mineure.

COMPLICATION DIGESTIVE MALIGNNE CHEZ UN PATIENT CŒLIAQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

N. Zekhnini, Ph. Hainaut

Louvain Med 2015; 134 (7): 391-398

Nous rapportons ici le cas d'un patient de 78 ans, connu cœliaque depuis un an, présentant une anémie ferriprive sévère malgré un régime sans gluten bien suivi. L'histoire clinique récente de ce patient, un contrôle adéquat de la maladie objectivé par des examens complémentaires et les résultats d'imagerie ont orienté le diagnostic vers une pathologie néoplasique du grêle qui s'est avérée être un adénocarcinome. L'intérêt de la démarche diagnostique suivie permet de synthétiser d'après une revue de la littérature les complications digestives cancéreuses de la maladie cœliaque, peu fréquentes mais graves.

Prix public : 12,60€
Ticket modérateur : 6,77€

α-RIX-Tetra®

LA NOUVELLE GÉNÉRATION
EN VACCINATION CONTRE LA GRIPPE

4 SOUCHES
1 VACCIN

Protection plus large
contre la grippe et
ses complications*1-3

* Comparée aux vaccins antigrippaux trivalents
en cas de mismatch de la lignée B.

RESUME ABREGE DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament.

▼ 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.

DENOMINATION DU MEDICAMENT α-RIX-Tetra, suspension injectable en seringue préremplie - BE456924 Vaccin antigrippal (virion fragmenté, inactivé) **Classe pharmacothérapeutique** : vaccin contre la grippe, code ATC : J07BB02 **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Virus grippaux (fragmentés, inactivés) contenant les souches suivantes* : **A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-souche analogue (A/Christchurch/16/2010, NIB-74xp)**: 15 microgrammes HA** **A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-souche analogue (A/Switzerland/9715293/2013, NIB-88)**: 15 microgrammes HA** **B/Phuket/3073/2013**: 15 microgrammes HA** **B/Brisbane/60/2008**: 15 microgrammes HA**.

* Par dose de 0,5 ml * propagés sur œufs de poule fécondés provenant d'un élevage de poulets en bonne santé. ** hémagglutinine Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (applicables dans l'Hémisphère Nord) et aux recommandations de l'Union Européenne pour la saison 2015-2016. α-RIX-Tetra peut contenir des traces d'œuf (comme de l'ovalbumine, des protéines de poulet), du formaldéhyde, du sulfate de gentamicine ou du désoxycholate de sodium utilisés par le procédé de fabrication (voir rubrique Contre-indications). **Indications thérapeutiques** α-RIX-Tetra est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour prévenir la grippe causée par les deux sous-types de virus grippal A et les deux types de virus grippal B contenus dans le vaccin. L'utilisation d'α-RIX-Tetra doit être basée sur les recommandations officielles. La revaccination annuelle avec ce vaccin est recommandée parce que l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et que les souches circulantes de virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre. **Posologie et mode d'administration** **Posologie Adultes** : 0,5 ml **Population pédiatrique** Enfants de 36 mois et plus : 0,5 ml. Pour les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant contre l'influenza, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines. Enfants de moins de 3 ans : la sécurité et l'efficacité d'α-RIX-Tetra chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été établies. **Mode d'administration** Administrer par injection intramusculaire. **Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament** Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à tout composant pouvant être présent dans le vaccin à l'état de traces tel que œufs (ovalbumine, protéines de poulet), formaldéhyde, sulfate de gentamicine ou désoxycholate de sodium. L'injection doit être reportée chez les patients souffrant d'une maladie fébrile ou d'une infection aiguë. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (en particulier des vaccinations antérieures et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique. Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de surveiller la personne vaccinée et de disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin. Les patients atteints d'un déficit immunitaire endogène ou iatrogène peuvent avoir une production d'anticorps insuffisante. α-RIX-Tetra n'est pas efficace contre toutes les souches possibles de virus de la grippe. α-RIX-Tetra est destiné à protéger contre les souches de virus à partir desquelles le vaccin est préparé et contre les souches étroitement apparentées. Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés. α-RIX-Tetra ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire. Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, α-RIX-Tetra doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir après administration intramusculaire chez ces sujets. Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, ou même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement. Interférence avec les tests sérologiques **Effets indésirables Essais cliniques** **Résumé du profil de sécurité** : Au cours de deux études cliniques, des adultes sains âgés de 18 ans et plus et des enfants sains âgés de 3 à 17 ans ont reçu α-RIX-Tetra (plus de 3 000 adultes et 900 enfants) ou le vaccin antigrippal trivalent de GlaxoSmithKline α-RIX® (plus de 1 000 adultes et 900 enfants). Des fréquences similaires d'événements indésirables ont été observées chez les sujets ayant reçu α-RIX-Tetra et α-RIX®. Dans tous les groupes d'âge, la réaction indésirable locale la plus fréquemment rapportée après la vaccination était une douleur au site d'injection (36,4% à 40,9%). Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (11,1%), céphalées (9,2%) et myalgies (11,8%). Chez les sujets âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (12,6%), myalgie (10,9%) et céphalées (8,0%). Chez les sujets âgés de 3 à 5 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : somnolence (9,8%) et irritabilité (11,3%). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés pour α-RIX-Tetra sont énumérés par dose selon les catégories de fréquences suivantes : Très fréquent ≥ 1/100, Fréquent ≥ 1/100, < 1/100 Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100 Rare ≥ 1/10 000, < 1/10 000 Très rare < 1/10 000 **Trouble du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : perte d'appétit **Affections psychiatriques** Très fréquent : irritabilité **Affections du système nerveux** Fréquent : somnolence, céphalées Peu fréquent : sensation vertigineuse **Affections gastro-intestinales** Fréquent : symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhées et/ou douleurs abdominales) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : éruption cutanée **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Très fréquent : myalgies Fréquent : arthralgies **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent : douleur au site d'injection, fatigue Fréquent : rougeur au site d'injection¹, gonflement au site d'injection¹, frissons, fièvre Peu fréquent : hématome au site d'injection², prurit au site d'injection³ rapporté comme un symptôme sollicité chez les sujets âgés de moins de 6 ans ² rapporté chez des sujets adultes ³ rapporté chez des sujets âgés de 3 ans à 17 ans ⁴ très fréquent chez des sujets âgés de 3 ans à 17 ans De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les précédentes études avec α-RIX® : **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent : sudation **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : induration au site d'injection **Données post-commercialisation** Il n'y a pas eu d'exposition post-commercialisation à α-RIX-Tetra. Cependant, comme les trois souches grippales contenues dans α-RIX® sont incluses dans α-RIX-Tetra, les effets indésirables suivants, observés avec α-RIX® au cours de la surveillance post-commercialisation, peuvent survenir chez les sujets recevant α-RIX-Tetra après l'autorisation de mise sur le marché. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique** Rare : lymphadénopathie transitoire **Affections du système immunitaire** Rare : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques) **Affections du système nerveux** Rare : névrite, encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré *Des notifications spontanées de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportées après vaccination avec α-RIX®. Cependant, aucune relation causale n'a été établie entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Rare : urticaire, prurit, érythème, angio-œdème **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Rare : syndrome pseudo-grippal, malaise **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 **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Biologicals S.A., rue de l'Institut, 89, 1330 RIXENSART **10. DATE D'APPROBATION DU TEXTE** : 07/2015(v3) **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale

Références : 1. Reed C, et al. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30: 1993 – 1998. 2. Ambrose CS, Levin MJ The rational for quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin – Immunother*. 2012; 8: 81-88. 3. ACIP US. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the advisory committee on immunization practices – United States, 2013-2014. *MMWR Recomm Rep*. 2013; 62: 1-43.

5 mg	28 cpr. pelliculés	11,33€	2,38€	1,43€
10 - 15 - 20 mg	28 cpr. pelliculés	11,87€	2,57€	1,54€
10 mg	56 cpr. pelliculés	13,57€	3,16€	1,89€
5 mg	98 cpr. pelliculés	23,79€	6,58€	3,92€
10 - 15 - 20 mg	98 cpr. pelliculés	25,13€	6,89€	4,10€

ESCITALOPRAM TEVA®

- ✓ Economique pour votre patient
- ✓ Bon pour votre profil
- ✓ Tous les dosages sont disponibles: 5, 10, 15, 20 mg

Don't let your patient's brain overpower him !

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Escitalopram Teva 5 mg comprimés pelliculés, Escitalopram Teva 10 mg comprimés pelliculés, Escitalopram Teva 15 mg comprimés pelliculés, Escitalopram Teva 20 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Escitalopram Teva 5 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg d'escitalopram (sous la forme d'oxalate). Escitalopram Teva 10 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'escitalopram (sous la forme d'oxalate). Escitalopram Teva 15 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'escitalopram (sous la forme d'oxalate). Escitalopram Teva 20 mg: Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'escitalopram (sous la forme d'oxalate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. Traitement du trouble d'anxiété sociale (phobie sociale). Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble obsessionnel compulsif. **Posologie et mode d'administration Posologie** La sécurité de doses quotidiennes supérieures à 20 mg n'a pas été démontrée. **Épisode dépressif majeur** La posologie habituelle est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/jour. 2 à 4 semaines est généralement nécessaire pour obtenir une réponse antidépressive. Après la disparition des symptômes, il est nécessaire de poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois pour consolider la réponse thérapeutique. **Trouble panique, avec ou sans agoraphobie** Pendant la première semaine de traitement, il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5 mg, puis d'augmenter la posologie à 10 mg par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. L'efficacité maximale s'obtient après environ 3 mois. Le traitement dure plusieurs mois. **Trouble d'anxiété sociale** La posologie habituelle est de 10 mg une fois par jour. Un traitement de 2 à 4 semaines est généralement nécessaire pour obtenir un soulagement des symptômes. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut ensuite être réduite à 5 mg par jour ou augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Le trouble d'anxiété sociale étant une maladie d'évolution chronique, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 12 semaines pour consolider la réponse thérapeutique. Le traitement à long terme a été étudié pendant 6 mois chez des patients répondant au traitement et peut être envisagé au cas par cas pour prévenir les rechutes; réévaluer régulièrement les bénéfices du traitement. Le trouble d'anxiété sociale correspond à une terminologie diagnostique bien définie d'une affection spécifique, qui ne doit pas être confondue avec une timidité excessive. Le traitement pharmacologique n'est indiqué que si l'affection perturbe les activités sociales et professionnelles d'une manière significative. La place de ce traitement par rapport à celle de la thérapie comportementale et cognitive n'a pas été évaluée. Le traitement médicamenteux fait partie d'une stratégie thérapeutique générale. **Trouble d'anxiété généralisée** La posologie initiale est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Le traitement à long terme a été étudié pendant au moins 6 mois chez des patients répondant au traitement et recevant 20 mg/jour. Réévaluer régulièrement la posologie et les bénéfices du traitement (voir rubrique 5.1). **Trouble obsessionnel compulsif** La posologie initiale est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg par jour. Étant donné que le TOC est une maladie chronique, traiter les patients pendant une durée suffisamment longue afin de s'assurer qu'ils sont asymptomatiques. Réévaluer régulièrement la posologie et les bénéfices du traitement (voir rubrique 5.1). **Personnes âgées (> 65 ans)** La posologie initiale est de 5 mg par jour. Cette dose peut être augmentée à 10 mg par jour en fonction de la réponse individuelle du patient (voir rubrique 5.2). **L'efficacité d'Escitalopram Teva dans le traitement du trouble d'anxiété sociale n'a pas été étudiée chez les patients âgés. Population pédiatrique** Escitalopram Teva ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4). **Insuffisance rénale** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une altération sévère de la fonction rénale (CL_{CR} inférieure à 30 ml/min) (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** Il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5 mg par jour pendant les deux premières semaines du traitement chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg/jour. Chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique, il est conseillé d'être prudent et d'effectuer une titration très soignée de la dose (voir rubrique 5.2). **Métaboliseurs lents du CYP2C19** Chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du CYP2C19, il est recommandé d'administrer une dose initiale de 5 mg par jour pendant les deux premières semaines du traitement. En fonction de la réponse individuelle du patient, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour (voir rubrique 5.2). **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement** Éviter un arrêt brutal du traitement. Lorsqu'on arrête le traitement par escitalopram, diminuer progressivement la dose sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire le risque de symptômes de sevrage (voir rubriques 4.4. et 4.8). Si des symptômes intolérables surviennent suite à une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement, une reprise de la dose préalable prescrite peut être envisagée. Ensuite, le médecin peut poursuivre la réduction de la dose, mais d'une manière plus progressive. **Mode d'administration** Escitalopram Teva s'administre sous la forme d'une dose quotidienne unique, et peut se prendre avec ou sans nourriture. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Le traitement concomitant par des inhibiteurs non sélectifs et irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique, qui s'accompagne d'une agitation, de tremblements, d'une hyperthermie, etc. (voir rubrique 4.5). L'association d'escitalopram avec des IMAO-A réversibles (p. ex. moclobémide) ou le linéゾレド, un IMAO non sélectif et réversible, est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique (voir rubrique 4.5). L'escitalopram est contre-indiqué

chez les patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT. L'escitalopram est contre-indiqué en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5). **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont les plus fréquents pendant la première ou la seconde semaine de traitement. Leur sévérité et leur fréquence diminuent généralement au cours de la poursuite du traitement. **Tableau des réactions indésirables** Les effets indésirables qui sont connus pour les ISRS et également rapportés avec l'escitalopram tant au cours des études cliniques contrôlées par placebo que spontanément après la commercialisation du produit, sont mentionnés ci-dessous par classe d'organes et par fréquence. Les fréquences sont issues des études cliniques; elles ne sont pas corrigées par comparaison avec le placebo. Les fréquences sont définies de la manière suivante: très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1000 à <1/100), rare (≥1/10.000 à <1/1000), très rare (≤1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes** **Fréquence**: Effets indésirables. **Affections hématologiques et du système lymphatique**: Fréquence indéterminée Thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire**: Rare: Réaction anaphylactique. **Affections endocriniennes**: Fréquence indéterminée: Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition**: Fréquent: Diminution de l'appétit, augmentation de l'appétit, prise de poids. **Peu fréquent**: Perte de poids. **Fréquence indéterminée**: Hyponatrémie, anorexie. **Affections psychiatriques**: Fréquent Anxiété, agitation, rêves anormaux. Femmes et hommes: diminution de la libido. Femmes: anorgasme. **Peu fréquent**: Bruxisme, agitation, nervosité, crise de panique, état confusionnel. **Rare**: Agressivité, dépersonnalisation, hallucinations. **Fréquence indéterminée**: Manie, idées suicidaires, comportement suicidaire. **Affections du système nerveux**: Très fréquent: maux de tête. **Fréquent**: Insomnie, somnolence, étourdissements, paresthésies, tremblements. **Peu fréquent**: Troubles du goût, troubles du sommeil, syncope. **Rare**: Syndrome sérotoninergique. **Fréquence indéterminée**: Dyskinésie, troubles du mouvement, convulsions, agitation psychomotrice/acathésie. **Affections oculaires**: **Peu fréquent**: Mydriase, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe**: **Peu fréquent**: Acouphènes. **Affections cardiaques**: **Peu fréquent**: Tachycardie. **Rare**: Bradycardie. **Fréquence indéterminée**: Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes. **Affections vasculaires**: Fréquence indéterminée Hypotension orthostatique. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**: Fréquent: Sinusite, bâillements. **Peu fréquent**: Epistaxis. **Affections gastro-intestinales**: Très fréquent Nausées. Fréquent: Diarrhée, constipation, vomissements, sécheresse buccale. **Peu fréquent**: Hémorragie gastro-intestinale (y compris hémorragie rectale). **Affections hépatobiliaires**: Fréquence indéterminée Hépatite, anomalies des tests de fonction hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent Augmentation de la transpiration. **Peu fréquent**: Urticaire, alopecie, éruption cutanée, prurit. **Fréquence indéterminée**: Echymoses, angio-œdème. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**: Fréquent Arthralgies, myalgies. **Affections du rein et des voies urinaires**: Fréquence indéterminée Rétention urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein**: Fréquent: Hommes: troubles de l'éjaculation, impuissance. **Peu fréquent**: Femmes: métrorragies, ménorragies. **Fréquence indéterminée**: Galactorrhée. Hommes: priapisme. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Fréquent: Fatigue, pyrexie. **Peu fréquent**: Œdème. **Des cas d'idées suicidaires et de comportement suicidaire ont été rapportés pendant le traitement avec le citalopram ou peu de temps après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).** **Des effets indésirables ont été rapportés pour la classe thérapeutique des ISRS Allongement de l'intervalle QT** Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire incluant des torsades de pointes, ont été rapportés depuis sa commercialisation, en particulier chez les femmes, les patients présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 et 5.1). **Effets de classe** Des études épidémiologiques, principalement réalisées chez des patients de 50 ans et plus, ont révélé un risque accru de fractures osseuses chez les patients recevant des ISRS et des ATC. Le mécanisme responsable de ce risque est inconnu. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement** L'arrêt du traitement par ISRS/ISRN (surtout en cas d'arrêt brutal) induit généralement la survenue de symptômes de sevrage. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont: étourdissements, troubles sensoriels (incluant des paresthésies et des sensations de choc électrique), troubles du sommeil (incluant une insomnie et des rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, confusion, sueurs, céphalées, diarrhée, palpitations, instabilité émotionnelle, irritabilité et troubles visuels. Ces effets indésirables sont généralement légers à modérés et spontanément résolus, mais ils peuvent s'avérer sévères et/ou prolongés chez certains patients. Lorsqu'on estime que le traitement par escitalopram n'est plus nécessaire, il est donc conseillé d'arrêter progressivement le traitement, en diminuant progressivement la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4). **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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Teva Pharma Belgium S.A. Laarstraat 16 B-2610 Wilrijk NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Escitalopram Teva 5 mg plaquette: BE427603. Escitalopram Teva 5 mg pilulière: BE462071. Escitalopram Teva 10 mg plaquette: BE427612. Escitalopram Teva 10 mg pilulière: BE462080. Escitalopram Teva 15 mg plaquette: BE427621. Escitalopram Teva 20 mg plaquette: BE427637. Escitalopram Teva 20 mg pilulière: BE462097. **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE DERNIERE APPROBATION DU TEXTE**: 09/2014.

L'EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE®), UN NOUVEL INHIBITEUR SGLT-2 DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 POURQUOI ? COMMENT ? AVEC QUELS RÉSULTATS ?

M. Buyschaert

Empagliflozine (Jardiance®), a novel sgl-2 inhibitor, for the treatment of type 2 diabetes

Why? How? And what are the results?

SGLT-2 inhibitors, when administered to patients with Type 2 diabetes, are associated with an improvement in glycemic control, due to their glucoretic effect, which is associated with weight loss and reduction in blood pressure levels. Empagliflozine (Jardiance®) is a new SGLT-2 inhibitor that has been available in Belgium since July 2015. This paper sought to review recent scientific data pertaining to controlled trials involving the administration of empagliflozin versus placebo or active comparators (sitagliptin; glimepiride) in Type 2 diabetic patients. Jardiance® was associated with a reduction in HbA1c, along with weight loss and decreased blood pressure levels. Side-effects included mild urinary and genital infections. In Belgium, Jardiance® has been authorized for use in bi - or tritherapy comprising basal insulin.

What is already known about the topic?

SGLT-2 inhibitors are a new therapeutic class for Type 2 diabetes therapy.

What does this article bring up for us?

Based on recent scientific data, this article shows that using empagliflozine (Jardiance®), either alone or in combination with other antihyperglycemic agents, was associated with clear-cut benefits in terms of glycemic control, weight loss, and blood pressure levels.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, empagliflozine, complementarity, HbA1c, weight, blood pressure, side effects

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 sont une classe de médicaments glucorétiques qui amènent en parallèle d'une réduction de l'hémoglobine glycatée une perte pondérale et une amélioration de la tension artérielle chez des patients diabétiques de type 2. L'empagliflozine (Jardiance®) est un nouvel inhibiteur SGLT-2, disponible en Belgique depuis juillet 2015. Le but de l'article est de proposer une revue de la littérature récente analysant l'ensemble des effets de Jardiance® par rapport à un placebo ou à certains comparateurs (sitagliptine, glimépiride). L'ensemble des résultats met en évidence les bénéfices cliniques de Jardiance® sur le plan glycémique, pondéral et tensionnel. Les effets secondaires sont essentiellement des infections urinaires ou génitales très modérées. En Belgique, Jardiance® peut être administré en bi - ou trithérapie, y compris en association avec l'insuline basale.

Que savons-nous à propos ?

Les SGLT-2 inhibiteurs (ou gliflozines) sont une nouvelle classe médicamenteuse efficace dans le traitement du diabète de type 2

Que nous apporte cet article ?

Il démontre, sur base d'une revue de la littérature récente, l'intérêt de l'empagliflozine (Jardiance®) en termes de contrôle glycémique, pondéral et tensionnel chez le sujet diabétique de type 2, qu'elle soit administrée isolément ou en combinaison avec d'autres agents antihyperglycémiques

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie qui évolue aujourd'hui sur un mode pandémique. Les données de l'*International Diabetes Federation* (IDF) l'illustrent sans équivoque : il y avait en 2013, dans le monde, 382 millions de sujets diabétiques ; ils seront en 2035 – les projections de l'IDF sont sans appel - près de 590 millions, soit environ 10 % de la population du globe. Le diabète de type 2 est donc devenu un problème dominant et universel de santé publique (1). Il l'est également par son « génie malin » à développer, progressivement mais inexorablement, un ensemble de complications chroniques micro - et macrovasculaires et/ou neurologiques en présence d'un contrôle glycémique, au jour le jour, insuffisant (2). Ce constat – qui fait le consensus – implique donc pour chaque patient une exigence d'optimisation glycémique, définie en termes d'hémoglobine glycatée (HbA1c) par une valeur (à individualiser) de l'ordre de 7.0 % (3). L'efficacité d'une telle approche a été largement démontrée (4). Cet objectif d'excellence n'est cependant actuellement atteint « sur le terrain » que chez moins de la moitié des personnes diabétiques, comme rapporté en 2012 par Esposito *et al.* (5). Nos résultats personnels sont d'ailleurs en phase avec cette observation puisque, dans une cohorte de diabétiques de type 2 suivis dans le Service,

le taux moyen d'HbA1c, au cours des quatre à six dernières années de suivi, était de 7.9 % (6).

Ceci signifie indirectement qu'avec la palette des médicaments actuellement disponibles dans le traitement du diabète de type 2 - et leur stratégie d'utilisation - les cliniciens ne sont pas à même d'atteindre systématiquement les cibles d'HbA1c recommandées par les Sociétés savantes de diabétologie en Europe (EASD) et aux États-Unis (ADA) (3). L'adhérence thérapeutique générée par les effets secondaires éventuels de ces médicaments est aussi un obstacle potentiel qui contribue à ce « non-succès ». En corollaire, il y a dans le champ du diabète un « espace » ouvert pour des innovations thérapeutiques dont le mode d'action ciblerait un vice physiopathologique non maîtrisé par les hypoglycémisants « conventionnels ». Dans ce cadre, les gliflozines viennent récemment d'enrichir notre arsenal thérapeutique. Au sein de cette nouvelle classe, on retrouve l'empagliflozine (Jardiance®), disponible en Belgique depuis juillet 2015.

Le but de cet article est d'une part de proposer un « état des lieux » de Jardiance® sur base d'une revue exhaustive de la littérature récente et, d'autre part, de situer ce médicament dans l'algorithme de traitement moderne d'un diabète de type 2.

LE REIN COMME ORGANE D'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

Le rein exerce un rôle physiologique essentiel dans l'homéostasie glucidique. D'une part, il est à la fois producteur (au niveau du cortex) et consommateur (au niveau médullaire) de glucose. D'autre part, les tubules contournés proximaux ont la capacité de réabsorber le glucose sanguin filtré chaque jour par les glomérules (180 à 200 g). Ce mécanisme « d'épargne » permet ainsi à l'organisme de conserver le glucose en empêchant sa perte (« fuite ») urinaire. Le seuil rénal est défini par la capacité maximale de réabsorption tubulaire de glucose. Physiologiquement, il est de l'ordre de 180 à 200 mg/dl. Ceci signifie que tant que la glycémie plasmatique ne dépasse pas 180 à 200 mg/dl, le glucose filtré est intégralement réabsorbé – et la glycosurie négative. En revanche, si la glycémie dépasse 180 à 200 mg/dl, il y a « saturation » de cette capacité de réabsorption – et en conséquence glycosurie.

La réabsorption du glucose est effectuée par deux co-transporteurs spécifiques sodium-dépendants (SGLT pour Sodium-glucose co-transporter). Les transporteurs SGLT-2 sont présents dans la partie initiale des tubes contournés et responsables de 90 % de cette réabsorption. Les SGLT-1 sont des vecteurs de plus faible capacité localisés dans la partie plus distale des tubes contournés et responsables de la « récupération » des 10 % de glucose tubulaire résiduel (7).

En cas de diabète de type 2, il existe une surexpression tubulaire anormale des transporteurs SGLT-2 qui amène une absorption accrue de glucose – et donc une élévation du seuil rénal à environ 250 mg/dl. Cette anomalie physiopathologique contribue *per se* à l'hyperglycémie chronique du patient diabétique (8).

LES INHIBITEURS PHARMACOLOGIQUES DES SGLT-2 (OU GLIFLOZINES)

Considérations générales

Les gliflozines sont une nouvelle classe de médicaments oraux qui inhibent les transporteurs SGLT-2, et en conséquence, la réabsorption tubulaire du glucose (9). En d'autres termes, ils réduisent le seuil rénal et favorisent ainsi une excrétion accrue de glucose dans les urines (de l'ordre de 70 g/j) avec, en conséquence, une réduction de la glycémie plasmatique. Cet effet glucorétique est associé à une perte calorique d'environ 280 kcal/j (4 kcal par gramme de glucose « uriné »). Par leur mode d'action, les gliflozines provoquent également une natriurie qui diminue la charge hydrosodée de l'organisme (7).

Par rapport aux autres médicaments utilisés dans le traitement du diabétique de type 2, l'effet hypoglycémiant des SGLT-2 est donc directement fonction **du taux de glucose sanguin** et indépendant de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline. Ils sont donc actifs, par ce mécanisme original, à tous les stades d'évolution de la maladie.

Une méta-analyse d'études à court et moyen terme, publiée en 2013 par Vasilakou *et al.* (9) confirme, sous gliflozines, en monothérapie ou en thérapie combinée, une réduction globale de l'HbA1c de 0.66 % vs. le placebo et de 0.06 % vs. les comparateurs actifs ainsi qu'une perte pondérale d'environ 1.8 kg, et une diminution de la pression artérielle systolique (de l'ordre de 4.45 mmHg) et diastolique (de l'ordre de 1.75 mmHg) tant vs. le placebo que le comparateur actif.

Sur le plan cardiovasculaire, les données préliminaires évaluant le risque global d'événements sous gliflozines vs. le placebo sont rassurantes et suggèrent même une réduction de ce risque (7). Plusieurs études à long terme devraient prochainement confirmer cette sécurité cardiovasculaire qui paraît rationnelle au vu des effets bénéfiques des gliflozines sur les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels. C'est le cas de l'essai *Empa-Reg Outcome*, qui a inclus plus de 7 000 diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, traités par empagliflozine (10). Les résultats de cette étude ont été présentés en septembre 2015 au Congrès de l'Association Européenne du Diabète. Ils démontrent une supériorité de l'empagliflozine par rapport au placebo en termes d'événements cardiovasculaires. Ces résultats, compte tenu de leur importance clinique - réduction statistique du risque cardiovasculaire - feront l'objet d'un article "à la Une" dans le prochain numéro de *Louvain Médical*.

L'empagliflozine

L'empagliflozine est un inhibiteur sélectif puissant des SGLT-2. Elle est rapidement absorbée avec des concentrations plasmatiques maximales 1.5 heure après son administration orale. Sa demi-vie est de l'ordre de 12 heures. Son élimination est fécale et urinaire. Elle n'a aucune interaction pharmacocinétique significative avec d'autres antidiabétiques oraux et/ou des médicaments cardiovasculaires (11, 12).

Sur le plan glycémique, un ensemble d'études structurées randomisées et contrôlées a mis en relief une grande efficacité, à moyen et long terme, de l'empagliflozine administrée chez des diabétiques de type 2 seule ou combinée à d'autres médicaments hypoglycémisants. Ses effets sur l'HbA1c dans les principaux essais publiés à ce jour sont indiqués dans le tableau 1.

En monothérapie, l'empagliflozine aux doses de 10 et 25 mg/j amène, après 24 semaines de traitement, une réduction significative de l'HbA1c, respectivement de 0.74 et de 0.85 %, par rapport au placebo. De plus, dans un sous-groupe de sujets diabétiques mal équilibrés, elle est plus efficace en termes de diminution de l'HbA1c que la sitagliptine (Januvia®) (tableau 1a) (13).

En bithérapie, Häring *et al.* démontrent également après 24 semaines de suivi une plus grande efficacité de l'empagliflozine (10 et 25 mg/j) associée à la metformine par rapport à un placebo (14). Il est intéressant de mentionner que l'extension temporelle de ces deux études a permis de retrouver le même bénéfice glycémique après 78 semaines de traitement (15). Quant à Ridderstrale *et al.*, ils ont aussi montré, après deux années de suivi, qu'une bithérapie (metformine – empagliflozine 25 mg) était supérieure en termes de contrôle glycémique à celle combinant la metformine au glimépiride (Amarylle®), à la dose de 1 à 4 mg/j (16).

En trithérapie, l'empagliflozine en ajout à l'association metformine et sulfamides hypoglycémisants réduisait également davantage l'HbA1c que le placebo (17). Par ailleurs, un travail récent publié en février 2015 montrait la supériorité d'une trithérapie associant la metformine, la linagliptine (Trajenta®) et l'empagliflozine par rapport à l'administration de ces médicaments en mono – ou bithérapie (18).

Le tableau 1b met aussi en évidence chez des diabétiques de type 2 obèses « l'intérêt glycémique » d'une association d'empagliflozine à une insuline basale (19) ou basale-prandiale (20). Dans le cadre d'un traitement basal-prandial, l'étude de Rosenstock montrait, qu'après 52 semaines de traitement, le pourcentage des sujets diabétiques ayant atteint une HbA1c inférieure à 7.0 % était de 31 et 42 %, respectivement avec 10 et 25 mg d'empagliflozine vs. 21 % sous placebo ($p < 0.01$) (20). Dans ces deux essais (insuline + empagliflozine vs. placebo), les doses d'insuline

quotidiennes (qui pouvaient être ajustées pendant certains segments de l'étude) étaient significativement diminuées sous gliflozines vs. le placebo. La fréquence des hypoglycémies n'était pas augmentée après 52 semaines sous empagliflozine, malgré l'amélioration de l'HbA1c.

L'ensemble de ces études montrait également de manière systématique une diminution significative des glycémies à jeun et/ou nyctémérale sous Jardiance® par rapport au placebo.

En parallèle, une perte pondérale significative, de l'ordre de 2.0 à 2.5 kg, a été objectivée par tous les auteurs sous empagliflozine par rapport au placebo et aux comparateurs actifs (sitagliptine, glimépiride), comme indiqué dans le tableau 1a. L'ajout d'empagliflozine à l'insulinothérapie basale ou basale-prandiale a également permis une perte de poids du même ordre après une année de traitement (par rapport à un gain pondéral de 0.34 à 0.70 kg sous placebo) (Tableau 1b).

Enfin, toutes les études, comme également indiqué dans le tableau 1a et b, ont mis en évidence sous Jardiance® une diminution des tensions artérielles systolique et diastolique vs. le placebo ou les comparateurs actifs. Ces observations sont d'ailleurs en phase avec le travail de Tikkanen *et al.* qui montraient après 12 semaines de traitement par empagliflozine une réduction significative de la pression artérielle monitorée pendant 24h par rapport au placebo : sous 10 mg et 25 mg, les tensions artérielles systoliques étaient réduites de 3.34 et 4.16 mmHg respectivement, et les tensions artérielles diastoliques de 1.36 et 1.72 mmHg (21).

Chez des patients diabétiques avec insuffisance rénale au stade 2 (eGFR $\geq 60 < 90$ ml/min/1.73m²) ou au stade 3 (eGFR $\geq 30 < 60$), l'administration d'empagliflozine pendant 24 semaines a également permis une réduction significative de l'HbA1c (stade 2 : - 0.52 et - 0.68 % aux doses de 10 et 25 mg/j; stade 3 : - 0.42 % pour une dose de 25mg) par rapport au placebo. Cette amélioration du contrôle glycémique était associée à une perte pondérale et à une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique. À l'opposé, il n'y avait aucune réduction de l'HbA1c chez des patients diabétiques dont la filtration glomérulaire était inférieure à < 30 ml/min/1.73 m² (22).

Tableau 1a. Évolution de l'HbA1c et des paramètres cliniques (poids ; TA) sous empagliflozine (E), placebo ou comparateurs actifs (vs. baseline) Synopsis des principales études

Type d'étude		Δ HbA1c (%)	Δ poids (kg)	Δ tension artérielle systolique	Δ tension artérielle diastolique (mmHg)	Durée de l'étude (semaines)
Monothérapie (Roden <i>et al.</i>)	placebo (n=228)	+0.08 [+0.01]	-0.33	-0.3	-0.5	[24]
	E 10 (n=224)	-0.66* [-1.44]*+	-2.26*+	-2.9*+	-1.0+	
	E 25 (n=224)	-0.78* [-1.43]*+	-2.48*+	-3.7*+	-1.9*+	
	sitagliptine (n=223)	-0.66* [-1.04]*	+0.18	+0.5	+0.7	
*significatif vs. placebo ; [] sous-groupe de patients avec une HbA1c ≥8.5 % ; + significatif vs. sitagliptine						
Bithérapie (Häring <i>et al.</i>)						[24]
	Metformine +					
	placebo (n=207)	-0.13	-0.45	-0.4	0	
	E 10 (n=217)	-0.70*	-2.08*	-4.5*	-2.0*	
	E 25 (n=213)	-0.77*	-2.46*	-5.2*	-1.6*	
*significatif vs. placebo						
(Ridderstrale <i>et al.</i>)						[52/104]
		52 semaines	104 semaines			
	Metformine +					
	E 25 (n=769)	-0.73•	-0.66••	-3.0*	-3.1*	
	glimépiride (n=700)	-0.66	-0.55	+1.5	+2.5	
• non inférieur ; •• supérieur par rapport au glimépiride (p=0.0153) ; *significatif vs. glimépiride						
Trithérapie (Häring <i>et al.</i>)						[24]
	Metformine + Sulfamide Hypoglycémiant +					
	placebo (n=225)	-0.17	-0.39	-1.4	-1.8	
	E 10 (n=225)	-0.82*	-2.16*	-4.1*	-2.1	
	E 25 (n=216)	-0.77*	-2.39*	-3.5*	-2.2	
*significatif vs. placebo						

Tableau 1b. Évolution de l'HbA1c et des paramètres cliniques (poids ; TA) sous empagliflozine (E), placebo ou insuline (vs. baseline)

Type d'étude		Δ HbA1c (%)		Δ poids (kg)		Δ tension artérielle (mmHg) systolique		Δ tension artérielle (mmHg) diastolique		Durée de l'étude (semaines) [18/78]
		18 semaines	78 semaines	18 semaines	78 semaines	18 semaines	78 semaines	18 semaines	78 semaines	
(Rosenstock et al.)	Insuline basale + placebo (n=170)	0	0	0	0.7	-0.3	0.1	-0.4	0.3	
	E 10 (n=169)	-0.6*	-0.5*	-1.7*	-2.2*	-3.7*	-4.1*	-3.6*	-2.9*	
	E 25 (n=155)	-0.7*	-0.6*	-0.9	-2.0*	-3.3*	-2.4*	-2.0	-1.5	
(Rosenstock et al.)	Insuline basale/ prandiale + placebo (n=188)	-0.50	-0.81	+0.34	+0.44				-0.5	
	E 10 (n=186)	-0.94*	-1.18*	-0.97*	-1.95*	NS	NS	NS	NS	
	E 25 (n=189)	-1.02*	-1.27*	-1.54*	-2.04*	NS	NS	NS	-2.5*	

*significatif vs. placebo

Les effets secondaires principaux de l'empagliflozine sont ceux décrits pour les gliflozines en général. Il s'agit essentiellement d'infections urinaires et/ou génitales. Comme l'indique le tableau 2, les infections urinaires concernent essentiellement les femmes (de l'ordre de 10 à 15 % en moyenne). Elles ne surviennent que chez moins de 5% des sujets masculins. Quant aux infections mycotiques génitales, leur fréquence dans les différentes études se situent entre moins de 1 % et 10 % des patient(e)s. Ces infections, urinaires et génitales, sont très modérées et cèdent rapidement à un traitement conventionnel.

Les symptômes liés à la diurèse osmotique et/ou à la déplétion volémique n'ont été qu'exceptionnellement rapportés (<1%) sous Jardiance®. Par ailleurs, les hypoglycémies sont rares et attribuées à l'association aux sulfamides ou à l'insuline. Enfin, dans le champ lipidique, comme pour les autres gliflozines, une augmentation modeste des taux de HDL-cholestérol (13, 17) associée dans certains cas à une légère augmentation des valeurs de LDL-cholestérol de l'ordre de 0.15 mmol/l (14, 16) a été rapportée.

PLACE DES GLIFLOZINES EN 2015 DANS L'ARBRE DÉCISIONNEL DE TRAITEMENT

Comme indiqué dans les algorithmes thérapeutiques publiés par Inzucchi *et al.* (3), les gliflozines occupent aujourd'hui une place « à part entière » dans le traitement du diabète de type 2. Dans ce cadre, l'empagliflozine peut être introduite, sachant son mécanisme « rénal », à tous

les stades d'évolution de la maladie et en association avec toutes les classes médicamenteuses hypoglycémiantes, y compris l'insuline, pour un effet thérapeutique « complémentaire » (13, 14, 23).

En Belgique, comme mentionné dans le tableau 3, la prescription de Jardiance® est autorisée en bithérapie chez des sujets diabétiques de type 2 en association avec la metformine, avec un sulfamide hypoglycémiant ou un glinide (s'il y avait intolérance à la metformine) ou avec la pioglitazone, si l'HbA1c est ≥ 7.0 et ≤ 9.0 %, à condition que la filtration glomérulaire soit supérieure à 60 ml/min/1.73m².

Jardiance® peut également être prescrit en trithérapie, en association avec une combinaison (metformine et sulfamide (ou glinide) ou metformine et pioglitazone) dans les mêmes conditions glycémiques (HbA1c $\geq 7.0 \leq 9.0$ %) ou avec une insuline basale (NPH, glargine) associée à au moins un antidiabétique oral administré à la dose maximale (tableau 3). *A priori*, le traitement par Jardiance® est initié à la dose de 10 mg/jour. Elle peut être augmentée à une posologie de 25 mg en cas d'insuffisance de résultats.

La prolongation du traitement (après 230 jours) sera autorisée si l'HbA1c est devenue inférieure à 7.5 % ou a baissé d'au moins 0.5 % par rapport à la valeur de départ, à condition qu'il y ait aussi une perte pondérale.

Jardiance®, comme les autres gliflozines, doit être évitée chez des diabétiques traités par diurétiques de l'anse et/ou à risque important de déplétion volémique. La prudence

Tableau 2. Complications urogénitales en fonction du sexe (en % des patient(e)s)

	Infections urinaires			Infections génitales		
	E 10 M/F	E 25 M/F	Placebo M/F	E 10 M/F	E 25 M/F	Placebo M/F
Roden <i>et al.</i>	2/15	1/13	2/9	3/4	1/9	0/0
Häring <i>et al.</i>	0/12	0.8/11.8	2.6/7.7	0.8/7.6	0.8/9.7	0/0
Häring <i>et al.</i>	2.7/18.0	0/17.5	2.7/13.3	0.9/4.5	0.9/3.9	0.9/0.9
Ferrannini <i>et al.</i>	0/7.0	7.0/5.8	-	4.1/5.3	5.3/5.8	-
Ridderstrale <i>et al.</i>⁺	-	5.0/23.0	-	-	1.0/3.0	-
Rosenstock <i>et al.</i>	5.2/27.0	3.6/24.8	0/25.7	1.0/7.9	8.3/10.5	1.3/1.8
Tikkanen <i>et al.</i>	0.6/9.5	2.6/7.4	0.6/8.7	5.1/4.7	3.9/7.4	0.6/0

⁺ étude de 104 semaines de suivi

Tableau 3. Conditions de remboursement du Jardiance® en Belgique

Chez des patients (≥ 18 ans) avec un eGFR > 60 ml/min/1.73m² et un diabète insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7.0 et 9.0%) par des mesures hygiéno-diététiques et un traitement préalable pendant 3 mois avec un (ou deux) antidiabétique(s) oral (oraux) à la dose maximale ou pendant 6 mois avec une insuline basale

Bithérapie	Avec la metformine Avec un sulfamide hypoglycémiant ou le repaglinide Avec la pioglitazone
Trithérapie	Avec la metformine et la pioglitazone Avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou le repaglinide
Avec l'insuline basale	NPH ou glargine et au moins 1 antidiabétique oral

s'impose donc chez les personnes âgées, en particulier au-delà de 75 ans. Il apparaît également raisonnable de les éviter, en particulier chez les femmes, en cas d'antécédents d'infections urinaires et/ou génitales récurrentes.

En conclusion, quoi qu'il en soit, au vu de leurs effets anti-hyperglycémiques couplés à une perte pondérale et à une amélioration des chiffres de tension artérielle, les gliflozines trouvent leur place en 2015 dans la démarche moderne d'un traitement du diabète de type 2. Ceci est d'autant plus logique que les effets indésirables sont très limités. Ils apparaissent donc comme un progrès « rationnel » qui devrait permettre au sein de stratégies thérapeutiques plurielles, un meilleur contrôle glycémique – et, *in fine*, la prévention des complications chroniques.

RÉFÉRENCES

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, Sixth Edition. Update 2014.
- Buyschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4^e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun;35(6):1364-79.
- Holman RR, Paul SK, Angelyn Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
- Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012 Mar;14(3):228-33.
- Tshongo Muhindo C, Preumont V, Reyckler H, Rahelic D, Buyschaert M. Évaluation de l'hygiène buccodentaire dans une cohorte de patients diabétiques. Résultats d'une étude préliminaire chez 100 sujets diabétiques de type 1 et 2. *Louvain Med* 2015 ; In press.
- Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose cotransport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010 Mar 5;70(4):377-85.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005 Dec;54(12):3427-34.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262- 2740.
- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol* 2014 Jun 19;13:102.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'optimisation glycémique (HbA1c ≤ 7%) n'est obtenue que chez moins de la moitié des diabétiques de type 2. Le traitement doit donc encore être intensifié « sur le terrain ». L'empagliflozine (Jardiance®) est un glucorétique (SGLT-2 inhibiteur) dont l'action sur l'hyperglycémie (via le rein) est complémentaire à celle d'autres agents hypoglycémiant. Les résultats démontrent son efficacité en termes de contrôle glycémique et d'évolution pondérale et tensionnelle. Les gliflozines occupent aujourd'hui une place à part entière dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.

RÉFÉRENCES

11. Scott LJ. Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014 Oct;74(15):1769-84. doi: 10.1007/s40265-014-0298-1.
12. White JR Jr. Empagliflozin, an SGLT2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a review of the evidence. *Ann Pharmacother* 2015 May;49(5):582-98. doi: 10.1177/1060028015573564.
13. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG MONO trial investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013 Nov;1(3):208-19.
14. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, Woerle HJ; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014 Jun;37(6):1650-9. doi: 10.2337/dc13-2105.
15. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, Woerle HJ, Broedl UC. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013 Dec;36(12):4015-21. doi: 10.2337/dc13-0663.
16. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Sep;2(9):691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2.
17. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013 Nov;36(11):3396-404. doi: 10.2337/dc12-2673.
18. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, Broedl UC. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care* 2015 Mar;38(3):384-93.C.
19. Rosenstock J, Jelaska A, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ, on behalf of the EMPA-REG BASAL™ trial Investigators. Empagliflozin as Add On to Basal Insulin for 78 Weeks Improves Glycemic Control with Weight Loss in Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2DM). *Diabetologia*. Poster 931, EASD 2013.
20. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; on behalf of EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014 Jul;37(7):1815-23. doi: 10.2337/dc13-3055.
21. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ; on behalf of EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):420-8. doi: 10.2337/dc14-1096.
22. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC; on behalf of EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 May;2(5):369-84. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
23. Jahagirdar V1, Barnett AH. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2014 Nov;15(16):2429-41.

Correspondance

Pr. (ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
martin.buysschaert@uclouvain.be

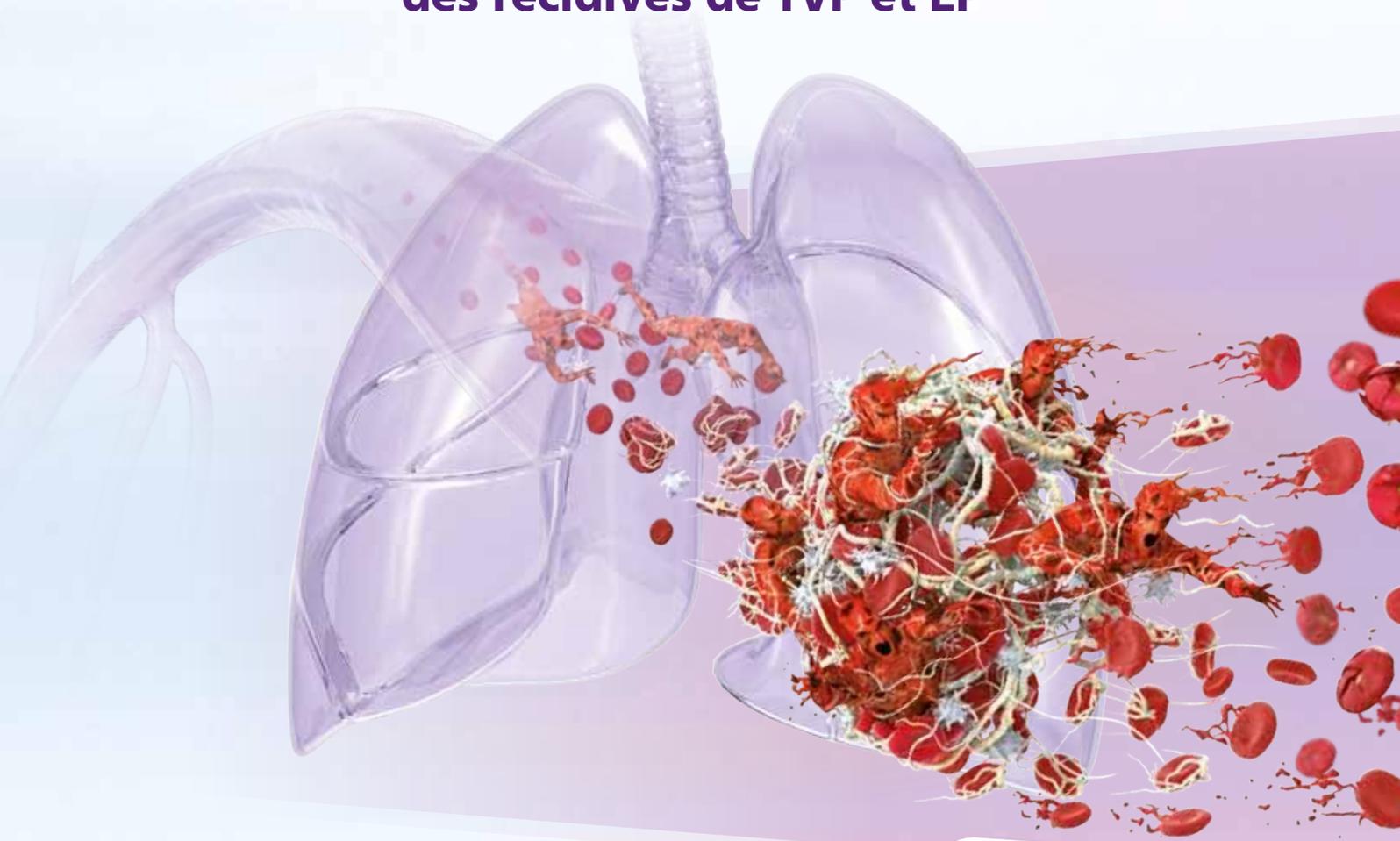
1^{er} anti-Xa direct par voie orale



Le NACO le plus prescrit au monde¹

NOUVEAU REMBOURSEMENT

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



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



Prévention des AVC et
des embolies systémiques²



Prévention des ETEV
en cas de chirurgie
orthopédique²



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

**NOUVEAU
REMBOURSEMENT**



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

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), voir rubrique 4.4 du RCP. Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé (comprimé). Xarelto 10 mg : comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. Xarelto 15 mg : comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. Xarelto 20 mg : comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques : Xarelto 10 mg :** prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Xarelto 15 et 20 mg : prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration : Posologie Xarelto 10 mg :** la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des AVC et des embolies systémiques :** la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP :** la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie en cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto : Xarelto 10 mg :** Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg : chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (l'INR) est \leq 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK) :** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par l'AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto :** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux :** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières : Insuffisance rénale :** Xarelto 10 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques Contre-indications et 5.2 du RCP). **Personnes âgées, poids et sexe :** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique :** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioversion :** Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. **Mode d'administration :** voie orale. Xarelto 10 mg : Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications :** Xarelto 10 - 15 mg et 20 mg : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éteixilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5 du RCP). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du RCP). Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.6 du RCP). **Effets indésirables :** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité :** la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (6097 patients) :** dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë (3997 patients) :** dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récidives (4556 patients) :** dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients) :** dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (10225 patients) :** dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AA5 ou de l'AA5 associé au ticlopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (\geq 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent : \geq 1/10 ; fréquent \geq 1/100, $<$ 1/10; peu fréquent \geq 1/1 000, $<$ 1/100; rare \geq 1/10 000, $<$ 1/1 000; très rare $<$ 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytonémie (dont élévation de la numération plaquettaire) (peu fréquent). **Affections du système immunitaire :** réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **Affections du système nerveux :** Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires :** hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques :** tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires :** hypotension, hématomes (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** épistaxis; hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales :** Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation⁴, diarrhée, vomissements⁴ (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires :** anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictère (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** douleur des extrémités⁴ (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires :** hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et mictionnaire); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)⁴ (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** fièvre⁴, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé⁴ (rare). **Investigations :** élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines⁴, élévation de la LDH⁴, de la lipase⁴, de l'amylase⁴, des γ -GT⁴ (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante⁴ (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire⁴ (rare). A : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). **Description de certains effets indésirables :** en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.4 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être observée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant. **Observations post-commercialisation :** Des cas d'angioedème et d'œdème allergique ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (\geq 1/1 000, $<$ 1/100). **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **DELIVRANCE :** sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 12/2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

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

LA LIPOPROTÉINE (A) RENAISSANCE D'UN FACTEUR DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

O. S. Descamps

Lipoprotein (a)

A revival in interest as cardiovascular risk factor

Fifty years after the discovery of lipoprotein (a) (Lp(a)), the clinical interest in this marker has returned to the forefront for three different reasons. First of all, genetics based on Mendel's scientific approach has established a clear causal link between genetic polymorphisms responsible for high LP(a) levels and cardiovascular disease. Secondly, new associations between LP(a) levels and aortic valvular stenosis in the elderly, and thromboembolic diseases in children have recently been revealed. Thirdly, in the coming years, new treatments able to reduce Lp(a) levels, which could not be decreased by statins, will be made available. Finally, new recommendations about the use of this marker have now been published. Given this context, the relevance of introducing more precise methods for determining Lp(a) levels in our laboratories appears more than evident.

What is already known about the topic?

- The levels of Lp(a) are genetically determined and remain relatively stable throughout life.
- Cause and effect relationships are now well established between high levels of Lp(a) and cardiovascular disease but also the aortic valve stenosis in the elderly and thromboembolic disease in children.

What does this article bring up for us?

- Lp(a) measurement should be considered in patients with cardiovascular disease or aortic valve stenosis and among family members but also in case of familial hypercholesterolemia or statins resistance suspicion.
- The discovery of high levels must lead to an increase in cardiovascular risk in a more intensive treatment of other risk factors and family screening.
- The dosage of Lp(a) requires methods insensitive to the high variability of its composition.

Cinquante ans après sa découverte, l'intérêt clinique pour la Lipoprotéine (a) (Lp(a)) renaît. Et ceci pour trois raisons. Tout d'abord, la génétique avec ses approches par randomisation mendélienne ont permis d'établir un lien clair de cause à effet entre des polymorphismes génétiques responsables de taux élevés de Lp(a) et les maladies cardiovasculaires. D'autre part, de nouvelles associations avec les sténoses valvulaires aortiques de la personne âgée et les maladies thrombo-emboliques de l'enfant ont été découvertes. Enfin, dans les trois prochaines années, seront disponibles de nouveaux traitements capables de réduire le taux de la Lp(a) jusqu'ici irréductibles aux statines. Sur cette base, de nouvelles recommandations à propos de l'utilisation de ce paramètre ont été publiées. Ces perspectives font entrevoir aussi l'importance d'introduire dans nos laboratoires des méthodes plus précises de dosage de la Lp(a).

Que savons-nous à propos ?

- Les concentrations de Lp(a) sont déterminées génétiquement et restent relativement stables au cours de la vie.
- Les relations de cause à effet sont maintenant bien établies entre un taux élevé de Lp(a) et la maladie cardiovasculaire mais aussi la sténose valvulaire aortique chez la personne âgée et la maladie thromboembolique chez l'enfant.

Que nous apporte cet article ?

- Un dosage de Lp(a) doit être envisagé chez des patients atteints de maladie cardiovasculaire ou de sténose valvulaire aortique et chez les membres de leurs familles mais aussi en cas d'hypercholestérolémie familiale ou de suspicion de résistance aux statines.
- La découverte d'un taux élevé doit conduire à une majoration du risque cardiovasculaire, à un traitement plus intensif des autres facteurs de risque et à un dépistage familial.
- La mesure de la Lp(a) requiert des méthodes de dosage en laboratoire qui soient insensibles à la grande variabilité de sa composition.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (CV) restent une cause importante de mortalité en Belgique. Si certains facteurs de risque sont actuellement bien identifiés et font l'objet d'effort de correction, comme le tabac, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies, d'autres facteurs tels que la lipoprotéine (a) (Lp(a)) sont souvent moins bien connus.

Découverte en 1963 par Kåre Berg (1), la Lp(a) est rapidement reconnue comme un facteur de risque potentiel pour les maladies CV et son dosage devient accessible dans nos laboratoires fin des années 1980. Pourtant, dix ans plus tard, comme pour certains autres marqueurs du risque CV (ex : homocystéine), son intérêt se perd et son dosage n'est plus remboursé par l'INAMI. Et pour causes ! Certaines études mettent en doute son association avec le risque CV. Les dosages pèchent par un manque de standardisation entre laboratoires. Surtout l'absence de médicaments capables de corriger les taux élevés, laisse le médecin sans moyen de réduire le risque CV potentiellement associé à ce facteur.

Dans cet article, nous faisons une revue des découvertes récentes qui relancent l'intérêt pour ce facteur de risque et précisons quelques recommandations pour son utilisation en prévention cardiovasculaire.

LA LIPOPROTÉINE (A), QU'EST-CE QUE C'EST ?

La lipoprotéine (a) a une structure voisine de la lipoprotéine de basse densité « LDL », (particule formée de cholestérol et autres lipides et de l'apolipoprotéine B) associée par une liaison disulfure sur l'apolipoprotéine B avec une glycoprotéine appelée apolipoprotéine (a) [apo(a)] (2). Comme la particule LDL, la Lp(a) est donc une lipoprotéine riche en cholestérol, contenant en terme de masse entre 30 et 45% de cholestérol (3,4).

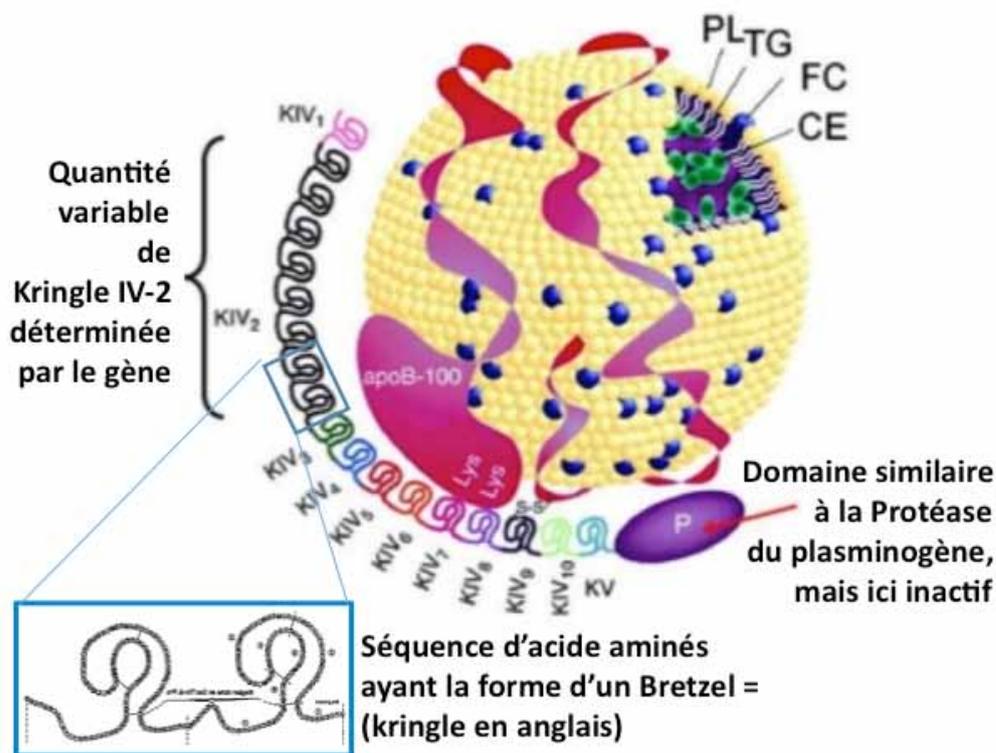


Figure 1. Représentation artistique de la lipoprotéine (a) (Lp(a)) avec ses composants protéiques (ApoB : apolipoprotéine B et apo(a) : apolipoprotéine (a)) et lipidiques (PL : phospholipides ; CE : esters de cholestérol ; FC : cholestérol libre ; TG : triglycérides)

Le gène « LPA » codant pour l'apolipoprotéine (a), situé sur le chromosome 6 humain, a évolué chez les primates (40 millions d'années) par duplication et excision de certaines parties du gène du plasminogène. L'apo(a) présente ainsi de nombreuses séquences homologues au plasminogène, comme les « kringles »¹ de types 4 et 5, tandis que les types 1, 2 et 3 ont été perdus et le fragment « protéase » a été inactivé. Le kringle de type 4 s'est diversifié en 10 différents sous-types, parmi lesquels le sous-type 2 se répète en nombre extrêmement variable selon les individus (entre 2 et 40). L'apo(a) varie ainsi considérablement en taille et en poids moléculaire (entre 300 et 800 kDa). Ce polymorphisme aura un effet important sur la concentration de Lp(a).

POURQUOI LES TAUX DE LP(A) VARIENT CONSIDÉRABLEMENT ENTRE INDIVIDUS ?

Les taux plasmatique de Lp(a) varient de manière extrême dans la population : entre 0,1 mg/dL et plus de 200 mg/dL (soit un rapport de plus de 1000 fois) avec une distribution très asymétrique puisque la majorité ont des taux bas (figure 2). Exceptionnellement dans le monde des lipoprotéines plasmatiques, les taux de Lp(a) sont déterminés quasi exclusivement par la génétique. Ceci explique l'absence d'influence de l'âge, du sexe (5), de l'alimentation et de l'hygiène de vie ainsi que le peu d'effet des médicaments (y compris les hypolipémiants classiques) ou des situations cliniques en général.

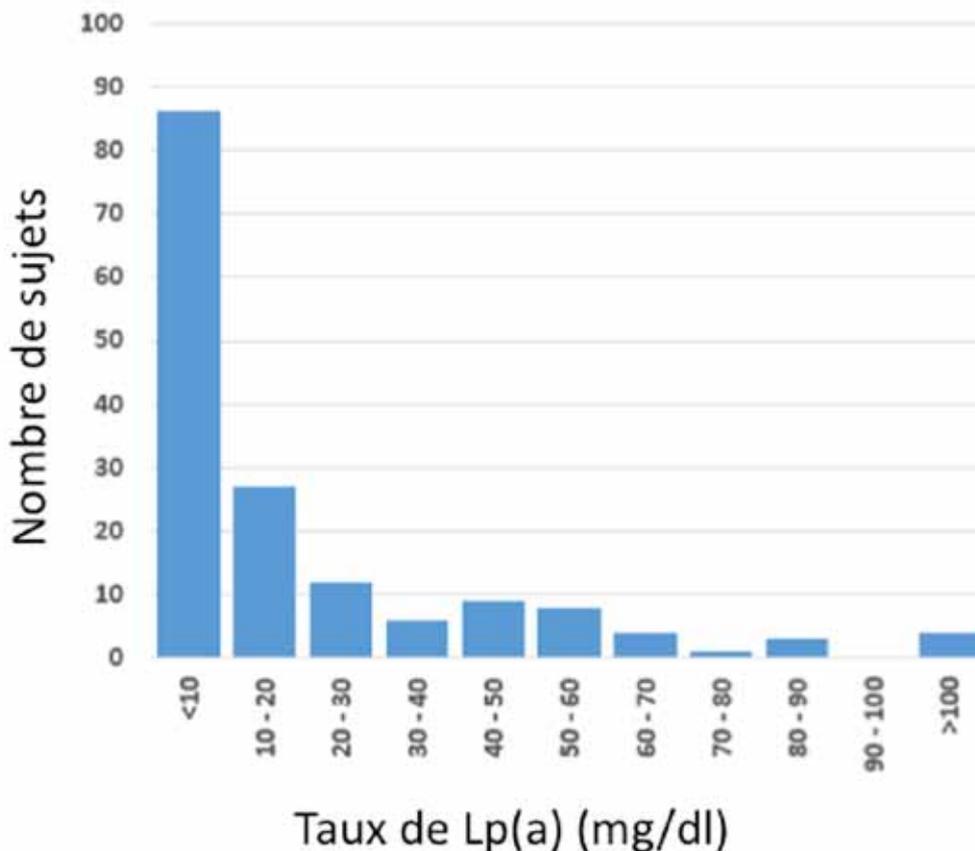


Figure 2. Distribution asymétrique de la concentration de Lp(a) au sein d'une cohorte de 160 sujets belges (Descamps OS, Hondekijn JC, Heller FR, observation personnelle 1997)

1 Sous-unités protéiques typiques dont la structure a la forme des « bretzels » danois (ou « kringles » en anglais)

Détermination génétique

Le taux de Lp(a) est dépendant de la structure de l'apo(a). On observe une corrélation inverse entre ce taux et le nombre de domaines kringle-IV-2 présent sur le gène LPA : moins il y a de kringles-IV-2, plus le taux de Lp(a) est élevé dans le sang (6) (figure 3). Ceci est la conséquence du fait que les sujets héritant d'isoformes d'apo(a) de petite taille ont une sécrétion plus importante d'apo(a) que les sujets ayant des isoformes de grande taille (7).

Ce polymorphisme de taille ainsi que d'autres variations de séquences du LPA expliquent 70 à 90% de la variabilité des concentrations de Lp(a) dans la population.

Quelques dyslipidémies génétiques peuvent altérer les taux de Lp(a) : élévation dans l'hypercholestérolémie familiale, et plutôt diminution dans les maladies où le taux de cholestérol est très réduit (tel que abétalipoprotéïnémie) ou le taux de triglycérides très élevé (hyperchylomicronémie).

Enfin, il existe de fortes variations interethniques. Ainsi les sujets noirs ont en moyenne un taux 100% supérieur en comparaison des sujets caucasiens.

Quelques influences acquises

Il n'y a que peu de situations acquises susceptibles de modifier le taux de Lp(a). De telles modifications seront toutefois indétectables chez des personnes dont le taux de base est très bas (<10 mg/dl), mais chez les autres, elles seront perceptibles et pourront contribuer à augmenter le risque cardio-vasculaire.

L'**insuffisance rénale** accroît le taux de Lp(a) et l'**insuffisance hépatique** le décroît. En effet, la Lp(a) est produite uniquement dans le foie et est majoritairement éliminée par la filtration glomérulaire dans le rein. Les taux de Lp(a) sont encore plus élevés en cas de **syndrome néphrotique**, résultat d'une augmentation de synthèse de la lipoprotéine (a), à l'instar de ce qui se passe pour les autres lipoprotéines.

La relation entre le diabète de type 2 et le taux de Lp(a) n'est pas claire et sera traitée plus loin.

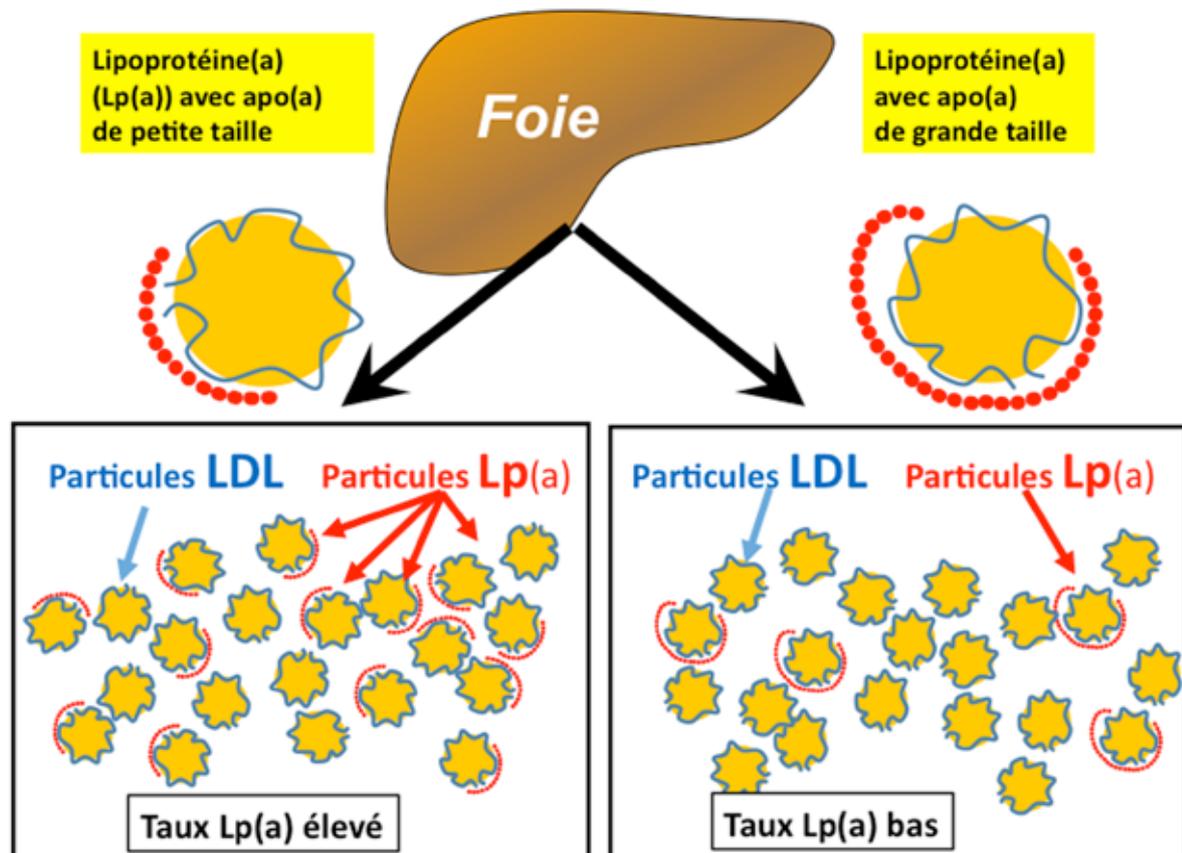


Figure 3. Relation entre le nombre de Kringles IV-2 et le taux de lipoprotéine (a) (Lp(a))

Un excès (ou un traitement par) d'hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes) peut diminuer la concentration de Lp(a), tandis que la ménopause (mais aussi la grossesse), l'hypothyroïdie et les traitements par hormones de croissance peuvent l'augmenter.

L'ASSOCIATION DE LA LIPOPROTÉINE (A) AVEC LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES ET D'AUTRES

Du fait de l'homologie de l'apo(a) avec le plasminogène, procoagulant, et de son association avec les particules LDL, athérogènes, de nombreuses études épidémiologiques ont examiné l'association entre le taux de Lp(a) et les maladies thromboemboliques ou athéroscléroseuses. Mais c'est surtout les études génétiques dites de « randomisation mendélienne » (Figure 4.) analysant les polymorphismes du locus LPA sur de larges populations qui ont permis de confirmer la relation causale de la Lp(a) dans des maladies aussi complexes que les maladies cardiovasculaires ainsi que d'autres (tableau 1).

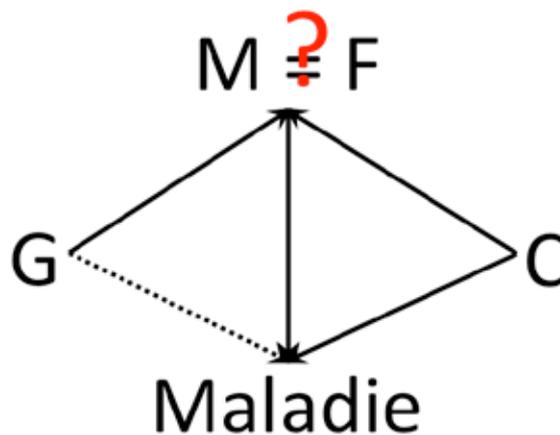


Figure 4. La randomisation mendélienne offre une opportunité intéressante pour établir le rôle d'un marqueur (« M ») comme Facteur causal (« F ») d'une maladie. En effet, les études de cohorte d'observation qui établissent une association entre un marqueur (ici les concentrations de Lp(a)) et une maladie (ici les maladies cardiovasculaires), ne suffisent pas à prouver que cette association est causale. De telles études sont en effet vulnérables à l'existence d'un autre facteur confondant inconnu (« C ») qui causerait à la fois la présence du marqueur et de la maladie. Dans une étude de randomisation mendélienne, les auteurs examinent l'association entre la maladie comme critère d'évaluation et un génotype « G » comme variable instrumentale. Il faut que le génotype n'affecte que la présence du marqueur et rien d'autre. Comme le génotype hérité des parents dès la naissance ne peut pas être affecté par d'autres facteurs acquis, la présence d'une association génétique est un très bon argument pour incriminer le marqueur déterminé par ce génotype comme cause à la maladie.

Tableau 1 Association d'un taux élevé de lipoprotéine (a) (Lp(a)) ou des variations génétiques du gène LPA avec diverses maladies

Maladies examinées	Effet d'une augmentation de du taux de Lp(a)	Polymorphisme de l'apo(a)
Maladie coronarienne	+ 13% par 3,5 x Lp(a)*	+++ (doublement du risque !!!).
Accident vasculaire cérébral ischémique	+ 10% par 3,5 x Lp(a)*	+++
Artérite oblitérante périphérique et/ou anévrisme aortique	+	+++
Sténose valvulaire aortique	+200% si Lp(a)>90 mg/dL	++
Thrombo-embolies	Oui chez l'enfant	++ (enfant)
Diabète	Pas clair	+

* Chaque augmentation de 3,5 fois du taux de Lp(a) est associée à une augmentation de 10 ou 13% (selon la méta-analyse d'Erqou S *et al.* JAMA 2009)

Association avec les maladies cardio-vasculaires

Il ne fait plus aucun doute actuellement qu'un taux élevé de Lp(a) est corrélé avec une augmentation du risque CV (8,9,10). La dernière méta-analyse de 2009 rassemblant 36 études épidémiologiques prospectives (126634 participants; 1.3 million personnes-années de suivi) (11) démontre clairement que le risque de **maladie coronarienne** était 27 % plus élevée dans le tertile supérieur par rapport au tertile le plus bas. Exprimé autrement, pour chaque augmentation de 3,5 fois de Lp(a), les risques de maladie coronarienne et **d'accident vasculaire cérébral ischémique** étaient augmentés respectivement de 13% et de 10% sans modification de la mortalité non vasculaire et de la mortalité par cancer.

Une association **entre les polymorphismes du gène LPA** (tel le nombre de copie de kringle IV-2) **et le risque CV** a aussi été démontrée dans des nombreuses études génétiques et méta-analyses de grande envergure (35 études), utilisant une approche de randomisation mendélienne (12,13) : un nombre faible de copies du kringle IV-2 est associé à un doublement du risque relatif. Cette association gène-phénotype plaide en faveur d'un rôle véritablement causal de la Lp(a). Ce risque relatif exceptionnel en fait un des facteurs génétiques les plus puissants pour les maladies CV (14).

Un taux élevé de Lp(a) ou les polymorphismes du locus LPA apparaissent aussi en cause dans l'**artériopathie obli-térante périphérique**, l'**anévrisme aortique abdominal** (15,13) ainsi que dans le **risque résiduel chez des patients traités par une statine** (démontré dans l'étude JUPITER) (16).

Les mécanismes par lequel Lp(a) augmente le risque de maladies cardiovasculaires ne sont pas encore bien connus. Ils peuvent inclure un effet prothrombotique en raison de la similitude de l'apo(a) avec le plasminogène (fibrinolytique) et un effet athérogène médié par les phospholipides facilement oxydés des particules Lp(a) mais aussi le dépôt de particules Lp(a) dans la paroi artérielle (17, 18).

Les maladies valvulaires cardiaques

Une sténose valvulaire aortique peut être présente chez près de 3 % des adultes de plus de 75 ans et 10 % des adultes de plus de 80 ans. Non traitée, elle résulte en une mortalité de 50 % à 2 ans. Outre l'âge, ses facteurs de risque sont génétiques (valves bicuspidés) et ou ceux classiques du risque cardiovasculaire (âge, sexe masculin, taux élevé de LDL-C, hypertension, tabagisme, diabète et syndrome métabolique). Un taux de Lp(a) >90 mg/dL est associé à un risqué trois fois plus élevé de sténose valvulaire aortique (19). De même, certains polymorphismes du locus LPA (comme le variant rs10455872 intronique associé à une petite taille des apo(a)) sont associés à une incidence plus élevée de sténose valvulaire aortique (20, 21, 22).

Association avec les thrombo-embolies ?

Chez **l'adulte**, les nombreuses études épidémiologiques (10) et une méta-analyse (13) n'ont pas confirmé d'association entre taux élevé de Lp(a), les polymorphismes du locus LPA et le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

Toutefois chez **l'enfant**, plusieurs études et méta-analyses ont démontré une telle association, non seulement avec MTEV, mais aussi avec les accidents ischémiques cérébraux et les thromboses du sinus caverneux (23). A cet âge, ces maladies sont extrêmement rares (incidence 0,7/100000/an de MTEV et 6,4/100000/an d'AVC) mais les conséquences sont dramatiques.

Association diabète et lipoprotéine (a)

La relation entre le diabète de type 2 et le taux de Lp(a) n'est pas très clair. Les résultats de nombreuses petites études dans les années 1990 étaient contradictoires ou semblaient pointer une élévation en association avec la micro- et la macro-albuminurie (24). Curieusement, de récentes études prospectives (25, 26, 27) ont démontré une association inverse entre le taux de Lp(a) et l'apparition de nouveaux diabètes : dans la cohorte de la *Women's Health Study*, l'incidence de diabète était 20% plus élevé chez les participantes ayant le taux le plus bas de Lp(a) (quintile 1) que chez les autres (quintiles 2-5). Considérant que le diabète de type 2 est un risque majeur de MCV, ces résultats contrastent avec la bien connue association entre taux élevés de Lp(a) et le risque CV. Dans deux de ces études (26, 27), l'approche par randomisation mendélienne a montré que le nombre élevé de Kringle IV-2 semblait associé à l'apparition d'un diabète. Affaire à suivre, donc !

DES TRAITEMENTS QUI ABAISSENT LES TAUX ÉLEVÉS DE LP(A) ?

Traitements actuels ?

Les statines et l'ézétimibe qui réduisent très bien le taux de cholestérol LDL et les fibrates qui réduisent les taux de triglycérides ne diminuent pas significativement les concentrations de Lp(a). Une récente meta-analyse suggère toutefois que l'atorvastatine peut réduire légèrement le taux de Lp(a) (28)

Jusqu'il y a peu, la **niacine (acide nicotinique)** apparaissait comme un bon candidat pour traiter l'élévation de la Lp(a). La niacine diminue le taux de Lp(a) d'environ 25 à 30 % (29) (surtout chez les patients portant des apo(a) de petite taille (30)). La niacine réduit aussi dans la même proportion les taux de C-LDL et de triglycérides tandis qu'elle augmente de 20% le taux de C-HDL. Toutefois, deux larges études cliniques chez des patients coronariens où la niacine avait été ajoutée à une statine n'ont pas montré de bénéfice cardiovasculaire (31, 32). Ces études étaient toutefois critiquables à plus d'un point. Entre autres, dans le contexte ici, elles ne

visaient pas à examiner l'effet clinique chez les patients présentant des taux élevés de Lp(a). À défaut des deux formes bien tolérées de niacine qui, suite à ces études, n'ont pas été commercialisées (NIASPAN® et TREDAPTIVE®) (33), seule la forme générique reste prescriptible mais celle-ci cause des *flush* cutanés très gênants limitant l'adhérence.

D'autres stratégies médicamenteuses n'ont pas démontré leur efficacité: aspirine (34), L-carnitine (35), Gingko biloba (36), Coenzyme Q-10 (37) et des extraits d'écorce de pin (38) et les œstrogènes. Pour cette dernière, l'effet sur les taux de Lp(a) reste controversé. D'une part, l'œstrogénothérapie substitutive chez les femmes ménopausées s'associe avec des taux inférieurs de Lp(a) (études observationnelles). D'autre part, cette diminution reste paradoxalement associée au risque plus important de maladie CV observée durant la ménopause. À l'heure actuelle, on ne peut pas considérer les œstrogènes comme une indication pour le traitement des taux élevés de Lp(a) (39). Le tamoxifène et le raloxifène ne réduisent pas les taux de Lp(a).

Enfin, la **LDL aphérèse**, une technique semblable à la plasmaphérèse mais qui filtre les particules LDL, permet de réduire de manière efficace le taux de Lp(a) (40). Cette technique a montré aussi son efficacité dans la réduction des lésions coronariennes (41). Malheureusement, bien qu'utilisé depuis longtemps en Allemagne en cas de taux très élevés de Lp(a) et d'hypercholestérolémie familiale très sévère (surtout les homozygotes, mais aussi certains hétérozygotes), ce procédé très coûteux n'est pas remboursé en Belgique.

Traitements futurs ?

Des futurs candidats pour abaisser les concentrations de Lp(a) sont en voie de commercialisation (tableau 2). Citons **les anticorps monoclonaux humains contre la protéine PCSK9** (anti-PCSK9) (42). La PCSK9 est synthétisée et sécrétée par les hépatocytes et se lie au récepteur des LDL pour faciliter sa dégradation lysosomale. Plusieurs études avec ces « anti-PCSK9 » ont montré une réduction significative du taux Lp(a) de manière dose-dépendante, corrélée aux pourcentages de réduction en LDL-C et proportionnelle au taux de base de Lp(a) (43,44). Le mécanisme précis par lequel anti-PCSK9 abaisse de Lp(a) reste à élucider. Deux récentes analyses des études en cours avec ces agents ont montré que l'utilisation des anti-PCSK9 en ajout d'une statine à dose maximale tolérée réduisait significativement l'incidence des événements cardiovasculaires (45,46), mais des études cliniques au long cours sont en cours.

D'autres options de traitement sont l'inhibition de la synthèse de l'apoB (le ligand des particules LDL aussi présente sur le Lp(a)) ou de l'apo(a) par des oligonucléotides anti-sens contre l'ARN de l'apoB (mipomersen) (47) ou de l'apo(a) (48), l'usage d'analogues des hormones thyroïdiennes (49), les inhibiteurs de la MTP (50) ou de la CETP (51). Mais les résultats cliniques avec ces agents sont encore actuellement fragmentaires (tableau 2).

Tableau 2 Effets de la LDL aphérèse et de traitements médicamenteux futurs sur le taux de lipoprotéine (a) et des autres lipoprotéines ainsi que sur les événements cardiovasculaires

	Changement des lipides (%)					Etude(s) démontrant une réduction des événements
	Lp(a)	LDL-C	HDL-C	TG	apoB	
LDL aphérèse toutes les 2 semaines	-73%	-65%	-15%	-15%	-60%	86% réduction des événements coronariens majeurs
Anticorps monoclonaux contre la protéine PCSK9 (anti-PCSK9)	-30%	-55%	NS	NS	-50%	36 - 54 % réduction (étude ODYSSEY Long Term et OSLER)
Niacine : 1500-2000 mg	-25%	-12%	25%	-29%	-14%	Pas d'effet ()
Anacetrapib (Inhibiteur de la CETP): 100 mg	-36%	-40%	138%	-7%	-21%	Etude en cours
Mipomersen (oligonucléotide antisense ciblant l'ARN message de l'apoB) : 200 mg/sem sous-cutané	-31%	-25%	15%	-17%	-27%	Pas d'étude
Eprotirome (analogue de l'hormone thyroïdienne) : 100 µg	-43%	-32%	n.d.	-33%	-33%	Etude en cours
Lomitapide (inhibiteur de la MTP) : 10 mg	-16%	-46%	-9%	-15%	-24%	Pas d'étude

MTP, microsomal triglyceride transfer protein; CETP, cholesteryl ester transfer protein

Tous ces agents réduisent le taux de Lp(a) d'environ 30 %, ce qui peut paraître peu étant donné les taux parfois extrêmement élevés observés. Toutefois, en raison de la distribution très asymétrique des concentrations de Lp(a), cette perspective de 30 % peut également être trompeuse. En effet, un abaissement des Lp(a) de 15 mg/dL (le taux moyen dans nos populations) à 10 mg/dL n'est certainement à comparer à une réduction de 100 à 70 mg/mL. On peut supposer donc que, chez certains patients, la réduction de Lp(a) par ces agents pourra apporter un bénéfice additionnel à celui apporté par la réduction du C-LDL.

QUELQUES RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION DE LA LP(A)

La Société Européenne de l'athérosclérose (EAS) a récemment publié un *consensus* (52) au sujet de la Lp(a) que nous reprenons ici en le nuanciant avec les découvertes plus récentes.

Chez qui faut-il doser la Lipoprotéine (a) ?

Selon le consensus de l'EAS, le dépistage de concentrations élevées de Lp(a) devrait se réaliser chez tous les sujets qui ont souffert de **maladies cardiovasculaires prématurées ou récurrentes** malgré un traitement par statine (tableau 3). Ajoutons à cette liste **les maladies valvulaires aortiques**. C'est en effet dans ces groupes qu'il y a le plus de risque de détecter un taux de Lp(a) très élevé. Ce dosage permettra ainsi d'apporter une explication à leur maladie.

Le dosage de Lp(a) est aussi utile en prévention primaire pour nuancer l'estimation du risque chez les patients qui ont un **risque intermédiaire de maladies cardiovasculaires** ($\geq 3\%$ 10 ans de risque de MCV fatale) selon le SCORE belge calculé sur base du taux des sexe, âge, tabac, cholestérol et tension artérielle (53). Une étude récente a bien montré que ce dosage permettait de reclasser jusque 20% de patients à risque intermédiaire dans une catégorie plus correcte (plus basse ou plus haute) de risque (54).

Comme illustré dans une autre publication de ce journal (55), un taux très élevé de Lp(a) peut expliquer **une faible réponse aux statines** (tableau 3). Il s'agit en réalité d'une **pseudo-résistance** due à la conjonction de la contribution de la Lp(a) à une partie du taux de cholestérol-LDL mesuré et l'absence d'effet des statines sur cette fraction de cholestérol associée à la Lp(a).

Non seulement le dosage de la Lp(a) doit faire partie du bilan systématique en cas **d'antécédents cardiovasculaires prématurés dans la famille**, mais la découverte d'un taux élevé de Lp(a) doit motiver le dosage de la Lp(a) et l'évaluation du risque cardiovasculaire (en identifiant les autres facteurs de risque) **chez tous les membres de la famille** (tableau 3) (55).

Sinon, il n'y a pas d'intérêt à le doser dans les rares situations acquises où il peut être modifié (hypothyroïdie, insuffisance rénale, ...) sauf peut-être en cas de **syndrome néphrotique** ou d'**hypercholestérolémie familiale** où le taux peut être très élevé (comme le taux de cholestérol) et induire une pseudo-résistance aux statines (55).

Tableau 3 Chez qui faut-il doser la lipoprotéine (a) ou Lp(a)

Chez le sujet avec ...	Intérêt
1. Une maladie cardiovasculaire prématurée, 2. Une maladie cardiovasculaire récurrente malgré un traitement par statine 3. Une maladie valvulaire aortique	Explique la cause de la prématurité et motive un dépistage familial (dosage Lp(a) chez les membres de la famille)
4. Un antécédent familial de maladie cardiovasculaire prématurée ou de maladie valvulaire 5. Un antécédent familial de taux élevé de Lp(a)	Motive à évaluer le risque cardiovasculaire
6. Un risque intermédiaire de maladies cardiovasculaires : SCORE belge $\geq 3\%$ à 10 ans de risque de MCV fatale 7. Une hypercholestérolémie familiale, même en prévention primaire 8. Un diabète (surtout si jeune et sans autre facteur de risque)	Nuance le risque cardiovasculaire et donc la cible de LDL-C
9. Une apparente résistance aux statines (réduction du LDL-C inférieure à celle attendue malgré une bonne adhérence au traitement)	Dépiste une pseudo-résistance aux statines (55) et permet d'évaluer le « C-LDL vrai » avec formule de Friedewald modifiée
10. Syndrome néphrotique (taux Lp(a) souvent très élevé)	Nuance le risque cardiovasculaire et la cible thérapeutique et permet de mieux évaluer la réponse aux statines

Quel taux faut-il considérer comme pathologique ?

Bien que, comme le cholestérol, le risque CV augmente de façon continue et sans seuil avec la concentration de Lp(a), une valeur de seuil arbitraire de 50 mg/dL (correspondant au percentile 85) a été recommandée dans le *consensus* de l'EAS (10). Par rapport au seuil préconisé antérieurement (30 mg/dL), ce nouveau seuil permet de limiter le nombre de patients à risque. Toutefois, pour tenir compte du vaste spectre de concentrations de Lp(a), on peut intégrer l'ancien seuil de 30 mg/dL dans une échelle de risque de différents niveaux (tableau 4) (56)

Comment réduire le risque cardiovasculaire chez un patient qui a un taux très élevé de Lp(a) ?

Actuellement, aucune intervention diététique ou thérapeutique ne permet de réduire effectivement les taux de Lp(a). Par conséquent, la stratégie thérapeutique chez les patients à risque élevé et atteints d'une « hyperLp(a) »

reste indirecte. La découverte d'une concentration élevée de Lp(a) doit surtout faire exercer un contrôle plus rigoureux du taux de C-LDL et des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

On peut toutefois rassurer le patient sur l'arrivée prochaine de nouveaux traitements permettant de réduire le taux de Lp(a). Ainsi par exemple, en cette fin de juillet 2015, les agences européenne (EMA²) et américaine (FDA³) des médicaments ont approuvé respectivement l'Evolocumab ou Repatha® (Amgen) et l'Alirocumab ou Praluent® (Regeneron/Sanofi), deux médicaments de la nouvelle classe des anticorps antiPCSK9 (42) dans les indications d'hypercholestérolémie familiale, de taux insuffisamment corrigés de C-LDL en prévention secondaire et d'intolérance aux statines. On peut espérer que certains patients avec des taux très élevés de Lp(a) et/ou pseudo-résistants aux statines en bénéficieront.

PROBLÈME DU DOSAGE ET DE L'EXPRESSION DU TAUX EN MG/DL OU NANOMOL/L (NMOL/L)

Le dosage de la Lp(a) souffre toujours d'une manque de standardisation en ce qui concerne la manière de le doser et d'exprimer les résultats (en masse [mg/dL] ou en molaire [nmol/L] (57). Ce qui rend difficile la transposition des valeurs proposées dans les recommandations (voir plus haut). Il faut donc souvent se référer aux valeurs de référence pour la méthode utilisée.

Tableau 4 Différents niveaux de risque qui tiennent compte de l'ancien seuil de 30 mg/dL et du nouveau seuil de 50 mg/dL proposé par l'EAS

Niveaux de risque	Lp(a) exprimée en masse	Lp(a) exprimée en molaire
Taux désirable:	< 14 mg/dL	< 35 nmol/l
Risque "Borderline":	14 - 30 mg/dL	35 - 75 nmol/l
Risque modéré :	31 - 50 mg/dL	75 - 125 nmol/l
Risque élevé: (HyperLp(a))	> 50 mg/dL	> 125 nmol/l

² European Marketing Authorization

³ Food and Drug Administration

Expression en mg/dL ou en nmol/L

Historiquement, le taux de Lp(a) est exprimé en mg/dL comme la masse totale incluant composants protéiques (apo(a) et apoB) et lipidiques (cholestérol, triglycérides, phospholipides, ...). Cette pratique se poursuit encore actuellement alors même que c'est l'apolipoprotéine (a) qui est spécifiquement dosée par des anticorps. Le risque d'erreur ici est que l'on suppose que la masse de l'apo(a) et le rapport de masse entre l'apo(a) et les autres composants restent constants. Ce qui est faux. L'expression molaire de la quantité d'apo(a) (en nmol/L ou $\mu\text{mol/L}$) serait d'un grand intérêt pour le dosage de Lp(a) car, comme chaque particule de Lp(a) ne contient qu'une molécule d'apo(a), cela exprimerait mieux le nombre de particules Lp(a) circulantes. C'est d'ailleurs, ce à quoi encouragent les dernières recommandations de l'IFCC⁴ (58). Remarquons que cette hétérogénéité des Lp(a) rend aussi la conversion d'une unité à l'autre (mg/dL versus nmol/L) quelque peu imprudente même si des facteurs de conversion sont parfois proposés.

Méthode idéale ?

La méthode idéale de dosage en terme molaire serait une méthode insensible aux isoformes qui mesurerait un épitope spécifique de l'apo(a) et unique, c'est-à-dire qui ne se répète pas comme le kringle IV-9 (4) plutôt que des épitopes hautement répétitifs que sont les kringles IV-2. En effet, le résultat obtenu avec des anticorps qui reconnaissent la structure répétitive de l'apo(a) sous-estimerait le taux de Lp(a) en cas d'isoformes d'apo(a) de petite taille (faible nombre de répétitions du kringle-IV-2) et surestimerait le taux en cas d'isoformes de grande taille (grand nombre de répétitions du kringle-IV-2). Toutefois, pour la plupart des essais qui utilisent des anticorps polyclonaux, on ignore contre quels épitopes ils sont dirigés.

Récemment, la firme Roche a commercialisé un essai de nouvelle génération (méthode LPA2 Tina-quant Lipoprotein(a) Gen.2) utilisant des anticorps reconnaissant

une seule copie d'apo(a) par particule et validé par rapport à des valeurs de référence internationale de l'IFCC (4). Un tel essai permet un dosage de la Lp(a) indépendant de la taille de l'apo(a) et exprimé en nmol/L.

Pourquoi pas alors une analyse génétique ?

D'une part, les techniques d'analyses génétiques pour examiner la taille des isoformes ne sont pas simples. D'autre part, la détermination génétique n'ajoute pas d'information par rapport à la mesure, si elle est correcte, du taux de Lp(a) : bien que les patients avec un petit nombre de Kringle IV-2 aient un risque deux fois plus grand de maladies coronariennes en comparaison des patients avec un grand nombre de Kringle IV-2, cette association n'était plus significative lorsqu'on l'ajustait pour le taux de Lp(a). Ainsi, c'est bien le taux de Lp(a) et non la variation de taille de la protéine apo(a) qui est le déterminant principal du risque cardiovasculaire (59).

CONCLUSION

Cette revue bibliographique montre clairement la relation entre Lp(a) et athérosclérose, et l'utilité d'inclure la Lp(a) dans le bilan lipidique pour mieux évaluer le risque cardiovasculaire. La découverte d'une concentration élevée de Lp(a) doit surtout conduire à exercer un contrôle plus rigoureux sur les autres facteurs de risque cardiovasculaires pour retarder la survenue d'une coronaropathie.

Les difficultés de mesure ne doivent certainement pas décourager le médecin à prescrire le dosage de Lp(a) quand cela est nécessaire. Souvent, l'imprécision observée n'aura pas d'effet dans la prise de décision pour les très hautes ou les très basses concentrations de Lp(a). Mais il faudra rester vigilant pour les concentrations de Lp(a) près des seuils définissant des concentrations élevées de Lp(a). L'avenir est aux tests immunologiques utilisant des anticorps insensibles aux isoformes. Ils permettront entre autres de déterminer la concentration (le nombre) des particules de Lp(a) et de l'exprimer en nmol/L.

4 International Federation of Clinical Chemistry

RÉFÉRENCES

1. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-382.
2. Kassner U, Schlabs T, Rosada A, Steinhagen-Thiessen E. Lipoprotein(a) – An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 263-267.
3. Serman LJ, Breeckenridge WC. Isolation and partial characterization of apolipoprotein(a) from human lipoprotein(a). *Biochem Cell Biol* 1986; 64: 999-1009.
4. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM *et al.* Use of reference material proposed by the international Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein(a). *Clin Chem* 2000; 46: 1956-1967.
5. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S *et al.* Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. *Circulation* 1993; 87: 1135-1141.

RÉFÉRENCES

6. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458 – 466.
7. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher A, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93: 2758–2763.
8. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Circulation* 2000;102:1082-1085.
9. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2518-2528.
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(7):1732-41.
11. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–23.
12. Kamstrup PR, Lipoprotein(a) and ischemic heart disease—a causal association? *Atherosclerosis* 2010; 211: 15-23.
13. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(8): 722-9.
14. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013; 273: 6–30.
15. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 2014; 103(1): 28-36.
16. Khera AV, Everett BM, Caulfield MP et al. Lipoprotein(a) concentrations, Rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation* 2014; 129: 635–642.
17. Kang C, Dominguez M, Loyau S, Miyata T, Durlach V, Angles-Cano E. Lp(a) particles modifies fibrin-binding properties of apo(a) in size-dependent manner: a study with different-length recombinant apo(a), native Lp(a), and monoclonal antibody. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1232 – 1238.
18. simikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 27: 2094–2099.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 470–477.
20. Rashed N, Otto CM. Aortic Stenosis: Changing Disease Concepts. *J Cardiovasc Ultrasound* 2015; 23(2): 59-69.
21. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al; for the CHARGE Extra-coronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 503–512.
22. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7: 304–310.
23. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008; 118: 1373-82.
24. Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33: 495–543.
25. Mora S, Kamstrup PR, Rifai N, Nordestgaard BG, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes. *Clin Chem* 2010; 56: 1252–60.
26. Ye Z, Haycock PC, Gurdasani D, et al. The association between circulating lipoprotein(a) and type 2 diabetes: is it causal? *Diabetes* 2014; 63: 332–342.
27. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) concentrations, isoform size, and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 220-7.
28. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin decreases lipoprotein(a): a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2012. 154 (2): 183-6.
29. Descamps OS. La niacine ou acide nicotinique, une riposte du passé face aux défis modernes de la prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2009; 128(9): 295-307.
30. Artemeva NV, Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, Dmitrieva OA, Pokrovsky SN. Lowering of lipoprotein(a) level under niacin treatment is dependent on apolipoprotein(a) phenotype. *Atheroscler Suppl* 2015 ; 18 : 53-57.
31. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255-67.
32. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203-12.
33. Descamps OS, Hermans MP, Persu A. Renaissance de la niacine sous une nouvelle forme galénique, le TREDAPTIVE. *Louvain Med* 2009; 128(9): 308-318.
34. Chasman DI, Shiffman D, Zee RY, Louie JZ, Luke MM, Rowland CM et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atheroscler* 2009; 203(2): 371-6.
35. Parhofer KG. Lipoprotein(a): medical treatment options for an elusive molecule. *Curr Pharm Des* 2011; 17 (9): 871-6.
36. Rodríguez M, Ringstad L, Schäfer P, Just S, Hofer HW, Malmsten M et al. Reduction of atherosclerotic nanoplaque formation and size by Ginkgo biloba (EGb 761) in cardiovascular high-risk patients. *Atheroscler* 2007; 192(2): 438-44.

RÉFÉRENCES

37. Lee YJ, Cho WJ, Kim JK, Lee DC. Effects of coenzyme Q10 on arterial stiffness, metabolic parameters, and fatigue in obese subjects: a double-blind randomized controlled study. *J Med Food* 2011; 14(4): 386-90.
38. Drieling RL, Gardner CD, Ma J, Ahn DK, Stafford RS. «No beneficial effects of pine bark extract on cardiovascular disease risk factors». *Arch Intern Med* 2010; 170(17): 1541-7.
39. Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Lobo RA *et al.* Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011; 124(3): 199-205.
40. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E *et al.* Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229-39.
41. Berthold HK, Descamps OS, Gouni-Berthold I. Lipoprotein apheresis in isolated hyperlipoproteinemia(a): a validated treatment or an illusion of validity? *Eur J Clin Invest* 2013; 43(1): 108-12.
42. Descamps OS, De Backer G, Balligand JL, Scheen AJ, Persu A, Ducobu J, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis. Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le LDL-cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133(8): 566-576.
43. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H *et al.* Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278-88.
44. Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J *et al.* AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation* 2013; 128: 962-9.
45. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
46. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
47. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, Witztum JL, Steinhagen-Thiessen E, Tsimikas S. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 689-99.
48. Kolski B, Tsimikas S. Emerging therapeutic agents to lower lipoprotein (a) levels. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(6): 560-8.
49. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I *et al.* Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 906-16.
50. Samaha FF, McKenney J, Bloedon LT, Sasiela WJ, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein alone or with ezetimibe in patients with moderate hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 497-505.
51. Cannon CP, Shah S, Danksy HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM *et al.* Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 2406-15.
52. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-53.
53. Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132(7): 1-4.
54. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, Witztum JL, Santer P, Mayr M, *et al.* Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(9): 851-60.
55. Descamps OS. Résistance aux statines. *Louvain Med* 2015; in print (octobre 2015)
56. Ryan, George M; Julius Torelli (2005). *Beyond cholesterol: 7 life-saving heart disease tests that your doctor may not give you.* New York: St. Martin's Griffin. p. 91.
57. McConnell JP, Guadagno PA, Dayspring TD, Hoefner DM, Thiselton DL, Warnick GR, *et al.* Lipoprotein(a) mass: a massively misunderstood metric. *J Clin Lipidol* 2014; 8(6): 550-3.
58. Tate JR, Rifai N, Berg K, Couderc R, Dati F, Kostner GM *et al.* International Federation of Clinical Chemistry standardization project for the measurement of lipoprotein(a). Phase I. Evaluation of the analytical performance of lipoprotein(a) assay systems and commercial calibrators. *Clin Chem* 1998; 44: 1629-40.
59. Hopewell JC, Seedorf U, Farrall M, Parish S, Kyriakou T, Goel A, *et al.*; PROCARDIS Consortium. Impact of lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) isoform size on risk of coronary heart disease. *J Intern Med* 2014; 276(3): 260-8.

Correspondance

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS

Hôpital de Jolimont
Département de Médecine Interne et Centre de Recherche
Médicale de Jolimont
Rue Ferrer, 159
B-7100 Haine Saint-Paul
olivierdescamps@hotmail.com

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notable : Chaque comprimé pelliculé de Lipitor 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie : Lipitor est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie :

Avant de commencer un traitement par Lipitor, le patient doit suivre un régime alimentaire hypercholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Lipitor doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Patients âgés :** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique :** **Hypercholestérolémie :** L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en œuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Lipitor est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cli-

Vous pensez LIPITOR® ?



SIMPLE!

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



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



10 mg	28 cpr.	9,96€
	84 cpr.	19,48€
20 mg	28 cpr.	11,53€
	84 cpr.	33,14€
40 mg	84 cpr.	35,40€
80 mg	98 cpr.	27,03€

riques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$); très rare ($< 1/10 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent: nasopharyngite. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Rare: thrombocytopenie. Affections du système immunitaire : Fréquent: réactions allergiques. Très rare: anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent: hyperglycémie. Peu fréquent: hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent: cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent: céphalées. Peu fréquent: vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare: neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent: vision floue. Rare: troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent: acouphènes. Très rare: perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent: douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent: constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent: vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent: hépatite. Rare: cholestase. Très rare: insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent: urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare: oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent: myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent: douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare: myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée: myopathie nécrótante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare: gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Peu fréquent: malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent: anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent: leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique: La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux : Fréquent: céphalées. Affections gastro-intestinales : Fréquent: douleur abdominale. Investigations : Fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré: la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** PFIZER SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 - Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation: Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg: 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg: 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation: 30 mars 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2015. Sur prescription médicale.

Original et parmi les "Moins Chers"*



NovoRapid®

(insuline asparte)

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

NovoRapid® est...

FAIT POUR moi

Un contrôle au quotidien

NovoRapid® répond aux besoins de différents profils de patients diabétiques

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



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

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

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

Système national de déclaration des effets indésirables

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

changing
diabètes®

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



LE BON USAGE DES ANTIBIOTIQUES EN MÉDECINE GÉNÉRALE : FOCUS SUR LES INFECTIONS RESPIRATOIRES ET URINAIRES CHEZ L'ADULTE

J.C. Yombi⁽¹⁾, J.C. Marot⁽²⁾

Optimal use of antibiotics in general medicine : Focus on respiratory and urinary infections in adults

Respiratory and urinary tract infections are an important reason for consultation in general medicine. The management of these conditions should thus be well-understood by the general practitioner, especially at the present time when rationalizing the use of antibiotics, due to increased resistance and decreased market availability of new antibiotics. Nasopharyngitis and bronchitis are primarily viral infections, the treatment of which is symptomatic. In most cases, these infections resolve spontaneously over a week's time. If symptoms persist beyond this time frame, bacterial infection is likely to be present: it is only then that antibiotics should be prescribed, with a treatment duration from 5 to 7 days. While urinary tract infection is common, distinction must be made between simple and complicated urinary tract infection based on the presence of risk factors. Both simple and complicated urinary tract infections may lead to severe sepsis. E. coli remains the main pathological agent responsible for urinary tract infections. Of note is that asymptomatic bacteriuria is common, especially in elderly women. Screening and treatment are only indicated in pregnant women, as well as in those patients scheduled to undergo urinary tract instrumentation. Cystitis is often a recurrent disease, and medical advice must thus be provided to forestall its recurrence.

What is already known about the topic?

Respiratory and urinary tract infections are very common. These infections are at the origin of numerous consultations, often leading to antibiotic over-prescription.

What does this article bring up for us?

This article means to be essentially a clinical synthesis on respiratory and urinary tract infections, with the aim of assisting physicians to accurately prescribe antibiotics in respiratory and urinary infections cases.

KEY WORDS

Antibiotics, respiratory tract infection, urinary tract infection

Les infections respiratoires et les infections urinaires constituent une part importante des consultations en médecine générale. Il est donc bien clair que leur prise en charge doit être connue, surtout en ces périodes de rationalisation de l'usage des antibiotiques, d'augmentation des résistances et de la diminution sur le marché des nouveaux antibiotiques. La rhinopharyngite, la rhinosinusite, la bronchite sont virales. Leur traitement est souvent symptomatique. Elles évoluent spontanément bien en une semaine. Si les symptômes persistent au-delà de la semaine, il faut craindre une surinfection bactérienne et ce n'est que dans ce cas que les antibiotiques sont nécessaires. La durée du traitement est de 5 à 7 jours. L'infection urinaire est fréquente. Il faut distinguer infection urinaire simple et infection urinaire compliquée. Les facteurs de risque permettent de faire cette distinction. Qu'elles soient simples ou compliquées, les infections urinaires peuvent se compliquer d'un sepsis grave. E.Coli reste le principal agent des infections urinaires. La bactériurie asymptomatique est fréquente, particulièrement chez la femme âgée. Le dépistage et le traitement ne sont indiqués que chez la femme enceinte et chez les patients qui doivent bénéficier d'une instrumentation des voies urinaires. La cystite est une pathologie fréquente et récidivante. Des conseils doivent être prodigués pour éviter la récurrence.

Que savons-nous à propos ?

Les infections respiratoires et urinaires sont très fréquentes. Elles sont la source de nombreuses consultations et entraînent une prescription souvent abusive des antibiotiques.

Que nous apporte cet article ?

Une synthèse clinique et une aide à la bonne prescription des antibiotiques lors des infections respiratoires et urinaires.

INTRODUCTION

Les infections respiratoires sont très fréquentes et responsables d'une morbidité et mortalité non négligeable et d'un coût social extrêmement élevé (1,2). Aux Etats-Unis, on considère que le nombre de 190 000 décès par an chez les seniors est imputable aux infections respiratoires (1,2).

Les infections urinaires, également fréquentes, se placent au 2^e rang après les infections respiratoires. Une femme sur cinq fera une infection urinaire dans sa vie (3).

Les infections respiratoires, surtout en hiver, et les infections urinaires constituent donc une part importante des consultations en médecine générale (1-3). Leur prise en charge doit *de facto* être connue surtout en ces périodes de rationalisation de l'usage des antibiotiques, de l'augmentation des résistances et de la diminution sur le marché des nouveaux antibiotiques (1,2,4-6).

LES INFECTIONS RESPIRATOIRES

Les infections respiratoires hautes

Les infections des voies respiratoires aspécifiques aussi appelées « commun cold ou refroidissement »

Il s'agit d'une infection virale. Les patients se plaignent de fièvre, de mal à la gorge, du nez qui coule. Ils peuvent avoir également des ganglions cervicaux. Les agents infectieux sont donc des virus tels que le rhinovirus, le virus respiratoire syncytial, la para-influenza, le coronavirus, pour ne citer que les principaux (1,2). L'évolution est spontanément favorable, sans antibiotique, en une semaine. Le traitement reste donc symptomatique. Ces infections virales ne se compliquent de surinfection bactérienne que dans moins de 2 % des cas (1,2,4-6). Clairement, dans ces pathologies, les antibiotiques sont inutiles.

Les rhinosinusites aiguës

Ces affections sont définies comme une inflammation aiguë des muqueuses nasales et des sinus pour une durée de moins de 4 semaines. Elles sont souvent d'origine virale dans plus de 98 % des cas. Dans 2 % des cas, elles sont d'origine bactérienne et, par ordre décroissant, on retrouve le streptocoque pneumoniae, l'haemophilus influenzae, certains anaérobies, le staphylocoque doré. Le diagnostic différentiel étiologique viral ou bactérien reste difficile puisque la clinique et l'imagerie ne sont pas spécifiques. Ces affections se résolvent spontanément même si l'origine est bactérienne (1,2,4-6). Le traitement doit rester symptomatique. Les cas rares où un antibiotique sera indiqué sont une absence de résolution après une semaine, des cas sévères où la fièvre dépasse les 38.5°C avec un œdème facial, des douleurs faciales et, enfin, chez les patients à risque (patients fragilisés d'origine cardiaque, rénale, hépatique, pulmonaire, neuromusculaire, les immunodéprimés, la mucoviscidose) (7,8). L'antibiothérapie devra couvrir le

pneumocoque et l'haemophilus influenzae, penser au staphylocoque doré également en cas d'érythème facial (7-8). Si l'évolution clinique n'est pas favorable après 72 heures d'administration des antibiotiques, il faut alors réaliser des prélèvements à viser bactériologique afin d'adapter l'antibiothérapie (8).

Choix de l'antibiotique : durée totale de traitement de **5-7 jours**. Le choix de l'antibiotique devra tenir compte de la prise ou pas d'antibiotique dans le mois qui précède.

Antibiotique pris dans le mois précédent :

- non :**
1. Amoxicilline 1gr 3X/j
 2. si allergie penicillin IgE médiée : moxifloxacine 400 1X/j ou Doxycycline 100mg 2X/j ou Cotrimoxazole forte 2X/j ou Clarythromycine 500 mg 2X/j
- oui :**
1. Amoxicilline-clavulanate 875 3x/j
 2. si allergie penicillin : Moxifloxacine 400 mg 1X/j ou Levofloxacine 750 mr 1X/j

Le patient ne s'améliore pas après 3 jours : référer à un confrère ORL pour aspiration et culture.

Antibiotique pris dans le mois :

- Non :**
1. Amoxicilline-clavulanate 875 mg 3X/j
- Oui :**
- Moxifloxacine 400 mg 1X/J ou Levofloxacine 750 mg 1X/J

Réadapter le traitement selon les résultats des cultures et l'antibiogramme.

Les pharyngites aiguës

La littérature (9,10) a clairement montré que traiter une pharyngite avec des antibiotiques n'est pas indiqué pour prévenir le rhumatisme articulaire aigu et les glomérulonephrites chez les patients à faible risque (patient n'ayant pas d'histoire du rhumatisme articulaire aigu). La prévention des complications infectieuses suppurées, otite moyenne, mastoïdite, sinusite, adénite suppurée n'est pas non plus une raison de traiter les pharyngites avec des antibiotiques (9,10). Les pharyngites aiguës sont d'étiologie virale et bactérienne. Le streptocoque β -hémolytique du groupe A représente 5 à 15 % des pharyngites aiguës. Le diagnostic différentiel reste également difficile entre infection virale et bactérienne.

Il existe un score qui nous permet de nous orienter (tableau 1). Ce score est basé sur des informations adaptées des travaux de Marc Isaac *et al.* (9,11). Il prend en compte la fièvre, la toux, les ganglions cervicaux, la présence d'un exsudat et de gonflement au niveau des amygdales ainsi que l'âge du patient.

Tableau 1 Scores prédictifs d'une infection à Streptocoque du groupe A

Critéria *	Points
Fièvre (température > 38.5)	1
Absence de toux	1
Ganglions cervicaux antérieurs	1
Amygdale inflammatoire ou purulente	1
Âge	
3 to < 15 ans	1
15 to < 45 ans	0
> 45 ans	1

* Si le score est 0 ou -1, le risque d'infection à streptocoque est de 1-2,5%. Si le score est de 1 point : risque de 5-10%. Si le score est de 2 points : 11-17%. Si le score est de 3 points : risque de 28-35%. Si le score est de 4 : risque de 51-53%.

Un traitement antibiotique est à discuter avec le patient si le score est de >3, en tenant compte des effets secondaires des antibiotiques

Un traitement antibiotique est à discuter avec le patient si le score est supérieur à 3, en tenant compte effectivement de la balance risque/bénéfice des effets secondaires des antibiotiques (9,11).

Les traitements antibiotiques recommandés sont les suivants : 1^{er} choix, la pénicilline V 500 mg 2 à 3 x/j durant 5-7 jours, l'Amoxicilline 500 mg 2x/j durant 5-7 jours. En cas d'allergie à la pénicilline, non IgE médiée, on pourrait utiliser des céphalosporines telle la céfalexine 500 mg 2x/j pendant 5-7 jours, le céfaldroxil 1 gr 1x/j pendant 5-7 jours et, en cas d'allergie à la pénicilline IgE médiée, l'azithromycine 500 mg 1x/j durant 5 jours ou chez certains la clindamycine 300 mg 3x/j durant 10 jours peut être utilisée (9,10).

L'otite moyenne aiguë

C'est une inflammation aiguë d'origine infectieuse des cavités de l'oreille. L'otite moyenne aiguë touche essentiellement l'enfant avec un maximum de fréquence entre 6 et 24 mois. Cette fréquence est due à plusieurs facteurs : les infections des voies respiratoires, en particulier les rhinopharyngites qui sont très fréquentes à cet âge et se propagent par la trompe d'Eustache qui est particulièrement courte et béante. L'abondance des tissus lymphoïdes au niveau du cavum qui joue un rôle de foyer obstructif et inflammatoire. Ces otites moyennes aiguës surviennent plus fréquemment en hiver (1,2,4-6). Une infection virale du rhinopharynx est généralement la cause déclenchante de l'atteinte de la muqueuse de la caisse du tympan donnant une otite moyenne aiguë congestive. Ainsi, de nombreuses otites moyennes aiguës, sont d'origine virale mais la surinfection bactérienne est retrouvée dans 60 à 70 % des cas. Les otites moyennes aiguës sont le plus souvent d'origine

monobactérienne. Leur bactériologie, bien qu'en constante évolution, comprend le streptocoque pneumoniae, l'haemophilus influenzae et le branhamella ou moraxella catarrhalis. Ces germes posent un problème de résistance croissante aux antibiotiques (exemple : haemophilus influenzae est résistant à la pénicilline par production de β -lactamase ; le branhamella ou moraxella catarrhalis, plus de 90 % des souches sont résistantes à l'Amoxicilline par production également β -lactamase). Enfin, chez l'enfant de moins de 3 mois, ce qui ne fait pas l'objet de ce chapitre, le staphylocoque aureus ou doré et le pseudomonas aeruginosa peuvent être retrouvés. L'otite moyenne peut se compliquer d'une mastoïdite qui peut être aiguë ou subaiguë. Elle peut se compliquer d'une labyrinthite otitique, d'une paralysie faciale et rarement de complication endo-crânienne comme la méningite, les abcès cérébelleux ou cérébraux, ou d'une thrombose du sinus latéral. L'otite moyenne aiguë peut évoluer vers une otite chronique et avec une perforation du tympan qui peut persister. La base du traitement repose sur l'antibiothérapie (1,2,4-6). La surinfection bactérienne est à impliquer dans 60 à 70 % des cas. Cependant, la guérison spontanée survient chez environ 80 % des patients. Le risque de complication infectieuse grave (bactériémie, méningite, mastoïdite) est plus important avant l'âge de 2 ans.

En cas d'otite moyenne aiguë, une antibiothérapie n'est en général pas indiquée sauf chez les enfants de moins de six mois, les enfants de six mois à deux ans qui ont un état général fort altéré ou qui n'évoluent pas favorablement après 48 heures, les enfants de plus de deux ans qui n'évoluent pas favorablement après trois jours ou en cas de récurrence endéans les 12 mois et enfin les patients à risque (trisomie 21, fente palatine, résistance générale amoindrie).

En cas d'otorrhée persistante, il faut toujours chercher des signes de complications telles la mastoïdite ou la méningite. Pour les adultes, en l'absence d'étude clinique, les recommandations utilisées chez les enfants leur sont extrapolées.

Quel est le choix de l'antibiothérapie :

1. L'Amoxicilline à la dose de 1 gr 3x/j durant 5 à 7 jours. En cas d'allergie à la pénicilline non IgE médiée, on peut utiliser des céphalosporines comme le Céfuroxime axétil (Zinnat), à la dose de 500 mg 3x/j durant 5 à 7 jours. En cas d'allergie à la pénicilline IgE médiée, on peut utiliser le Cotrimoxazole forte 1 co 2x/j durant 5 à 7 jours, l'Azithromcyne à la dose de 500 mg/j durant 3 jours ou la Clarithromycine à la dose de 1 gr/j en deux prises durant 7 jours. Il faut noter qu'en cas d'absence d'amélioration dans les trois jours, l'Amoxicilline devra être remplacée par l'Amoxicilline-Clavulanate (1,2,4-6).

Les infections des voies respiratoires basses

Les bronchites aiguës

L'étiologie de ces infections est souvent virale : influenzae, adénovirus, coronavirus. Les germes atypiques peuvent en être aussi la cause (Chlamydia pneumoniae, mycoplasme pneumoniae) dans 5 à 10 % des cas. Sur le plan clinique, ces bronchites aiguës surviennent au 3^e jour d'une rhinite ou d'une rhinopharyngite. La toux est souvent peu productive ou les expectorations sont claires puis deviennent mucopurulentes. Une douleur rétrosternale peut apparaître ensuite. La durée de cette infection est en général d'une semaine (12,13). Le traitement doit rester symptomatique. Les antibiotiques ne sont nécessaires qu'en cas de surinfection ou après une durée d'évolution de plus de 7 jours de l'infection (12,13). Une antibiothérapie sera également indiquée en cas de présence de quatre critères : des signes cliniques inquiétants évoquant une bronchopneumonie, une fréquence cardiaque supérieure à 100/min, une fréquence respiratoire supérieure à 24/min, une fièvre supérieure à 38°C avec une auscultation pulmonaire positive montrant des râles, une matité, des crépitements ou une hypoventilation (12,13). Il est à noter que la coqueluche est en recrudescence en Belgique et qu'en cas de toux sèche, quinteuse, vomissements post-tussifs évoluant depuis plus de deux semaines, ou en cas de notion de contagé, mini-épidémie, ces analyses doivent être réalisées à la recherche d'une coqueluche. Les germes responsables de la surinfection sont le streptocoque pneumoniae ou pneumocoque, l'haemophilus influenzae et la branhamella ou moraxella catarrhalis. L'antibiothérapie sera dirigée en cas de surinfection contre ces germes et peut comporter l'Amoxi-clavulanate à la dose de 875 mg 3x/j pendant 5 à 7 jours (12,13).

L'exacerbation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Il faut d'abord distinguer et définir l'exacerbation d'une BPCO non sévère de celle qui est sévère (14,15). Une exacerbation de BPCO non sévère se caractérise par une majoration de la dyspnée à l'effort, une modification des crachats, une toux en majoration et une fièvre inférieure à 38.5°C depuis plus de trois jours ainsi qu'une absence de facteur de risque d'infection à pseudomonas aeroginas ou pyocyanique, une amélioration après le traitement initial à base de bronchodilatateur. Une exacerbation de la BPCO sévère se caractérise par une dyspnée majorée au repos, une toux en majoration importante, des expectorations très modifiées, une fièvre à plus de 38.5°C, une fréquence cardiaque supérieure à 100/min et une fréquence respiratoire supérieure à 25/min, une mobilisation des muscles respiratoires accessoire au repos, l'impossibilité de prononcer une phrase complète sans devoir reprendre de l'air, une impossibilité de repos en position couchée, un état de mal être, une protrusion labiale, une cyanose accrue, des œdèmes périphériques. Les symptômes d'alarme sont la présence ou non des facteurs de risque de pyocyanique, la dyspnée extrême, l'absence d'amélioration après 30 minutes suite à un bronchodilatateur, la confusion, les troubles de l'équilibre (attention, ceci peut annoncer une hypercapnie), la diminution de la fréquence respiratoire, la diminution de l'état de conscience, l'hypoxémie en aggravation, l'hypotension artérielle systémique. À noter que les facteurs de risque pour le pseudomonas sont la présence d'un pseudomonas déjà documenté dans les expectorations, la prise récente d'antibiotique ou alors plus de quatre cures d'antibiotiques par an, une hospitalisation récente et des BPCO de stade Gold III en phase stable (14,15). Les germes pathogènes les plus souvent retrouvés et responsables d'une exacerbation de BPCO sont le moraxella catarrhalis, le streptocoque pneumoniae, l'haemophilus influenzae, le pseudomonas aërogenosa, le staphylocoque aureus et l'haemophilus para-influenzae. Pour l'exacerbation des BPCO non sévères, il n'y a pas d'étude qui montre un quelconque avantage à donner des antibiotiques à ces patients (14,15). Le traitement doit rester symptomatique : bronchodilatateur, kinésithérapie, aérosol. Une antibiothérapie ne sera administrée qu'en cas de non amélioration après quatre jours d'un traitement classique (bronchodilatateur et corticoïdes oraux). Pour les exacerbations des BPCO sévères, l'antibiothérapie est indiquée.

Le 1^{er} choix reste l'Amoxicilline-clavulanate à la dose de 875 mg 3x/j pour une durée de 7 à 10 jours. S'il y a une allergie à la pénicilline non IgE-médiée, le Céfuroxime axétil à la dose de 500 mg 3x/j pendant 7 à 10 jours peut être utilisé. Si on a une allergie vraie IgE médiée à la pénicilline, la moxifloxacine 400 mg 1x/j ou la Lévofloxacine 750 mg 1x/j durant 7 à 10 jours est l'alternative. En cas de symptômes d'alarme, évidemment qu'une hospitalisation s'impose.

Les infections respiratoires sont fréquentes. La rhinopharyngite, la rhinosinusite et la bronchite sont virales. Le traitement est souvent symptomatique. Elles évoluent spontanément bien en une semaine. La surinfection est rare. Si les symptômes persistent au-delà de la semaine, il faut craindre une surinfection bactérienne. Cette surinfection se fait plus souvent avec le *Streptocoque pneumoniae*, l'hémophilus influenza, la moraxella catarrhalis. L'antibiothérapie sera dirigée vers ces germes et la durée est de 5 à 7 jours. L'exacerbation sévère de la BPCO, quant à elle, doit faire penser à une infection, le traitement consiste soit en amoxicilline-clavulanate 875mg 3X ou la moxifloxacine 400 mg 1X/ J la Levofloxacine 750mg 1X/ J en cas d'allergie à la pénicilline IgE-médiée.

LES INFECTIONS URINAIRES

Généralités

Il faut se rappeler que les termes d'infection urinaire basse et haute ont été abandonnés par accord professionnel. Aujourd'hui, on distingue des infections urinaires dites simples ou des infections urinaires compliquées (1,16-19). La distinction entre infection urinaire simple et infection urinaire compliquée a pour but de prendre en compte les facteurs de risque de complications qui sont une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, etc... ; une situation pathologique particulière (diabète, immunosuppression, insuffisance rénale), un terrain physiologique particulier, sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse et homme (16-19), (tableau 2). Les infections urinaires dites simples, sans

risque de complications, ne concernent que la femme jeune sans facteur de risque particulier et la femme de plus de 65 ans sans comorbidité. Elles regroupent donc les cystites aiguës simples, la pyélonéphrite aiguë simple. Les infections urinaires dites compliquées, avec un ou plusieurs facteurs de risque de complications regroupent les cystites compliquées, les pyélonéphrites compliquées, les prostatites.

Qu'elles soient simples ou compliquées, les infections urinaires peuvent évoluer vers une complication sévère comme un sepsis grave.

Par définition, les hommes ne peuvent pas avoir une infection urinaire simple. Toute cystite survenant chez un homme doit être considérée et traitée comme une prostatite aiguë sauf de façon exceptionnelle. Le sujet âgé est le plus souvent habituellement défini à partir de l'âge de 65 ans. Cependant, bien plus que l'âge civil, c'est l'âge physiologique qu'il convient de prendre en compte. La cystite de la femme de plus de 65 ans qui n'a aucune comorbidité est donc à considérer et à traiter comme une cystite simple (1). Il est à noter que les espèces bactériennes n'interviennent pas dans cette classification. Dans les infections urinaires simples ou compliquées, l'Escherichia Coli reste toujours la bactérie la plus souvent isolée toute forme clinique confondue et quel que soit l'âge et le sexe du patient (1,16-19). Dans l'infection urinaire simple, l'E. Coli représente 80 % à 90 % des germes alors que, dans l'infection urinaire compliquée, il reste à 50 % mais avec l'apparition d'autres germes tels que le klebsiella, le seratia, le pseudomonas (16-19), (tableaux 3 et 4). Un autre intérêt de distinguer une infection urinaire simple d'une compliquée, c'est qu'en dehors de l'augmentation de la variabilité des uropathogènes décrites ci-dessus, il y a une augmentation du risque de résistance aux antibiotiques, des complications,

Tableau 2 Facteurs de risque de complications des infections urinaires

FR DE COMPLICATION :

- toute anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu, reflux, lithiase, tumeur, PKD, acte urologique récent...)
- certains terrains défavorables
 - Homme
 - Enfant / sujet âgé
 - Grossesse
 - Diabète
 - immunodépression
 - insuffisance rénale

Tableau 3 Principaux germes dans les infections urinaires simples et compliquées

Pathogènes	Infection urinaire simple	Infection urinaire compliquée
Escherichia coli	70 – 85%	45 – 55%
Klebsiella spp	2- 6%	10 – 17%
Enterobacter spp	0 – 2%	5 – 10%
Proteus mirabilis	2 – 4%	5 – 10%
Pseudomonas aerug.	0 – 1%	2 – 10%
Staphylococcus saproph.	5 – 10%	

Tableau 4 Facteurs de risque de *pseudomonas aeruginosa* dans des infections urinaires

FR PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

- Sexe masculin
- Sonde à demeure
- Procédure urologique
- Atcd prostatectomie
- Hospitalisation au cours des 2 mois précédents
- Grossesse

des récurrences et un risque d'une probabilité accrue de procédure invasive (16-19).

Le diagnostic

Sur le plan clinique, mictalgie, dysurie, pollakiurie et urgence mictionnelle (1).

Le tableau 5 reprend les principales manifestations cliniques en cas de cystite, pyélonéphrites ou d'infections urinaires lors des lésions médullaires.

Les examens complémentaires

Une tigelette et un sédiment urinaire avec la présence de nitrite et de globules blancs. La culture urinaire est significative si on a une espèce à > 100 000 germes/ml ou > 1000 germes/ml chez les hommes et lorsqu'on pratique une ponction suspubienne. Il est toujours important de réaliser une paire d'hémocultures en cas de température supérieure à 38.5°C. Une des questions importantes à se poser est de savoir si on fait (ou pas) une imagerie, tels que une échographie ou un CT Scanner. Cela peut être utile en cas d'antécédent de lithiase, d'insuffisance rénale et si, au bout de trois jours de traitement bien conduit, il n'y a pas d'amélioration de la fièvre (1,16-19).

Les critères d'hospitalisation

Une hospitalisation est à envisager en cas d'infection urinaire compliquée, présentant des signes sévères tels que la sepsis, le choc septique, tout obstacle ou doute diagnostique sur une pyélonéphrite compliquée, en cas d'abdomen aigu, dans les formes hyperalgiques, si le patient vomit et n'est pas capable de prendre une antibiothérapie par la bouche et si le patient se trouve dans un contexte social rendant difficile l'observance d'un traitement à domicile ou par la bouche (1, 16-19).

Tableau 5 Signes cliniques dans les infections urinaires

<i>Cystite</i>	<i>Pyélonéphrite</i>	<i>En cas de lésion médullaire</i>
- Douleur sus-pubienne	- Fièvre > 38,5°C	Apparition incontinence
- Hématurie possible	- D+ dorso-lombaire	- ↗ spasticité
- Pas de Fièvre ou < 38.5°C	- S. uro bas (60%)	- Dysreflexie
	- Nausées-/ V+	- Dys autonome
	- AEG	- Léthargie

Le traitement antibiotique des cystites

Le tableau 6 reprend le traitement des cystites, pyélonéphrites et prostatites ainsi que les principaux germes et la durée du traitement recommandé (1,16-20). Il est important de rappeler que la cystite étant une pathologie fréquente, l'automédication y est également fréquente.

L'automédication peut-être admise si la cystite survient chez une jeune femme répondant rapidement à un traitement court sans autre facteur de risque et si elle présente moins de trois épisodes par an. Dans les autres situations, l'automédication est une erreur et ne doit pas être conseillée (1,16-20).

Tableau 6 Antibiothérapie empirique, alternative en cas d'allergie et durée totale de l'antibiothérapie

Site de l'infection	Contexte clinique	Flore	Antibiothérapie empirique	Durée	Alternative en cas d'allergie IgE médiée ou d'intolérance	Durée
Cystite	Simple	Enterobactéries (S. saprophyticus)	Nitrofurantoïne*** 100mg 2x/j	5j	Ciprofloxacine* 500mg 2x/j	3j
			Fosfomycine 3g (jeune fille et moins de 3 épisodes / an)	1x	Cotrimoxazole** 160/800 mg 2x/j	3j
	Complicquée	E coli, Klebs spp, Proteus spp, (Pyo), Enterobacter spp	Cefuroxime p.o. 500mg 3x/j	7j	Ciprofloxacine* 500mg 2x/j	7j
	Chez la femme enceinte		Augmentin po 500mg 3x/j		Aztreonam iv 1g 3x /j	
Pyélonéphrite	P. simple	Enterobactéries	- Ciprofloxacine* 500mg 2x/j ou Cefuroxime iv 1,5g 3x/j (48h iv, relais selon Abgramme)	7j	Ciprofloxacine* 500mg 2x/j	7j
	P. compliquée	E coli, Proteus,spp, Klebsiella spp, (Pyo Enterococcus spp)	Cefuroxime iv 1,5g 3x/j	14j	Ciprofloxacine* 500mg 2x/j	7-14j
		Ceftriaxone iv 2g 1x/j	14j			
	P. femme enceinte	Enterobactéries	Augmentin iv/po 2g/500mg 3x/j ou Cefuroxime iv 1,5g 3x/j	14j	Aztreonam 2G 3x/j	14j
Prostatite		Entérobactéries (Enterococcus spp)	Ceftriaxone 2g 1x/j ou Ciprofloxacine* 500mg 2x/j	14 à 21j	Cotrimoxazole** 160/800 mg Cipro* 500mg 2x/j	3 semaines (2 semaines si quinolone)

* possible résistance si antécédent utilisation de quinolones dans les 6 mois, instrumentation sur arbre urinaire, infection récidivante

** vérifier la sensibilité à l'antibiogramme

Quelques cas particuliers

1. L'infection urinaire récidivante

Clairement, pas d'antibioprophylaxie. Pour toute cystite récidivante, il faut conseiller un apport hydrique suffisant (plus d'1.5 litres par jour), des mictions non retenues, la régularisation du transit intestinal. Pour les cystites post-coïtales, les mictions pré- et post-coïtales, l'arrêt des spermicides. Classiquement, plusieurs personnes conseillent la prise de Cranberry mais son efficacité n'est pas complètement démontrée (21,22).

2. La Bactériurie asymptomatique

On parle de bactériurie asymptomatique chez une femme asymptomatique avec deux cultures urinaires consécutives avec l'isolation de la même souche, bactérienne à plus de 100 000 germes/ml ; chez l'homme, un prélèvement avec une souche à plus de 10000 germes/ml. Sur une sonde urinaire, une seule souche à plus de 1000 germes/ml. Une pyurie accompagnant une bactériurie asymptomatique n'est pas une indication de traitement. Il faut savoir que la bactériurie asymptomatique est très fréquentes chez les femmes au-delà de l'âge de 75 ans et donc entraîne des traitements antibiotiques qui ne sont pas indiqués (23-25). Le dépistage et le traitement de la bactériurie asymptomatique sont indiqués chez la femme enceinte car le risque de pyélonéphrite est élevé, de l'ordre de \pm 20 à 30 %, avec

le danger d'un accouchement prématuré entre la 12^e et la 16^e semaine ; en préopératoire lors d'une intervention urologique car un saignement muqueux est probable (risque d'infection jusque 60 % des cas et risque de sepsis dans 6 à 10 % des cas). Les données ne sont pas suffisantes pour établir des recommandations chez les patients immuno-déprimés (23-25).

L'infection urinaire est fréquente. Une femme sur cinq fera une infection urinaire au cours de sa vie. Il faut distinguer infection urinaire simple et infection urinaire compliquée. Les facteurs de risque permettent de faire cette distinction. En-dehors de la cystite simple chez la jeune femme ne présentant pas de facteur de risque et répondant rapidement au traitement et faisant moins de trois épisodes par an, l'automédication n'est recommandée. Un sédiment et une culture urinaire doivent être réalisés. Qu'elles soient simples ou compliquées, les infections urinaires peuvent se compliquer d'un sepsis grave. La bactériurie asymptomatique est fréquente particulièrement chez la femme âgée. Le dépistage et le traitement ne sont indiqués que chez la femme enceinte et chez les patients qui doivent bénéficier d'une instrumentation des voies urinaires. La cystite est une pathologie fréquente et récidivante. Des conseils doivent être prodigués pour éviter la récurrence

RÉFÉRENCES

1. Hart AM. An Evidence-Based Approach to the Diagnosis and Management of Acute Respiratory Infections. *J Nurse Practitioners* 2007; 607-11.
2. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012 ; 366(11):1028-37.
3. Welschen I, Kuyvenhoven M, Hoes AW, Verheij T. Antibiotics for acute respiratory tract symptoms: patients' expectations, GPs' management and patient satisfaction. *Fam Pract* 2004; 21(3):234-237.
4. Grover ML, Nordrum JT, Mookadam M, Engle RL, Moats CC, Noble BN. Addressing antibiotic use for acute respiratory tract infections in an academic family medicine practice. *Am J Med Qual* 2013; 28(6):485-91.
5. Jenkins TC, Irwin A, Coombs L, Dealleaume L, Ross SE, Rozwadowski J, et al. Effects of clinical pathways for common outpatient infections on antibiotic prescribing. *Am J Med* 2013;126(4):327-335.
6. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AI. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD006089. doi: 10.1002/14651858.CD006089.
7. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(7):685-92.
8. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med* 2011 17; 364(7):648-55.
9. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, Verheij; for the TESCMIID Sore Throat Guideline Group, Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 1:1-28.
10. Matthys J, De Meyere M. Clinical scores to predict streptococcal pharyngitis: believers and nonbelievers. *JAMA Intern Med* 2013;173(1):77-8.
11. Rausch S. Approach of acute bronchitis in general practice. *Rev Med Brux* 2010; 31(4):247-9.
12. Hart AM. Evidence-based diagnosis and management of acute bronchitis. *Nurse Pract* 2014; 39(9):32-9.
13. Llor C, Hernandez S, Ribas A, Alvarez C, Cots JM, Bayona C, et al. Efficacy of amoxicillin versus amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:45-53.
14. Al-Ani S, Spigt M, Laue J, Melbye H. Predictors of treatment with antibiotics and systemic corticosteroids for acute exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *BMC Fam Pract* 2015;16(1):40.
15. Grigoryan L, Trautner BW2, Gupta K3. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA* 2014; 312(16):1677-84.
16. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):91-104.
17. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8:129-36.
18. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci* 2015;11(1):67-77.
19. Lee MT, Lee SH, Chang SS, Lee SH, Lee M, Fang CC, et al. Comparative effectiveness of different oral antibiotics regimens for treatment of urinary tract infection in outpatients: an analysis of national representative claims database. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(28):e304. doi: 10.1097/MD.0000000000000304.
20. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J* 2014.
21. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10: CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.
22. Zalmanovici Trestioreanu A, Lador A, Sauerbrun-Cutler MT, Leibovici L. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD009534.
23. Weiskopf J, Scott S. Asymptomatic bacteriuria, what are you treating? *JAMA Intern Med* 2015;175(3):344-5.
24. Gordon LB, Waxman MJ, Ragsdale L, Mermel LA. Overtreatment of presumed urinary tract infection in older women presenting to the emergency department. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(5):788-92.

AFFILIATIONS

- (1) Service de Médecine interne, pathologies infectieuses et tropicales, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles.
- (2) Service de Médecine interne et pathologies infectieuses, Cliniques Saint-Pierre, Avenue Reine Fabiola, 9, 1340 Ottignies.

Correspondance

Pr. JEAN-CYR YOMBI

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine interne, pathologies infectieuses et
tropicales
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
Jean.yombi@uclouvain.be

ultibro[®]

breezhaler[®]

xolair[®]

omalizumab

LA PHARMACOGÉNÉTIQUE COMME AIDE PRÉCIEUSE AU MONITORING THÉRAPEUTIQUE : L'EXPÉRIENCE ACQUISE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC AVEC LES MÉDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS UTILISÉS EN TRANSPLANTATION RÉNALE*

V. Haufröid^{1,2}, M. De Meyer³, P. Wallemacq^{1,2}, M. Mourad³

*Actualisation d'un texte publié en 2011 dans le Bulletin et Mémoires de l'Académie royale de Médecine de Belgique (*Bull Mem Acad R Med Belg* 166: 191-201)

Pharmacogenetics as a tool to improve therapeutic drug monitoring: experience at Cliniques universitaires Saint-Luc with administering immunosuppressive drugs to renal transplantation patients

Despite being highly effective, certain drugs exhibit considerable side-effects, thus being characterized by a relatively narrow therapeutic index. For this specific reason, it is at times required to regularly check these drugs' blood concentration in order to find the finest compromise between optimal therapeutic efficacy and reduced toxicity. Therapeutic drug monitoring (TDM) is applied to immunosuppressants used in solid organ transplantation. Compared to conventional TDM, a first improvement consists in understanding the origin of interindividual variability at the pharmacokinetic level. This would allow for better anticipating this variability by proposing individualized dosages according to each patient's genetic characteristics. Another improvement, complementary to the first, consists in directly measuring the drug's active biological dose in target tissues, such as lymphocytes in our case, while simultaneously studying genetic and other factors impacting this parameter. As a complement to conventional TDM, pharmacogenetics is instrumental in enabling a better individualization of drug therapy.

KEY WORDS

Pharmacogenetics, immunosuppressive drugs, renal transplantation, tacrolimus, CYP3A5

Certains médicaments, bien que très efficaces, peuvent néanmoins présenter des effets secondaires non négligeables et être caractérisés par un index thérapeutique relativement étroit. Il est alors parfois nécessaire de contrôler régulièrement leur concentration sanguine afin de rechercher le meilleur compromis entre une efficacité thérapeutique optimale et une toxicité réduite. Ce monitoring thérapeutique (TDM) s'applique notamment aux immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe. Une première voie d'amélioration par rapport au TDM classique consiste à essayer de comprendre l'origine de la variabilité interindividuelle au niveau pharmacocinétique de manière à pouvoir anticiper cette dernière et à proposer des dosages individualisés en fonction des caractéristiques génétiques de chaque patient. Une voie d'amélioration complémentaire consiste à mesurer la dose biologiquement active du médicament, directement au niveau des tissus cibles (les lymphocytes dans ce cas particulier) et à étudier les facteurs, génétiques ou autres, influençant ce paramètre. En complément au TDM classique, la pharmacogénétique permet donc une meilleure individualisation des traitements médicamenteux.

Que savons-nous à propos ?

- La plupart des médicaments immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale sont caractérisés par un index thérapeutique étroit.
- Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la pharmacocinétique de ces médicaments nécessitant le recours au monitoring thérapeutique (dosage du médicament suivi par une adaptation individualisée de la dose).

Que nous apporte cet article ?

- Il est possible d'anticiper les variations interindividuelles d'ordre pharmacocinétique en prenant en compte certaines caractéristiques génétiques des patients avant d'entamer un traitement immunosuppresseur (en particulier le tacrolimus) en transplantation rénale.
- Des recommandations internationales ont été récemment publiées concernant les ajustements de dose *a priori* pour le tacrolimus.
- Ces ajustements permettent d'atteindre l'intervalle thérapeutique plus rapidement, tout en réalisant moins de dosages médicamenteux (aspect pharmacoeconomique) et en modifiant moins souvent les posologies.

What is already known about the topic?

- Most of the immunosuppressive drugs administered in renal transplantation are characterized by a narrow therapeutic index.
- There exists a large interindividual variability in these drugs' pharmacokinetics requiring therapeutic drug monitoring in view of dosage adjustments.

What does this article bring up for us?

- By taking into account the patients' genetic characteristics, interindividual pharmacokinetic variations can be predicted prior to starting an immunosuppressive treatment like tacrolimus in renal transplantation.
- International recommendations have been recently published pertaining to *a priori* dosing adjustments for tacrolimus.
- These dosing adjustments allow for the therapeutic interval to be reached more rapidly, while requiring a lower number of blood drug measurements (pharmacoeconomic aspect) and dosage modifications.

INTRODUCTION

Le développement de nouvelles molécules actives est une source importante de progrès dans le domaine pharmacothérapeutique. Toutefois, la recherche d'une utilisation optimale des molécules existantes, se traduisant dans la pratique par un meilleur usage des médicaments, constitue une autre voie de progrès.

La pharmacogénétique est la discipline qui a pour objectif d'améliorer la réponse clinique aux traitements médicamenteux (meilleure efficacité thérapeutique et réduction des effets secondaires) en prenant en compte les caractéristiques génétiques des patients lors de la prescription. Les médicaments dont l'index thérapeutique (différence entre la dose susceptible de créer un effet thérapeutique et celle engendrant une toxicité) est étroit constituent actuellement le champ d'application privilégié de cette discipline. Ainsi, la combinaison du *monitoring thérapeutique* (dosage du médicament suivi par une adaptation individualisée de la dose) et de la pharmacogénétique devrait permettre d'améliorer l'utilisation clinique de nombreux médicaments faisant notamment partie des classes pharmacologiques suivantes : anticancéreux, immunosuppresseurs, antiépileptiques, antidépresseurs et anti-infectieux (antibiotiques ou antiviraux).

LE MONITORING THÉRAPEUTIQUE EN GREFFE D'ORGANE

La mise à disposition des médicaments immunosuppresseurs dans l'arsenal thérapeutique utilisé en transplantation d'organe a permis d'améliorer de manière spectaculaire le taux de succès des greffes (foie, rein, poumon, cœur,...). Ainsi, après transplantation rénale, en administrant un traitement immunosuppresseur associant le tacrolimus (cf. infra), le mycophénolate mofétil et de petites doses de corticostéroïde, la survie du greffon atteint 97% à un an et le taux de rejet aigu précoce (prouvé par biopsie) s'est réduit à 10% (1).

Parmi les médicaments immunosuppresseurs actuellement utilisés en greffe rénale, les inhibiteurs de la calcineurine (IC), initialement représentés par la cyclosporine (Neoral Sandimmun®) et plus récemment par le tacrolimus (Prograf® et sa nouvelle forme « *once a day* » Advagraf®), occupent une place de première importance. Ces médicaments, bien que très efficaces, présentent des effets secondaires non négligeables (néphrotoxicité, complications infectieuses, diabète, neurotoxicité,...) et sont caractérisés par un index thérapeutique relativement étroit, ce qui nécessite de contrôler régulièrement leur concentration sanguine (*monitoring thérapeutique*).

Dans ce contexte, les doses journalières des IC sont ajustées de manière périodique en fonction des concentrations sanguines résiduelles (encore appelées concentrations de vallée), mesurées juste avant une nouvelle prise du médicament. La pratique quotidienne du monitoring

thérapeutique montre qu'il existe de grandes variations interindividuelles dans les concentrations sanguines de vallée et donc dans les doses journalières à administrer pour atteindre des taux sanguins se situant dans l'intervalle thérapeutique. En transplantation, il est crucial d'atteindre cet intervalle thérapeutique rapidement afin d'éviter un rejet précoce.

PEUT-ON DÈS LORS ANTICIPER LA VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE DE TYPE PHARMACOCINÉTIQUE ET AINSI ATTEINDRE PLUS RAPIDEMENT LES CONCENTRATIONS SANGUINES EFFICACES ET NON TOXIQUES DU MÉDICAMENT ?

Une part importante de la variabilité interindividuelle au niveau de la pharmacocinétique des immunosuppresseurs, et en particulier du tacrolimus, semble liée à l'activité des enzymes de biotransformation (isoenzymes du cytochrome P450, en particulier le CYP3A4 et CYP3A5) et de protéines intervenant dans le transport de ces médicaments (notamment la P-glycoprotéine ou P-gp). Comme l'illustre la figure 1, la biodisponibilité par voie orale des IC peut varier de 5 à 40%, suite à des effets de premier passage intestinal et hépatique.

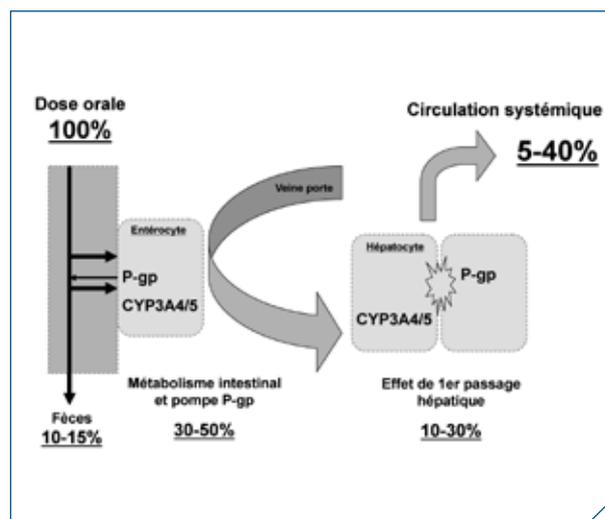


Figure 1. Biodisponibilité des inhibiteurs de la calcineurine (IC)

Dès le début des années 2000, des études ont suggéré que l'activité du CYP3A5 et de la P-gp était influencée par des polymorphismes génétiques. Dans le cas du CYP3A5, un allèle particulier (*CYP3A5*3*, 6986G>A) est associé à un défaut d'épissage de l'ARN qui est responsable de l'apparition d'un codon stop prématuré et de la synthèse d'une protéine tronquée d'activité réduite (2). Il est par ailleurs intéressant de signaler que ce polymorphisme est très fréquent dans la population caucasienne où 85% des patients sont porteurs homozygotes (*CYP3A5*3/*3*) et donc considérés comme métaboliseurs lents pour le CYP3A5 (la présence d'un seul allèle sauvage *CYP3A5*1* suffit à la production

d'une quantité significative de CYP3A5). La proportion de métaboliseurs lents chute respectivement à 50 et 15% chez les Asiatiques et les Africains. En ce qui concerne la P-gp (protéine d'efflux codée par le gène *ABCB1*), certains polymorphismes génétiques (*ABCB1* 1236C>T, 2677G>T/A et 3435C>T en déséquilibre de liaison ainsi que 1199G>A) semblent associés à des différences d'activité de la protéine vis-à-vis de certains substrats spécifiques (p.ex. digoxine, nelfinavir) (3).

Le premier objectif des travaux de recherche réalisés au sein de notre laboratoire était d'évaluer l'importance relative de ces polymorphismes génétiques dans la variabilité globale de biodisponibilité des IC. Ensuite, nous avons essayé de proposer des ajustements de doses *a priori*, basés sur les caractéristiques génétiques des patients de manière à atteindre le plus rapidement possible les concentrations sanguines efficaces et non toxiques (individualisation des traitements, médecine personnalisée).

Une première étude pilote a été réalisée dès 2003 au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc (4). Son objectif était de vérifier si les différences interindividuelles observées dans les concentrations de vallée du tacrolimus chez les patients transplantés rénaux à l'état stable pouvaient être expliquées, du moins en partie, par des différences d'origine génétique dans la capacité du patient à métaboliser (CYP3A5) et/ou à transporter (*ABCB1*) ce médicament immunosuppresseur. Ainsi, plusieurs semaines après la greffe rénale, les patients exprimant l'isoenzyme CYP3A5 (*CYP3A5**1/*1 ou *1/*3) avaient besoin d'une dose journalière de tacrolimus au moins deux fois plus importante que les patients n'exprimant pas cette isoforme (*CYP3A5**3/*3) pour atteindre des concentrations sanguines de vallée se situant dans l'intervalle thérapeutique (5-15 ng/ml). Cela se traduisait en pratique par des concentrations de vallée de tacrolimus (ajustées par rapport à la dose reçue) respectivement 3 et 5,8 fois inférieures chez les patients exprimant le CYP3A5 (*CYP3A5**1/*3 et *CYP3A5**1/*1) par rapport aux patients n'exprimant pas cette isoforme (*CYP3A5**3/*3) (figure 2). Cette étude démontrait ainsi que le polymorphisme génétique *CYP3A5* devait être pris en considération d'autant plus qu'il permettait d'expliquer à lui seul, dans un modèle d'analyse multivariée, environ 45% de la variabilité interindividuelle observée dans la dose journalière de tacrolimus. Il s'agissait là de la mise en évidence, pour la première fois, d'un facteur génétique influençant de manière hautement significative la pharmacocinétique du tacrolimus chez les patients transplantés (4). Le polymorphisme *CYP3A5* semblait, par contre, avoir un impact moins important sur la pharmacocinétique de la cyclosporine, sans doute à cause d'une métabolisation préférentielle de cette substance par l'isoenzyme CYP3A4. De la même manière, les polymorphismes de la P-gp n'influençaient pas significativement les concentrations sanguines des deux IC (contrairement aux concentrations intra-tissulaires, cf. infra).

Nous avons ensuite conduit une étude complémentaire dont l'objectif était de vérifier si les différences associées

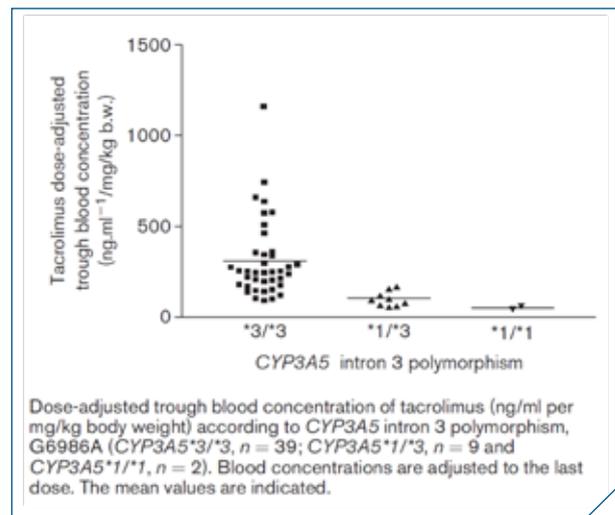


Figure 2. Influence du polymorphisme CYP3A5 sur les concentrations de vallée de tacrolimus chez les patients transplantés rénaux à l'état stable. Figure tirée de la référence (4)

au statut *CYP3A5* du receveur avaient également un impact sur les concentrations sanguines de vallée dès la première administration du médicament, moment où le risque de rejet aigu est le plus critique. Si cela s'avérait exact, une individualisation des doses en fonction du génotype *CYP3A5* pouvait alors être envisagée dès le début du traitement immunosuppresseur. Cette deuxième étude transversale, réalisée elle aussi en transplantation rénale, a en effet confirmé que l'impact du génotype *CYP3A5* du receveur sur les concentrations de vallée de tacrolimus s'observait effectivement dès la première administration du médicament (5).

À ce stade, une étude pharmacocinétique plus complète, réalisée chez des volontaires, devait permettre de proposer des doses initiales individualisées en fonction du génotype *CYP3A5*. Il s'agissait en pratique de vérifier l'impact du polymorphisme *CYP3A5* sur les principaux paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus (AUC_{0-24} , CL, Vd, C_{24}) après la première administration d'une dose standard du médicament (**0.100 mg/Kg**, 2 fois/jour pour le Prograf®) (6). Cette étude sur volontaires (patients sur liste d'attente de greffe rénale) a tout d'abord confirmé l'influence très significative du génotype *CYP3A5* sur les principaux paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus (AUC_{0-24} , CL, Vd, C_{24}) et ceci dès la première administration du médicament. Les volontaires exprimant le CYP3A5 (volontaires *CYP3A5**1/*1 ou *1/*3) avaient une AUC_{0-24} représentant seulement 40% de l' AUC_{0-24} de ceux qui n'exprimaient pas cette isoforme (volontaires *CYP3A5**3/*3) (figure 3). Cette étude apportait donc un argument solide justifiant le doublément des premières doses de tacrolimus chez les patients identifiés *a priori* comme étant *CYP3A5**1/*1 ou *1/*3 sur les listes d'attente de greffe. Au lieu d'une dose initiale uniquement basée sur le poids corporel du patient (0.100 mg/Kg, 2 fois/jour), les résultats de cette étude démontraient que le dosage initial devait donc également être adapté en fonction du génotype *CYP3A5* de la manière suivante : **0.150**

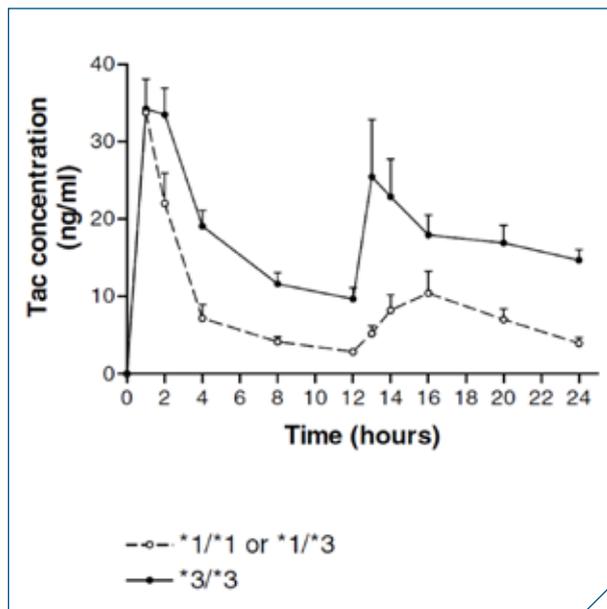


Figure 3. Influence du polymorphisme CYP3A5 sur la pharmacocinétique du tacrolimus (AUC_{0-24} , C_{24}) après la première administration d'une dose standard du médicament chez des volontaires. Figure tirée de la référence (6)

mg/Kg, 2 fois/jour chez les patients exprimant le CYP3A5 (patients $CYP3A5^{*1/*1}$ ou $*1/*3$) et **0.075 mg/Kg**, 2 fois/jour chez les patients n'exprimant pas le CYP3A5 (patients $CYP3A5^{*3/*3}$) (6). Malgré l'ajustement des doses initiales de tacrolimus, le monitoring thérapeutique restait néanmoins important pour permettre de prendre en compte les paramètres non génétiques influençant les concentrations sanguines du médicament.

Il ne restait plus alors qu'à démontrer l'efficacité clinique de ces ajustements de dose en fonction du génotype CYP3A5. Ceci pouvait être réalisé grâce à la mise en place d'une étude contrôlée et randomisée en double aveugle dans laquelle les patients reçoivent soit la dose standard du médicament (uniquement calculée par rapport à leur poids et selon les recommandations initiales de la firme pharmaceutique commercialisant le tacrolimus, 0.100 mg/Kg) soit la dose ajustée en fonction du génotype CYP3A5, selon nos propres recommandations publiées dans le journal américain de transplantation (0.075 versus 0.150 mg/Kg). Les résultats de cette étude multicentrique (coordonnateur Pr.Thervet, Paris) ont été publiés en 2010 et ils montrent que les patients faisant partie du groupe avec adaptation de dose atteignent non seulement l'intervalle thérapeutique de manière beaucoup plus rapide mais nécessitent également moins d'adaptation de posologie que les patients faisant partie du groupe contrôle (7). Il y a donc un avantage clair au niveau pharmacocinétique et contrôle des patients. Même si cette différence n'atteignait pas le seuil de signification statistique, les patients faisant partie du groupe avec adaptation de dose avaient également une meilleure fonction rénale évaluée par l'estimation du débit de filtration glomérulaire calculé à partir de l'équation MDRD (*modification of diet in renal disease*) trois

mois après la transplantation (données non publiées communiquées par les auteurs).

Très récemment (en mars 2015), le site internet de référence dans le domaine de la pharmacogénétique, *The Pharmacogenomics Knowledgebase* (<https://www.pharmgkb.org>) a publié une recommandation officielle concernant l'adaptation des doses de tacrolimus en fonction du génotype CYP3A5 du patient (8). Sur le site internet, la conclusion générale émise est la suivante: « *The CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) dosing guideline for tacrolimus recommends increasing the starting dose by 1.5 to 2 times the recommended starting dose in patients who are CYP3A5 intermediate or extensive metabolizers, though total starting dose should not exceed 0.3 mg/kg/day. Therapeutic drug monitoring should also be used to guide dose adjustments* », et est en parfaite cohérence avec les recommandations initiales émises par notre groupe de recherche dès 2006 (6).

Depuis janvier 2011 déjà, ces ajustements de doses sont d'application en transplantation rénale adulte aux Cliniques universitaires Saint-Luc (UCL, Bruxelles) avec la version *once a day* du tacrolimus (Advagraf®). L'intérêt de ces ajustements de dose *a priori* fait d'ailleurs l'objet d'un manuscrit actuellement soumis pour publication (M. De Meyer *et al.*, en soumission) qui démontre les avantages pharmacocinétiques et pharmacoéconomiques (plus aucun dosage de *monitoring thérapeutique* n'est réalisé avant le 4^{ème} jour post-transplantation) ainsi que la sécurité d'utilisation d'une telle stratégie innovante.

Il est également intéressant de signaler qu'en plus du génotype CYP3A5, les adaptations de doses du tacrolimus pourraient également impliquer le génotypage du CYP3A4. En effet, un polymorphisme décrit récemment ($CYP3A4^{*22}$) a été associé à une diminution d'expression et d'activité du CYP3A4 vis-à-vis de certains de ses substrats (9). Nous avons pu démontrer que cet effet était également important (mais dans une moindre mesure que celui du CYP3A5) dans la biotransformation du tacrolimus chez les patients transplantés rénaux (10, 11). Ceci nous a mené à proposer de nouvelles recommandations tenant à la fois compte du polymorphisme CYP3A5 mais aussi du polymorphisme CYP3A4 (12). Les patients n'exprimant pas le CYP3A5 ($CYP3A5^{*3/*3}$) et porteurs d'au moins un allèle $CYP3A4^{*22}$ sont beaucoup plus à risque de présenter des concentrations supra-thérapeutiques (toxiques) de tacrolimus. Il est donc fort probable que ces deux polymorphismes devront être pris en considération simultanément dans le futur.

QUEL EST LE COMPORTEMENT PHARMACOCINÉTIQUE AU NIVEAU DES TISSUS CIBLES ?

Pour des raisons pratiques évidentes, le monitoring thérapeutique s'effectue la plupart du temps au départ de prélèvements sanguins. Les médicaments sont alors dosés soit dans le sang total soit dans le plasma ou le sérum et ces

concentrations doivent être mises en rapport avec les différents biomarqueurs d'efficacité et/ou de toxicité. Or, la cible des immunosuppresseurs est essentiellement intracellulaire. Afin de mesurer la dose biologiquement active, directement au niveau des tissus cibles (les lymphocytes dans ce cas précis), il a donc d'abord fallu développer et valider des méthodes analytiques basées sur l'utilisation de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Ces méthodes ont été validées pour la quantification intracellulaire du tacrolimus (13).

Les rejets histologiques et cliniques étant plus fréquents en transplantation hépatique (vs. transplantation rénale), nous avons donc réalisé une étude longitudinale dont l'objectif était d'évaluer la valeur prédictive du dosage de tacrolimus intracellulaire par rapport aux événements de rejet histologique et clinique (14). Cette étude pilote a montré que, contrairement aux taux sanguins, les concentrations intracellulaires de tacrolimus étaient clairement associées aux stades histologiques des rejets ainsi qu'aux paramètres biochimiques caractérisant les rejets cliniques. Ces rejets sont d'autant plus importants que les concentrations intracellulaires sont faibles, ce qui semble traduire l'importance d'une bonne pénétration du médicament au niveau de son site d'action pharmacologique (14).

Par ailleurs, la corrélation limitée entre les concentrations sanguines et intracellulaires pour les immunosuppresseurs suppose l'existence de mécanisme(s) de régulation faisant en sorte que, pour une concentration plasmatique donnée, la concentration intracellulaire peut varier d'un patient à l'autre. De nombreuses protéines de transport, notamment des protéines d'efflux (P-gp/ABCB1, ABCC2), sont exprimées sur la membrane externe des lymphocytes T et toute modification de leur activité (d'origine génétique ou autre) est susceptible de modifier le rapport des concentrations intracellulaires versus extracellulaires (ou plasmatiques dans le cas des lymphocytes). Grâce à des études réalisées chez des patients sous médication, nous avons ainsi pu démontrer que des polymorphismes génétiques de la P-gp influençaient les concentrations intracellulaires de tacrolimus (15). Enfin, grâce à des études *in vitro* faisant intervenir des modèles cellulaires surexprimant la P-gp (codée par le gène *ABCB1*), en présence ou non des allèles polymorphiques, nous avons pu confirmer l'origine des associations observées *in vivo* (16).

INTÉGRATION DES DONNÉES GÉNÉTIQUES POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Sur base des résultats de recherche publiés par notre groupe, il apparaît que les données génétiques doivent être utilisées de deux manières distinctes et complémentaires.

1. Après administration orale, un effet de premier passage intestinal et/ou hépatique, faisant majoritairement intervenir des enzymes de métabolisation de la famille des cytochromes P450 peut avoir un impact direct sur la biodisponibilité du médicament. Des recommandations

de doses peuvent dès lors être proposées d'emblée en fonction des caractéristiques génétiques des patients. Nous avons décrit en détail le cas du polymorphisme génétique *CYP3A5* pour le tacrolimus. Une adaptation complémentaire sera probablement nécessaire à l'avenir tenant compte également du polymorphisme génétique *CYP3A4*.

2. Une fois biodisponible et présent dans la circulation générale, le médicament doit atteindre sa cible pour exercer son activité pharmacologique. Nous avons démontré que les concentrations intracellulaires sont directement liées à l'efficacité thérapeutique, du moins dans le cas des transplantations hépatiques. Comme les dosages intracellulaires sont difficilement envisageables dans un contexte de routine clinique, les données génétiques impliquant cette fois-ci principalement les protéines de transport permettent d'évaluer, de manière individualisée, ces concentrations intracellulaires sur base des concentrations sanguines obtenues en TDM classique. Ainsi, en présence d'un polymorphisme diminuant l'activité d'efflux de la protéine vis-à-vis de son substrat, une réduction des concentrations sanguines totales pourrait être envisagée, de manière à conserver des concentrations intracellulaires inchangées mais à réduire les concentrations totales et ainsi les risques d'effets secondaires systémiques. Ce *fine tuning* fait actuellement l'objet d'études de modélisation de type pharmacocinétique-pharmacogénétique au sein de notre groupe de recherche (pharmacocinétique de population).

Il est évident que l'utilisation optimale de ces données de type pharmacogénétique doit reposer sur une collaboration étroite et interdisciplinaire entre les cliniciens d'une part, et les spécialistes de laboratoire incluant les analystes, les pharmacologues et les généticiens, d'autre part. Dans ces conditions uniquement, on peut s'attendre à ce que certains médicaments, actuellement sur le marché ou en cours de développement, puissent être utilisés de manière plus efficace et plus sûre ce qui sera bénéfique, au final, à la fois pour les patients mais également pour la société.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Adapter les doses de tacrolimus en fonction du génotype *CYP3A5* (et probablement aussi du *CYP3A4*) dès la première administration du médicament chez les patients transplantés rénaux permet non seulement d'atteindre l'intervalle thérapeutique plus rapidement (paramètre critique par rapport au risque de rejet aigu) mais aussi de modifier moins fréquemment les doses (prise en charge médicamenteuse simplifiée).

RÉFÉRENCES

1. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A, *et al.* Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009;9(8):1876-85.
2. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, *et al.* Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27(4):383-91.
3. Haufroid V. Genetic polymorphisms of ATP-binding cassette transporters ABCB1 and ABCC2 and their impact on drug disposition. *Curr Drug Targets* 2011;12(5):631-46.
4. Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, Wawrzyniak J, De Meyer M, Eddour DC, *et al.* The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 2004;14(3):147-54.
5. Mourad M, Wallemacq P, De Meyer M, Brandt D, Van Kerckhove V, Malaise J, *et al.* The influence of genetic polymorphisms of cytochrome P450 3A5 and ABCB1 on starting dose- and weight-standardized tacrolimus trough concentrations after kidney transplantation in relation to renal function. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(10):1192-8.
6. Haufroid V, Wallemacq P, VanKerckhove V, Elens L, De Meyer M, Eddour DC, *et al.* CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. *Am J Transplant* 2006;6(11):2706-13.
7. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, *et al.* Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(6):721-6.
8. Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, Peterson JF, Stein CM, Sadee W, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2015;98(1):19-24.
9. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J* 2011;11(4):274-86.
10. Elens L, van Schaik RH, Panin N, de Meyer M, Wallemacq P, Lison D, *et al.* Effect of a new functional CYP3A4 polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenomics* 2011;12(10):1383-96.
11. Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, Haufroid V, van der Heiden IP, van Gelder T, *et al.* A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clin Chem* 2011;57(11):1574-83.
12. Elens L, Capron A, van Schaik RH, De Meyer M, De Pauw L, Eddour DC, *et al.* Impact of CYP3A4*22 allele on tacrolimus pharmacokinetics in early period after renal transplantation: toward updated genotype-based dosage guidelines. *Ther Drug Monit* 2013;35(5):608-16.
13. Capron A, Musuamba F, Latinne D, Mourad M, Lerut J, Haufroid V, *et al.* Validation of a liquid chromatography-mass spectrometric assay for tacrolimus in peripheral blood mononuclear cells. *Ther Drug Monit* 2009;31(2):178-86.
14. Capron A, Lerut J, Latinne D, Rahier J, Haufroid V, Wallemacq P. Correlation of tacrolimus levels in peripheral blood mononuclear cells with histological staging of rejection after liver transplantation: preliminary results of a prospective study. *Transpl Int* 2012;25(1):41-7.
15. Capron A, Mourad M, De Meyer M, De Pauw L, Eddour DC, Latinne D, *et al.* CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms influence tacrolimus concentrations in peripheral blood mononuclear cells after renal transplantation. *Pharmacogenomics* 2010;11(5):703-14.
16. Dessilly G, Elens L, Panin N, Capron A, Decottignies A, Demoulin JB, *et al.* ABCB1 1199G>A genetic polymorphism (Rs2229109) influences the intracellular accumulation of tacrolimus in HEK293 and K562 recombinant cell lines. *PLoS one* 2014;9(3):e91555.

AFFILIATIONS

- (1) Louvain centre for Toxicology and Applied Pharmacology (LTAP), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université catholique de Louvain, Bruxelles.
- (2) Service de Biochimie Médicale, Département de Biologie Clinique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles.
- (3) Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles.

Correspondance

Pr. VINCENT HAUFROID

Louvain centre for Toxicology and Applied Pharmacology (LTAP)
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique
Université catholique de Louvain
Avenue Mounier 52 bte B1.52.12
B-1200 Bruxelles

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Biochimie Médicale, Département de Biologie Clinique
avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
vincent.haufroid@uclouvain.be

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	98,47€	0 €	0 €

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

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

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

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

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

1 injection hebdomadaire¹

Once-weekly 

BYDUREON[®]

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

§ www.inami.be

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

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

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

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



INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Poudre : de couleur blanche à blanc cassé. Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle. **4.DONNEES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. **4.2 Posologie et mode d'administration** **Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine. Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement. Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à l'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour. L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant. Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Populations particulières** **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients. BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois. Un apprentissage adéquat est recommandé pour les personnes autres que professionnels de santé administrant le produit. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient. Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant. Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ». **4.3 Contre-indications** **Hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique. BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ». **Insuffisance rénale**. Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée. Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide. **Maladie gastro-intestinale sévère**. BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère. **Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite. **Association de médicaments** L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitnides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs à GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée. **Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée. **Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères. **Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent. **4.5 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée. Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). **Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON issues des études cliniques avec une incidence $\geq 1\%$ sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les données source comprennent deux études contrôlées versus placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine

(une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements anti-diabétiques oraux. De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence. Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence $\geq 1\%$ sont listés ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée) **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent³), Diminution de l'appétit (Fréquent^{1,3}) **Affections du système nerveux** Céphalées, Sensation vertigineuse (Fréquent^{1,3}) **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale (peu fréquent¹), Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'), Nausées, Vomissements, Diarrhée (Très fréquent^{1,3}), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent^{1,3}), Distension abdominale, Eructation (fréquent¹), Constipation (Très fréquent¹), Flatulence (fréquent¹) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent¹), Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent¹), Fatigue (fréquent³), Erythème au site d'injection, Eruption au site d'injection, Somnolence (fréquent¹). ¹ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) ² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON. ³ La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour. ⁴ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 2 898 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi). Les effets indésirables observés après commercialisation issus de la notification spontanée et des études cliniques avec exénatide deux fois par jour et n'ayant pas été observés avec BYDUREON avec une incidence $\geq 1\%$ sont listés ci-dessous : **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées (rare²) **Affections du système nerveux** Dysgueusie (Peu fréquent²) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Hyperhidrose (Fréquent¹), Alopecie (Rare²) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent¹), Investigations Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, parfois associés à des saignements (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare²). ¹ Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour. ² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour. **Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %). A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable. **Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement. Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps. La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas plus présenté d'amélioration de la glycémie. Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1). **Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives). **Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/11/696/001-002 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 10-2014

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

UNE ANÉMIE DE BIERMER SE DISSIMULANT SOUS LES TRAITES D'UNE ANÉMIE NORMOCYTAIRE

J. Dewulf*¹, A. Dermine*², J.-P. Defour¹, M.-C. Vekemans²

* Ces auteurs ont contribué de manière égale à la réalisation de ce travail

A pernicious anemia masking itself under the guise of a normocytic anemia

Megaloblastic anemia due to vitamin B12 or folate deficiency is a well-known clinical entity. Diagnosis is easily made on the basis of vitamin deficiency associated with macrocytosis. Several conditions can, however, hide the conventional macrocytosis, rendering the diagnosis less straightforward. We report the case of a 45-year-old woman presenting with relatively well-tolerated severe anemia (7g/dL) and mild thrombocytopenia. The mean corpuscular volume (MCV) was normal (86,9 fL) with low reticulocytosis. Biology revealed signs of hemolysis and a low vitamin B12 level combined with anti-intrinsic factor antibodies, which corroborated the diagnosis of pernicious anemia. To exclude a bicytopenia of central origine, a bone marrow aspiration was performed, which confirmed the megaloblastosis. The normal MCV prompted us to search for a cause that could mask the classic macrocytosis observed in megaloblastic anemias. Ferritin and C-reactive protein levels were in the normal range, as was hemoglobin electrophoresis. We finally detected an α -thalassemia with 3,7 kb deletion while using molecular biology techniques. The patient recovered within a few weeks after being given intramuscular vitamin B12.

This case of normocytic hemolytic anemia that turned out to be a pernicious anemia associated with an alpha-thalassemia minor illustrates that normal MCV does not suffice to rule out vitamin B12 deficiency. The major reasons for normocytic anemia under these circumstances are its combination with microcytic anemia, mostly due to iron deficiency and thalassemia, or its coexistence with macrocytic erythrocytes comprising erythrocyte fragments.

KEY WORDS

Megaloblastic anemia, vitamin B12 (cobalamin), pernicious anemia, alpha-thalassemia, mean corpuscular volume (MCV)

L'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 ou en folate est bien connue. Son diagnostic est aisément posé par l'association d'une carence en vitamine et d'une macrocytose globulaire. Toutefois, diverses circonstances peuvent masquer la macrocytose et, donc, compliquer le diagnostic. Nous rapportons le cas d'une patiente se présentant pour une anémie hémolytique normocytaire qui s'avère être après mise au point, une anémie de Biermer associée à une alpha-thalassémie mineure.

Que savons-nous à propos ?

Une anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 ou en folate est généralement évoquée devant une anémie macrocytaire à composante hémolytique non-régénérative.

Que nous apporte cet article ?

Un diagnostic différentiel des causes entraînant un volume globulaire moyen (VGM) normal malgré la présence d'une anémie mégalo-blastique.

Un rappel sur les étiologies des déficits en vitamine B12, les macrocytoses, les α -thalassémies et les alternatives de substitution en vitamine B12.

What is already known about the topic?

- Megaloblastic anemia due to vitamin B12 or folate deficiency is usually suspected in cases exhibiting macrocytic anemia with a non-regenerative hemolytic component.
- Certain causes associated with a normal mean corpuscular volume (MCV) in spite of megaloblastic anemia are already known.

What does this article bring up for us?

This article represents a reminder of vitamin B12 deficiency etiologies, macrocytosis and α -thalassemia, along with vitamin B12 substitution alternatives.

INTRODUCTION

Les anémies mégalo-blastiques résultent le plus souvent d'une carence en vitamine B12 ou en folate. Une carence en vitamine B12 entraîne un déficit en dérivés particuliers du folate, eux-mêmes coenzymes indispensables de plusieurs voies métaboliques et notamment de la thymidylate synthase. C'est le défaut de cette enzyme qui empêche la synthèse en ADN, (1-4) donnant ainsi aux cellules sanguines et médullaires leur aspect particulier. L'hématopoïèse mégalo-blastique d'origine carentielle se manifeste initialement par une macrocytose asymptomatique, puis par une anémie et finalement par une pancytopenie. Cliniquement, outre les signes d'anémie, on peut observer un ictère lié à l'érythropoïèse inefficace ainsi qu'une glossite ou une stomatite angulaire. En cas de déficit en vitamine B12, une symptomatologie neurologique peut survenir en l'absence d'anémie mégalo-blastique.

Les étiologies des déficits en vitamine B12 sont multiples et s'expliquent par la physiologie complexe de son absorption (tableau 1) (1, 2, 5-8).

Tableau 1 Etiologies des déficits en vitamine B12 (cobalamine)

La majorité du contenu alimentaire en vitamine B12 nécessite un mécanisme d'absorption particulier dépendant du facteur intrinsèque (FI). La vitamine B12 est principalement liée à des protéines. L'action du suc gastrique permet grâce à l'HCl et à la pepsine de libérer la vitamine qui forme immédiatement un complexe avec la protéine R, elle-même sécrétée dans la salive et le suc gastrique. La protéine R protège la vitamine B12 jusque dans le duodénum car son affinité pour la vitamine B12 est très importante, plus importante que celle du FI pour la vitamine B12. Le FI est lui-même sécrété dans la lumière gastrique par les cellules pariétales. Dans le duodénum, les enzymes pancréatiques dégradent spécifiquement la protéine R, ce qui permet à la cobalamine libérée de se complexer au FI présent dans le bol alimentaire. Le complexe B12-FI est ensuite internalisé au niveau du récepteur cubam dans l'iléon terminal.

ANOMALIE	MÉCANISME	EXEMPLES
Déficits nutritionnels	<i>Risque chez les végétaliens stricts</i>	
Atteintes gastriques	Défauts de protéolyse intra-gastrique	- Gastrite atrophique, caustique ou post-radiothérapie - Gastrectomie partielle ou totale, IPP, anti H2
	Déficit en facteur intrinsèque (FI)	- Congénital (mutation <i>GIF</i>) - Auto-immun : anémie pernicieuse de Biermer
Pathologies dans la lumière intestinale	Défauts de dégradation de la protéine R	- Insuffisance pancréatique exocrine - Syndrome de Zollinger-Ellison
	Liaison inadéquate au FI	- Syndrome de stase bactérienne dans l'intestin grêle (anse borgne, défauts de motilité comme dans l'amyloïdose, diverticulose jéjunale, fistules iléo-coliques, déficits immunitaires,...) - <i>Diphyllobotrium latum</i>
Pathologies de la muqueuse intestinale	Dysfonction ou absence des récepteurs cubam	Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (mutation de la cubiline ou d'amnionless, protéines formant l'hétérodimère cubam)
	Défauts d'architecture ou de fonction intestinale	Résections, fistules, bypass, sprue tropicale, maladie coeliaque, Crohn,...
	Interférences médicamenteuses	Metformine, cholestyramine, colchicine, neomycine
Défauts de transport plasmatique	Déficit congénital en transcobalamine II (TCII)*	
	Défaut de liaison du complexe B12-TCII à son récepteur cellulaire*	
Désordres du métabolisme intracellulaire	Acquis*	Intoxication chronique au N ₂ O (gaz hilarant utilisé en anesthésie)
	Constitutionnels*	Groupes de complémentation Cobalamine A-B-C-D-E-F-G-J-X. Chacun de ces groupes correspond à l'atteinte d'un gène codant pour une protéine particulière impliquée dans le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12. Certaines de ces maladies rares, plus souvent décrites en pédiatrie sont parfois diagnostiquées à l'âge adulte. (28)

* Ces pathologies impliquant le métabolisme de la vitamine B12 sont caractérisées par un taux de vitamine B12 plasmatique normal. Pour les diagnostiquer, il est nécessaire de doser l'acide méthylmalonique, l'homocystéine totale et la méthionine dans le plasma.

OBSERVATION CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une femme de 45 ans, métisse d'origine belgo-congolaise, qui consulte pour mise au point d'une anémie sévère (hémoglobine à 7g/dL) dans un contexte d'altération de l'état général évoluant depuis quelques semaines. La patiente décrit une asthénie s'accompagnant d'une dyspnée d'effort inhabituelle de grade II selon NYHA et d'une perte de 3 kg en un mois, sans notion d'épisode fébrile. Elle signale des lipothymies avec vertiges et vision trouble. Elle a présenté un épisode de cystite le mois précédent traité par fosfomycine. La patiente a séjourné en Afrique centrale à deux reprises, 3 et 8 mois avant la consultation, sous couverture anti-malarique (atovaquone et proguanil). Elle ne prend pas de médicaments habituellement et il n'y a pas de notion d'anémie dans ses antécédents familiaux.

L'examen clinique est sans particularité hormis un teint ictérique. Il n'y a pas de viscéromégalie. La tension artérielle est à 110/60 mmHg. Le pouls est régulier à 64', ce qui suggère une installation progressive de l'anémie. L'examen de la cavité buccale ne révèle pas de glossite et l'examen neurologique est normal.

La biologie sanguine de base montre une anémie à 6,9 g/dL avec un volume globulaire moyen (VGM) à 86,9 fL (85-95 fL), une numération réticulocytaire à 25 000/ μ L (30 000-100 000/ μ L), 4530 leucocytes/ μ L dont 2270 neutrophiles et 2170 lymphocytes avec des plaquettes à 103 000/ μ L (150 000-350 000/ μ L). On note des stigmates d'hémolyse avec des LDH à 2757 UI/L, une bilirubine totale à 5,3 mg/dL (bilirubine indirecte 4,7 mg/dL) et une haptoglobine effondrée (<10 mg/dL). Il n'y a pas de syndrome inflammatoire.

Il s'agit donc d'une anémie normocytaire peu régénérative à composante hémolytique associée à une légère thrombopénie, bien tolérée cliniquement.

Nous lançons un bilan biologique d'anémie. Une hémolyse d'origine auto-immune est exclue par un test de Coombs direct négatif. La recherche de schizocytes visant à exclure une éventuelle microangiopathie thrombotique s'avère négative. Le frottis de sang périphérique montre une importante anisocytose avec poïkylocytose et des dacryocytes ainsi que des neutrophiles hypersegmentés (figure 1A). Nous n'y objectivons pas de *Plasmodium*, ce qui est confirmé sur une goutte épaisse. La ferritine est normale, mesurée à 32 mg/L (10-270) mais ne permet pas d'exclure une carence en fer étant donné l'hémolyse associée. On identifie par contre une carence en vitamine B12 avec une valeur de 143 pg/mL (>180 pg/mL). Le folate est dans les normes à 11,6 ng/mL (>4 ng/mL). On ne trouve pas de clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne en cytométrie en flux.

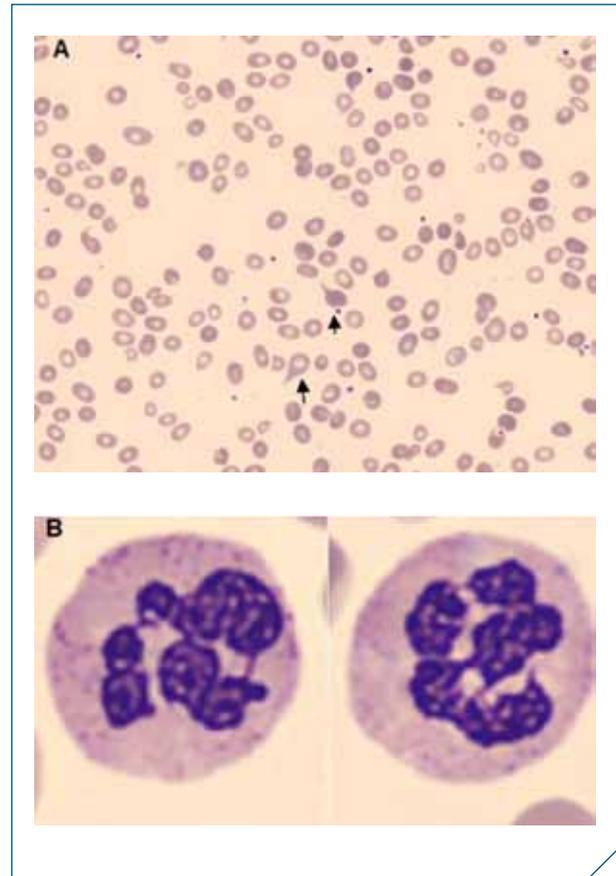


Figure 1. La lignée érythroïde n'est pas la seule à être touchée par un déficit en vitamine B12. En effet, la lignée granulocytaire a également besoin de vitamine B12 pour dupliquer son ADN lors de chaque mitose. Cytologiquement, on peut observer des anomalies morphologiques comme des métamyélocytes « géants » mais aussi des polymorphonucléaires neutrophiles hypersegmentés.

- A.** Frottis de sang périphérique où l'on retrouve une anisocytose, une poïkylocytose et quelques dacryocytes (↑).
- B.** Polymorphonucléaires neutrophiles présentant une hyperlobulation nucléaire, observés sur un frottis de sang périphérique.

Le dosage des enzymes G6PD et pyruvate-kinase objective une activité enzymatique intra-érythrocytaire supérieure aux normes : 27,7 UI/ g Hb (8-18) et 20,6 UI/ g Hb (11-19), respectivement. Les sérologies auto-immunes testées sont négatives (anticorps anti-nucléaire, anticorps anti-phospholipides, facteur rhumatoïde, ANCA, gliadine IgA, transglutaminase IgA et gliadine IgG, anticorps anti-cellules gastriques) à l'exception des anticorps anti-FI, franchement positifs à 245,25 AU/mL (< 1,5 AU/mL), confortant le diagnostic d'anémie de Biermer. Une biopsie gastrique montrera l'image de gastrite atrophique habituelle dans cette maladie.

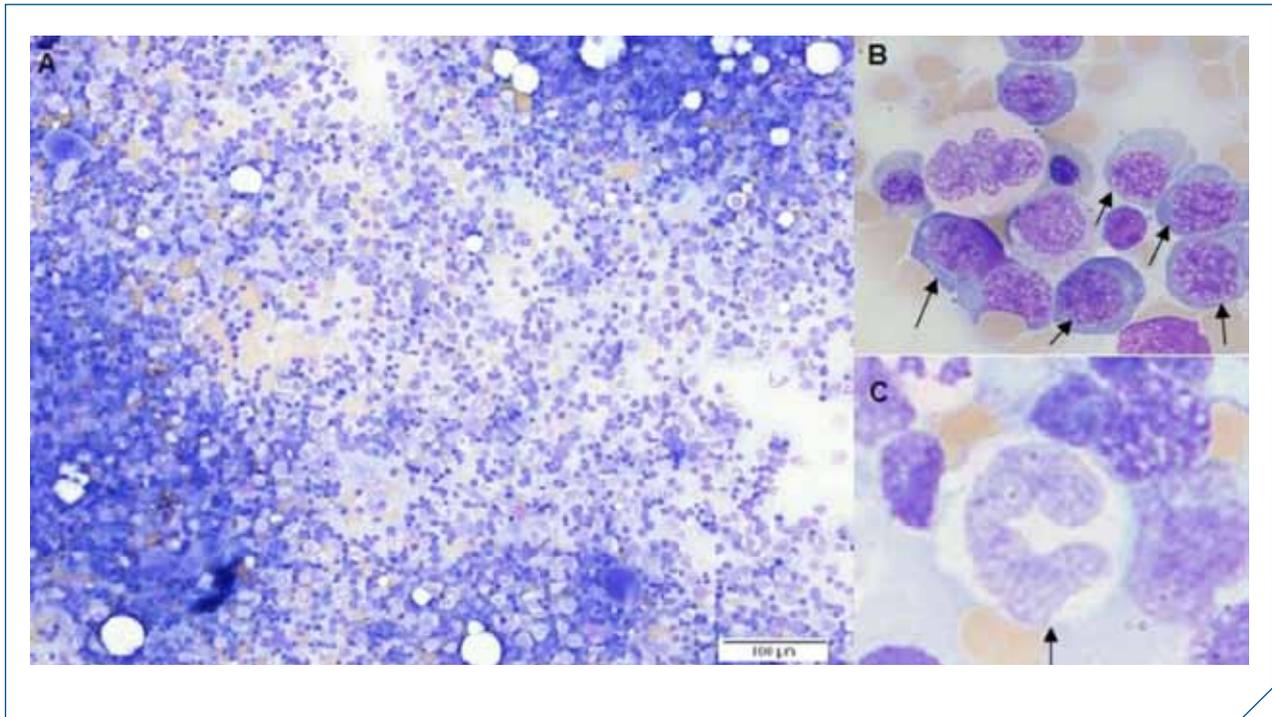


Figure 2. Au niveau médullaire, l'aspect morphologique mégalo-blastique résulte d'un asynchronisme nucléo-cytoplasmique.

- A.** Moelle "bleue" en raison de l'hypercellularité et de l'hyperplasie érythroblastique (Grossissement 100x).
- B.** Mégalo-blastose des précurseurs érythroblastiques(↑) (Grossissement 500x).
- C.** Métamyélocyte « géant »(↑) (Grossissement 500x).

La ponction de moelle réalisée afin d'exclure une origine centrale de l'anémie en présence d'une réticulocytose basse et d'une thrombopénie, confirme la mégalo-blastose (Figures 1 et 2).

La patiente entreprend ensuite un traitement de substitution par injections intramusculaires de vitamine B12, administrées selon le schéma utilisé aux Etats-Unis (cfr implications pour la pratique Annexe 1). L'hémogramme se normalise et les stigmates hémolytiques disparaissent en quelques semaines mais apparaît une microcytose, avec un volume globulaire moyen à 78.8 fL en l'absence de carence en fer (ferritine normale à 19µg/L). Après exclusion d'anomalie à l'électrophorèse des hémoglobines, la recherche d'une α -thalassémie par biologie moléculaire se révèle positive, la patiente étant porteuse d'une α -thalassémie de type α^+ avec délétion de 3,7 kb (cfr annexe 2) (9,10).

DISCUSSION

Ce cas clinique nous a d'abord fait rechercher différentes causes d'anémie hémolytique. Cependant, le caractère aré-génératif objectivé par la réticulocytose basse et l'absence de splénomégalie ne plaident pas pour les causes classiques d'anémie hémolytique.

Le dosage plasmatique de la vitamine B12 nous a permis d'orienter le diagnostic. Il s'agit d'un test très sensible en cas de suspicion clinique franche. Si on suspecte un faux-négatif ou si le dosage de vitamine B12 se situe dans la limite inférieure basse, il est intéressant de doser l'homocystéine totale ou l'acide méthylmalonique. Les concentrations de ces dernières seront augmentées en cas de déficit en vitamine B12. L'homocystéine totale plasmatique est un marqueur sensible de déficit en vitamine B12 mais sa spécificité n'est pas parfaite car une élévation peut aussi s'observer en cas de déficit en folate, en vitamine B6, en cas d'insuffisance rénale et dans certaines maladies constitutionnelles ou polymorphismes génétiques. De plus, le prélèvement nécessite d'être prélevé sur glace et centrifugé rapidement. L'acide méthylmalonique plasmatique est également un bon marqueur de déficit en vitamine B12 et ne nécessite pas de précautions particulières lors du prélèvement. Il peut aussi être augmenté dans d'autres situations comme une insuffisance rénale, une hémoco-concentration ou un syndrome de l'anse stagnante mais pas en cas de déficit en folate ou en vitamine B6. Le dosage de l'homocystéine totale peut se faire de manière automatisée au laboratoire, alors que l'acide méthylmalonique nécessite une technique de séparation par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (1, 11-14, 29).

L'hémolyse avec réticulocytose basse observée chez notre patiente s'explique par l'érythropoïèse inefficace intramédullaire.

La discrète élévation d'activité des enzymes érythrocytaires (G6PD et pyruvate kinase) a été rapportée dans la maladie de Biermer (1).

L'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12 est généralement évoquée par la présence d'une macrocytose. Ce signe est non spécifique puisqu'il existe bien d'autres causes de macrocytose (tableau 2) (2, 13,15-17).

Cette observation nous a permis de rappeler qu'il existe des situations pouvant masquer la macrocytose, compliquant ainsi la démarche diagnostique. C'est le cas de la carence en fer, des hémoglobinopathies à tendance microcytaire et des anémies d'origine inflammatoire, lorsqu'elles sont associées à une carence en fer. On a également décrit, dans la maladie de Biermer, la présence de fragments de globules rouges qui coexistent avec des macrocytes ; lorsque ces fragments sont suffisamment nombreux, le volume globulaire moyen peut apparaître normal. L'examen du frottis sanguin qui fait apparaître des macrocytes associés à ces fragments permet de déjouer ce piège diagnostique (18).

Chez notre patiente, la carence en fer et les causes d'anémies inflammatoires ont pu être exclues par le dosage de la ferritine sérique et de la CRP. Par ailleurs, la coexistence de macrocytes avec des fragments de globules rouges a pu être exclue après examen du frottis de sang. Nous avons diagnostiqué une thalassémie alpha de type α^+ , expliquant l'absence de macrocytes malgré le déficit en vitamine B12. Les dacryocytes, observés sur le frottis sanguin de cette patiente, sont classiquement observés en cas de

myélofibrose mais ils peuvent aussi se rencontrer dans les thalassémies (19).

L'étiologie de cette carence en vitamine B12 a pu être élucidée par le dosage des anticorps anti-FI et par la biopsie gastrique : il s'agit bien d'une maladie de Biermer. La présence d'anticorps anti-FI est très spécifique mais peu sensible au contraire des anticorps anti-cellules gastriques. De façon curieuse ces derniers se sont révélés négatifs dans notre observation. Nous n'avons pas observé non plus la classique « glossite » et cette patiente ne présentait aucun des troubles neurologiques associés à la maladie de Biermer. La gastrine plasmatique est habituellement élevée dans la maladie de Biermer en raison de l'achlorhydrie mais n'a pas été dosée dans ce cas particulier. La sensibilité de cette analyse est élevée mais sa spécificité est faible, en partie du fait que bon nombre de patients prennent des inhibiteurs de la pompe à proton induisant une achlorhydrie iatrogène (20). En cas de doute sur le diagnostic d'anémie de Biermer, il est intéressant de réaliser des biopsies du fundus gastrique qui, habituellement, montrent une gastrite chronique atrophique avec hyperplasie linéaire des cellules ECL (Enterochromaffin-like) stimulées par l'hypergastrinémie. La maladie de Biermer est souvent associée à d'autres affections auto-immunes, notamment l'hypothyroïdie d'Hashimoto, le diabète de type 1 ou le vitiligo qu'il convient de rechercher (21-23).

Le traitement d'un déficit en vitamine B12 repose sur deux objectifs : la substitution thérapeutique (Annexe 1) et le traitement causal (11).

En cas d'anémie de Biermer, le traitement doit être maintenu à vie. En cas de troubles neurologiques secondaires au déficit en cobalamine, l'amélioration est rapide dès le

Tableau 2 Causes de macrocytose

Ce tableau distingue les causes de vraies macrocytoses des situations de « fausses macrocytoses » par mauvaise estimation sur l'automate du laboratoire. Un frottis de sang périphérique examiné au microscope permet de faire la différence.

- **Macrocytose constitutionnelle**
- **Anémies mégaloblastiques (dont les déficits en vitamine B12 et en folate)**
- **Alcoolisme**
- **Maladie hépatique**
- **Médicaments (hydroxyurée et tous les médicaments entraînant un déficit en folate : methotrexate, triamterène, triméthoprim, pyriméthamine, sulfamidés : sulfasalazine et cotrimoxazole, anticonvulsifs)**
- **Hypothyroïdie**
- **Syndromes myélodysplasiques**
- **Dysérythropoïèses congénitales**
- **« Fausses » macrocytoses mesurées par l'automate de laboratoire : réticulocytose, sang vieilli > 3 jours, agglutinats ou rouleaux de globules rouges (myélome multiple ou agglutinines froides)**

début de la substitution, bien que certaines polyneuropathies puissent persister plusieurs mois, ou ne pas récupérer si elles sont présentes de longue date. L'anémie et le volume globulaire moyen se normalisent dans les huit semaines (14). En l'absence de crise réticulocytaire et donc de réponse, il est indispensable de rechercher une autre cause surajoutée d'anémie, comme une carence en fer associée (11). Pour rappel il faut éviter de transfuser un patient porteur d'une anémie carencielle puisqu'elle est curable rapidement par un traitement de substitution et qu'elle est habituellement bien tolérée puisque d'apparition chronique (14).

CONCLUSION

Cette observation rappelle qu'une anémie normocytaire ne permet pas d'exclure le diagnostic de carence en vitamine B12. Les principales causes de volume globulaire moyen normal dans cette situation sont l'association de la carence en vitamine B12 à une anémie microcytaire (carence en fer, hémoglobinopathie à tendance microcytaire) et la coexistence de macrocytes avec des fragments d'érythrocytes. Nous avons également profité de cette observation pour rappeler le diagnostic différentiel des déficits en vitamine B12 et des macrocytoses. Enfin, nous avons pu décrire les protocoles de substitution en vitamine B12 utilisés en clinique de même que le suivi et les bilans complémentaires à réaliser face à une anémie de Biermer.

RÉFÉRENCES

- Hoffman R, Benz EJ, Siberstein LE, et al. *Hematology: Basic principles and practice* 6st edition. Elsevier, 2013.
- Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrison's principles of internal medicine* 17th edition. Mc Graw Hill, 2008.
- Fenneteau O, Lainey E. Valeur diagnostique du myélogramme au cours des pathologies constitutionnelles de l'enfant. *Ann Biol Clin* 2007; 65(5): 483-503.
- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013; 5: 4521-4539.
- Watkins D, Rosenblatt D. Update and new concepts in vitamin responsive disorders of folate transport and metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2011; 35(4): 665-670.
- Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth S. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. McGraw-Hill, 2009.
- Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12 deficient subjects? *JAMA* 1986; 255: 1605-1606.
- Ng J, O'Grandy G, Pettit T, et al. Nitrous Oxide use in first-year students at Auckland University. *Lancet* 2003; 361: 1349-1350.
- Galanello R, Cao A. Alpha-thalassemia. *Genet Med* 2011; 13(2):83-8.
- Vichinsky EP. Clinical manifestations of alpha-thalassemia. *CSH Perspectives in Medicine* 2013; 1; 3(5).
- Rodgers GP, Young N.S. *The Bethesda Handbook of Clinical Hematology*, Third Edition, Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins 2013.
- Stabler SP, Allen RH, Savage DG, et al. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-881.
- Burtis C, Ashwood E, Bruns D, *Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 5th edition. Elsevier 2012.
- Carmel R. How I treat cobalamin deficiency. *Blood* 2008; 112: 2214-2221.
- Aslinia F, Mazza J, Yale S. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4(3): 236-241.
- Galloway M, Hamilton M. Macrocytosis: pitfalls in testing and summary of guidance. *BMJ* 2007; 335: 884-887.
- Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, et al. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. *Blood* 2013; 122(13): 2162-2165.
- Sekhar J, Stabler SP. Life-threatening megaloblastic pancytopenia with normal mean cell volume: case series. *Eur J Intern Med* 2007; 18(7): 548-550.
- Chan CWJ, Liu SYH, Kho CSB, et al. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 163-171.
- Lahner E, Norman GL, Severi C, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2071-2079.
- Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, et al. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1449-1456.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Trois causes sont à rechercher en cas d'anémie mégalo-blastique sans macrocytose.

- Une carence en fer et les causes d'anémies inflammatoires : dosage de la ferritine et de la protéine C-réactive.
- Une hémoglobinopathie à tendance microcytaire : électrophorèse des hémoglobines et recherche génétique de thalassémie α .
- La coexistence de macrocytes avec des schizocytes : frottis de sang.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Three etiologies must be excluded in megaloblastic anemia cases without macrocytosis:

- Iron deficiency and inflammatory anemia by measuring ferritin and C-reactive protein levels;
- Microcytic hemoglobinopathies by using hemoglobin electrophoresis and genetic research of α -thalassemia;
- The coexistence of macrocytes with erythrocytes fragments: blood smear.

22. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host-environment interactions: their impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and on development of new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1878-1882.
23. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia : New Insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15(41): 5121-5128.
24. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 144-150.
25. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006 ; 91 : 1506-1512.
26. Kuzminski AM, Giacco EJD, Allen RH, *et al.* Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998 ; 92: 1191-1198.
27. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, *et al.* Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anaemia: a single center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 3124-3134.
28. Biotti D, Esteban-Mader M, Diot E, *et al.* Clinical reasoning: a young woman with rapid mental deterioration and leukoencephalopathy: a treatable cause. *Neurology* 2014; 83 (21): 182-186.
29. Devalia V, Hamilton M, Molloy A. *British J Haematol* 2014; 166: 496-513.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Département de Biologie clinique, Biologie hématologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Brussels, Belgium
- ⁽²⁾ Département de Médecine interne, Hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Brussels, Belgium

Correspondance

Drs. JOSEPH DEWULF ET ALEXANDRE DERMINE

Cliniques universitaires Saint-Luc
 Département de Biologie Clinique
 avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
 Tel : 0032 27646722
 Fax : 0032 27643703

joseph.dewulf@uclouvain.be et alexandre.dermine@uclouvain.be

ANNEXES

Annexe 1 : Implications pour la pratique: Substitution en vitamine B12

- *Schéma des « Etats-Unis »* (24) : injection intramusculaire avec 1 mg par jour durant 6 jours, puis 1 mg par semaine pendant 4 semaines et enfin 1 mg tous les 2 mois (cyanocobalamine) ou 3 mois (hydroxycobalamine).
- *Alternative « Suédoise »* (25) : voie orale, en l'absence d'urgence thérapeutique (l'urgence concerne principalement l'atteinte neurologique) et en cas de bonne compliance du patient : vitamine B12 per os, 1 à 2 mg par jour à prendre de préférence à jeun. (26-27)

En Belgique il s'agit d'une forme magistrale à préparer à la pharmacie.

Il est primordial de doser les réticulocytes entre 4 et 7 jours après le début du traitement. Cela permet de suivre le pic de réticulocytose qui rend compte de l'efficacité du traitement, et conforte le diagnostic en cas de doute. Ce pic élève d'ailleurs légèrement le VGM.

Annexe 2 : Les α -thalassémies

L'hémoglobine est une molécule tétramérique constituée de 4 chaînes protéiques, les globines. Chacune entoure un groupement prosthétique, l'hème, qui via son atome central de fer permet de lier et transporter l'O₂. La majeure partie de l'hémoglobine chez un adulte normal est constituée de l'assemblage de 2 globines β et de 2 globines α .

Chez un individu normal, les gènes codant pour les globines α se situent sur 2 loci différents du chromosome 16 (gènes $\alpha 2$ et $\alpha 1$) et sont chacun dupliqués. Il y a donc 4 gènes fonctionnels codant pour les globines α .

Les thalassémies α sont des hémoglobinopathies où l'on retrouve un défaut de synthèse des globines α . Il existe 4 types principaux de thalassémies alpha et dans la majorité des cas, elles sont entraînées par des délétions impliquant l'un ou les 2 loci α .

La première situation (« porteur silencieux ») appelée α^{\pm} consiste en une délétion d'un des 4 gènes α . La seconde (« trait thalassémique ») appelée α^0 consiste en une délétion de 2 des 4 gènes α . En cas de délétion de 3 gènes α , on parle de maladie « hémoglobine H » et en l'absence des 4 gènes α , il s'agit du syndrome d'hydrops fœtal avec hémoglobine Bart, pathologie généralement létale in utero ou rapidement après la naissance.

Il existe aussi des thalassémies α « non-délétionelles » (α^{ND}). Celles-ci sont moins fréquentes et occasionnées par diverses mutations dans le cluster des gènes α .

Les situations α^+ et α^0 (appelées aussi « thalassémies mineures ») ne peuvent pas être détectées par l'électrophorèse des hémoglobines classique étant donné l'absence d'hémoglobine anormale, à l'inverse de la maladie hémoglobine H (où on retrouve jusqu'à 30% d'Hb H constituée de tétramères $\beta 4$) et de l'hydrops fœtal avec hémoglobine Bart (où on retrouve une très grande quantité d'Hb Bart constituée de tétramères $\gamma 4$ et d'une faible quantité d'Hb Portland 1: $\zeta 2 \gamma 2$ et Portland 2 : $\zeta 2 \beta 2$).

Les 2 premières formes de thalassémie α sont les plus fréquentes et font partie du diagnostic différentiel des microcytoses. Leur confirmation ne peut se faire que par biologie moléculaire à la recherche de l'anomalie génétique.

Les délétions de 3,7kb et de 4,2kb sont les formes les plus fréquentes de porteur silencieux d'alpha-thalassémie α^+ .



L'endomètre

dans tous ses états

Options thérapeutiques et reproduction

27 et 28 novembre 2015

VENDREDI

27 novembre 2015

8h30	Accueil
8h45	Introduction par le Prof. Ch. Wyns
SESSION	ENDOMÈTRE ET FERTILITÉ Modérateurs : S. Gordts – P. Laurent
9h00	<i>Quels sont les facteurs déterminants de la réceptivité utérine ?</i> S. Gordts (Life, Leuven)
9h30	<i>L'échographie 2D et 3D de la cavité utérine remplace-t-elle l'hystérocopie ?</i> R. Votino (CUSL - UCL)
10h00	Coffee break
SESSION	L'UTÉRUS IMPARFAIT : LA CHIRURGIE ET APRÈS ? Modérateurs : R. Polet – P. Bernard
10h30	CAS OPÉRAIRE (transmission directe)
11h30	<i>Métroplasties (utérus en T après l'ère DES, septum) : quel bénéfice ?</i> M. Nisolle (CHR de la Citadelle, ULg)
12h00	<i>Dilatation-curetage versus résection élective transhystérocopique dans les fausses-couches. Quelle influence sur la grossesse future ?</i> M. Luyckx (CUSL - UCL)
12h30	CAS OPÉRAIRE (transmission directe)
13h30	Lunch
	Modérateurs : E. Marbaix – P. Jadoul
14h30	<i>Les complications de la chirurgie hystérocopique.</i> P. Puttemans (Life, Leuven)
15h00	<i>La prévention des synéchies utérines. Quelle stratégie ?</i> Ph. Koninckx (Prof. Em. KUL, Leuven)
15h30	<i>La thérapie par cellules souches : une solution pour régénérer l'endomètre ?</i> X. Santamaria (IVI Barcelona)
16h30	CAS OPÉRAIRE (transmission directe)

SAMEDI

28 novembre 2015

8h30	Accueil
9h00	SESSION NÉOPLASIE DE L'ENDOMÈTRE ET FERTILITÉ Modérateurs : M. Luyckx – F. Kridelka
9h00	<i>Quand et comment préserver la fertilité dans le cancer de l'endomètre ?</i> J. Squifflet (CUSL – UCL)
9h30	<i>Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre.</i> D. Querleu (Institut Bergonié, Bordeaux & Université McGill, Montreal)
10h30	<i>Indication de la radiothérapie dans le cancer de l'endomètre : quelle évidence ?</i> P. Scalliet (CUSL – UCL)
11h00	Coffee break
SESSION	QUAND L'ENDOMÈTRE FAIT DÉFAUT : QUEL FUTUR ? Modérateurs : C. Fernandez – J. Squifflet
11h30	<i>L'utérus artificiel : une option ?</i> H. Campo (IVI, Valencia)
12h00	<i>Transplantation utérine : state of the art et avenir en Belgique.</i> S. Weyers (UZG, Gent)
12h30	<i>L'espoir fait-il vivre ? Ethique de l'annonce des alternatives.</i> L. Roegiers (CUSL, UCL)
13h00	Discussion

Auditoire Roi Baudouin B
[Etage -3]
Cliniques universitaires Saint-Luc
Av. Hippocrate, 10 / B-1200 Bruxelles

Les frais d'inscription s'élèvent à €100
(lunch du vendredi inclus).
La participation au congrès est gratuite
pour les assistants en formation

INSCRIPTION PRÉALABLE OBLIGATOIRE

➔ INFOS : catherine.dochez@uclouvain.be

L'accréditation a été demandée pour les catégories 3 et 6 (éthique)

SPONSORS

Storz / Stöpler Belgium / Gedeon Richter Benelux / Will Pharma / Mylan / Bayer Healthcare / Erbe / GSK / Kela Pharma / MSD / TEVA / Astra Zeneca / Ferring / Goodlife Pharma
IPRAD / Mithra / Richard Wolf Endoscopie / GE / Ipsen / Merck Serono / Nordic Pharma

MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



CONTACTEZ-NOUS !

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

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

REFERENCES

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

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

COMPLICATION DIGESTIVE MALIGNNE CHEZ UN PATIENT CŒLIAQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

N. Zekhnini^a, Ph. Hainaut^b

Malignant digestive complication in a coeliac patient and literature review

We report the case of a 78-year-old patient with celiac disease, presenting severe iron-deficiency anemia despite good adherence to a gluten-free diet. The patient's recent clinical history, the disease control as confirmed by additional tests, as well as the imaging results were all in favor of a small bowel neoplasia, which turned out to be an adenocarcinoma. The description of the diagnostic approach that we followed in this case proves interesting, as it provided us the opportunity to review and summarize the recent literature data pertaining to malignant digestive complications of coeliac disease. While these complications are uncommon, they are often serious and must always be excluded when facing a difficult clinical situation.

What is already known about the topic?

It is known that celiac disease is an inflammatory bowel disease that is induced by the ingestion of gluten in genetically predisposed patients. Whereas malignant digestive complications are rare, they are often serious.

What does this article bring up for us?

This article provides a synthesis of these malignant complications and highlights their distinctive features, as they mainly manifest themselves as a symptomatic celiac disease in spite of optimal adherence to a gluten-free diet.

KEY WORDS

Celiac disease, coeliac disease, iron-deficiency anemia, malignant complications, adenocarcinoma, lymphoma.

Nous rapportons ici le cas d'un patient de 78 ans, connu cœliaque depuis un an, présentant une anémie ferriprive sévère malgré un régime sans gluten bien suivi. L'histoire clinique récente de ce patient, un contrôle adéquat de la maladie objective par des examens complémentaires et les résultats d'imagerie ont orienté le diagnostic vers une pathologie néoplasique du grêle qui s'est avérée être un adénocarcinome. L'intérêt de la démarche diagnostique suivie permet de synthétiser d'après une revue de la littérature les complications digestives cancéreuses de la maladie cœliaque, peu fréquentes mais graves.

Que savons-nous à ce propos ?

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire intestinale secondaire à l'ingestion de gluten chez les patients génétiquement prédisposés et ses complications digestives malignes sont peu fréquentes mais graves.

Que nous apporte cet article ?

Cet article permet de faire la synthèse de ces complications et d'en rappeler les points importants, à travers la démarche diagnostique poursuivie autour d'un cas de cœliaque symptomatique malgré un régime sans gluten correctement suivi.

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire intestinale secondaire à l'ingestion de gluten et dont une prédisposition génétique (HLA DQ2/DQ8) a été établie. On retrouve deux pics de fréquence, l'un durant l'enfance, l'autre à l'âge adulte, mais les formes à révélation tardive sont en constante augmentation suite aux progrès des méthodes de dépistage. La prévalence de la maladie est estimée à environ 1/100 en Europe et aux États-Unis. Le diagnostic repose essentiellement sur la présence d'une atrophie villositaire de l'intestin grêle proximal et d'anticorps sériques spécifiques (anti-gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium). Plusieurs anomalies biologiques peuvent être engendrées par cette maladie. Citons pour exemples une anémie par carence en fer, en acide folique ou en vitamine B12, un déficit en facteurs vitamine K dépendants, une hypoalbuminémie et une hypocalcémie. Le traitement est l'éviction à vie du gluten de certaines céréales (blé, seigle, orge) (1). Les principales complications de la maladie cœliaque peuvent être de nature nutritionnelle, hématologique, endocrinienne, neurologique, cardiovasculaire, digestive ou encore auto-immune (2). Tout l'intérêt du cas clinique présenté ici réside à la fois dans la démarche diagnostique poursuivie et dans l'opportunité qu'elle offre de rappeler les complications digestives malignes potentielles de la maladie cœliaque, complications peu fréquentes mais redoutables.

CAS CLINIQUE

Un patient de 78 ans a été admis dans le service de médecine interne générale pour une anémie microcytaire avec une hémoglobine à 5,9 g/dL et une ferritine à 9 µg/L. On lui connaissait depuis un an une maladie cœliaque, diagnostiquée sur base d'anticorps anti-gliadine élevés et de biopsies duodénales positives. Quatre mois avant l'admission, le patient avait présenté une anémie microcytaire régénérative ferriprive attribuée au non suivi de son régime sans gluten. Depuis lors, il disait respecter son régime et prenait quotidiennement 695 mg de gluconate de fer (Losferron®).

À l'anamnèse, on retenait une dyspnée en augmentation progressive depuis quelques semaines, sans douleur thoracique, ni toux, ni expectoration. Il n'y avait pas de notion de fièvre ni de perte de poids significative. Aucune extériorisation de sang n'avait été objectivée. Il n'y avait pas de symptôme digestif excepté une tendance à la constipation depuis environ un mois.

Concernant les antécédents médicaux, on notait une hypertension artérielle, une insuffisance rénale chronique, une dépression traitée, l'exérèse d'un polype adénomateux en dysplasie de bas grade du sigmoïde et une diverticulose pancolique à nette prédominance sigmoïdienne. Le patient ne fumait pas mais consommait deux unités d'alcool par jour. En outre, un mois et demi avant cet épisode, le patient avait présenté une subocclusion grêle d'allure mécanique,

située au niveau du pelvis gauche, et qui avait été traitée de façon conservatrice.

Des antécédents chirurgicaux, on retenait dix ans auparavant une plastie mitrale suite à une endocardite mitrale à staphylocoque doré multirésistant ainsi que l'embolisation d'un anévrisme mycotique rupturé de l'artère pancréatico-duodénale inférieure, l'ablation d'un flutter auriculaire douze ans plus tôt et un remplacement valvulaire mitral par une valve biologique huit mois plus tôt.

L'examen clinique mettait en évidence une tension artérielle à 151/70 mm Hg, un léger souffle mitral diastolique et des œdèmes des membres inférieurs. Le reste de l'examen était sans particularité.

La biologie sanguine à l'admission (Tableau 1) objectivait une insuffisance rénale modérée, ainsi qu'une anémie microcytaire hypochrome avec ferritine basse. Le patient a alors reçu une unité de globules rouges le jour de son admission et deux autres unités le lendemain.

Tableau 1 – Biologie sanguine à l'admission

Test	Valeurs	Références
CRP (mg/dL)	0,4	<1,0
Urée (mg/dL)	66	15-50
Créatinine (mg/dL)	1,71	0,60-1,30
GFR (mL/min/1,73m ²)	39	> 60
Hb (g/dL)	5,9	13,0-18,0
HCT (%)	19	38-54
MCV	77,3	85,0-95,0
CCMH (g/dL)	30,4	32,0-36,0
Ferritine (µg/L)	9	10-270
Acide folique sérique (ng/mL)	11,5	> 4,0
Vit. B12 sérique (pg/mL)	188	180-914

Face à cette anémie microcytaire ferriprive, il convenait d'exclure, en première intention, une perte sanguine occulte a priori d'origine digestive ainsi qu'une malabsorption.

Afin de s'assurer de l'adhésion du patient au régime pauvre en gluten, les anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase ont été dosés (Tableau 2). L'effondrement des valeurs des anticorps anti-gliadine par rapport aux valeurs trouvées au moment du diagnostic de cœliaque était témoin d'un régime correctement suivi (nous ne disposions malheureusement pas de la valeur initiale des anticorps anti-transglutaminase). À noter également que les taux normaux d'acide folique et de vitamine B12 sériques lors de l'admission étaient en faveur d'une absorption correcte et d'un contrôle adéquat de la maladie (Tableau 1). En outre, un test d'absorption du fer a permis d'exclure une malabsorption

Tableau 2 – Dosage des anticorps anti-gliadine et anti-transglutaminase

Test	Valeurs actuelles	Valeurs lors du diagnostic de cœliaquie	Références
Gliadine IgA (U/mL)	24	> 142	Positif si > 10
Transglutaminase IgA (U/mL)	57	/	Positif si > 10
Gliadine IgG (U/mL)	5,4	42	Négatif si < 7

du fer : le fer sérique à jeun était à 18 µg/dL et, deux heures après la prise d'un comprimé de 695 mg de gluconate de fer (Losferron®), à 226 µg/dL.

Pour exclure un saignement occulte œsophagien ou gastrique, une gastroscopie a été réalisée et s'est avérée normale. Les prélèvements de biopsies duodénales effectuées à cette occasion montraient une persistance de quelques remaniements inflammatoires de la muqueuse duodénale sans atrophie villositaire.

Rappelons l'épisode de subocclusion grêle, résolu spontanément, un mois et demi plus tôt. Les résultats radiologiques des imageries réalisées lors de cet événement confirmaient un syndrome subocclusif grêle au niveau du pelvis gauche avec une image proche de celle d'une invagination intestinale sur le scanner abdominal (Fig. 1a et Fig. 1b).

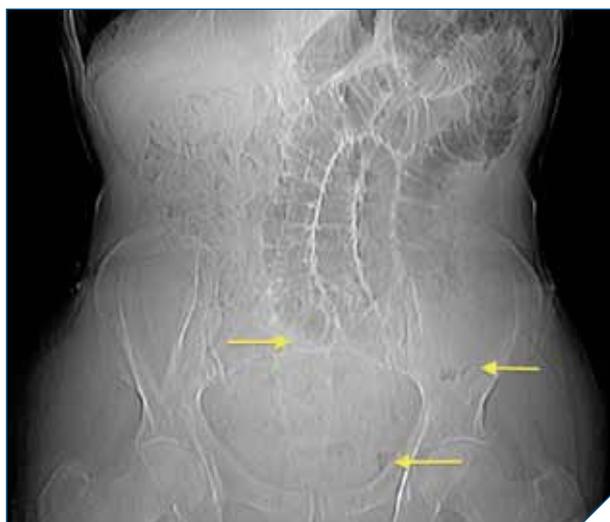


Figure 1a. Abdomen à blanc lors de la subocclusion grêle un mois et demi plus tôt : dilatation du grêle avec niveaux hydroaériques (flèches) prédominant en périombilical et au niveau de l'hypocondre gauche.

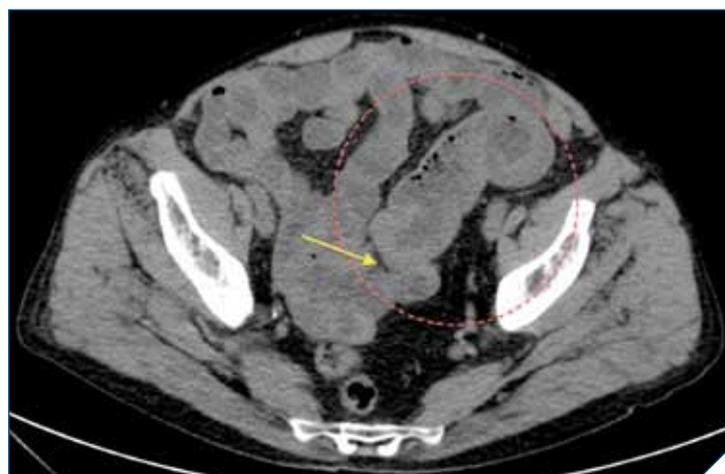


Figure 1b. Scanner abdominal lors de la subocclusion grêle un mois et demi plus tôt : on note une dilatation de l'iléon moyen (cercle en pointillés) dont le niveau de transition est situé dans la région pelvienne gauche, avec une stercoralisation du contenu de l'anse grêle situé juste avant le site subocclusif (ce dernier étant mis en évidence par une flèche). On observe également une minime infiltration du mésentère de cette anse.

Ces images récentes ont alors motivé le choix d'une exploration plus approfondie de l'intestin grêle par un entéros-canner. L'objectif de cet examen est de distendre l'ensemble de l'intestin grêle de façon homogène et suffisante à l'aide d'une sonde naso-jéjunale et d'un entéroclyseur permettant l'administration d'un agent opacifiant neutre. Vu l'insuffisance rénale chronique du patient, une perfusion de 500 cc de sérum physiologique avant et après l'examen radiologique a été effectuée.

Le scanner à blanc montrait des niveaux hydroaériques, en faveur d'un caractère subocclusif, ainsi qu'une image suspecte en fosse iliaque gauche (Fig. 2a). L'entéros-canner mettait en évidence la présence d'un épaississement pariétal circonférentiel de l'iléon moyen d'une épaisseur de 10 mm sur une longueur de 3-4 cm, au niveau du site transitionnel de la subocclusion récente (Fig. 2b). À noter qu'on n'objectivait pas d'adénopathie ni d'ascite ni de lésion osseuse focale suspecte.

Étant donné le contexte et vu l'ensemble des examens complémentaires réalisés, un lymphome ou un adénocarcinome compliquant la maladie cœliaque étaient suspectés.

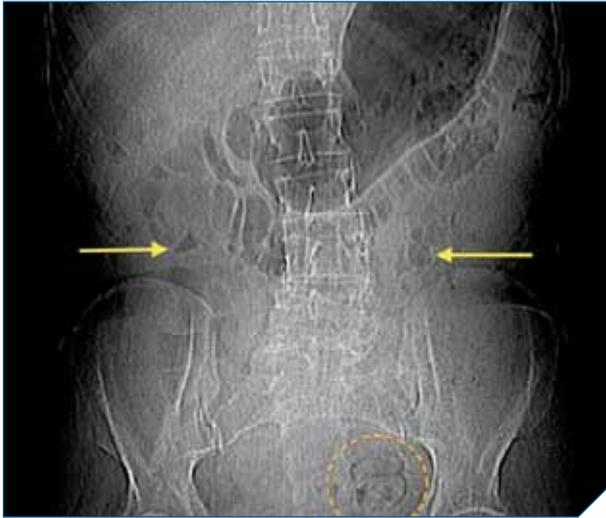


Figure 2a. Scanner à blanc lors de l'épisode actuel d'anémie : présence de niveaux hydroaériques (flèches) et image suspecte en fosse iliaque gauche (cercle en pointillés).

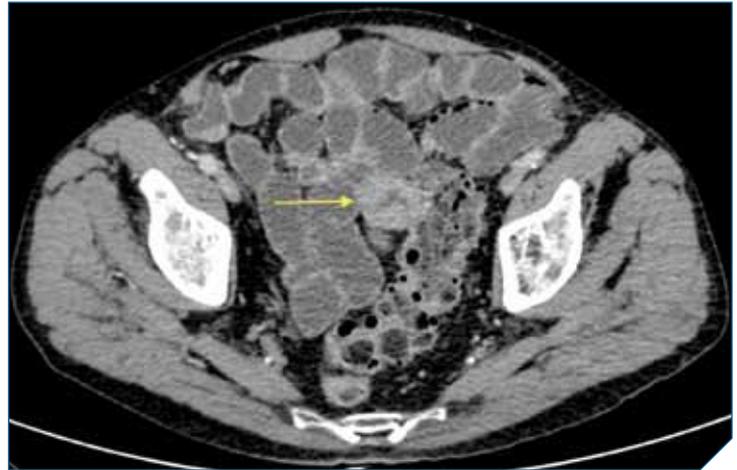


Figure 2b. Entéroscanner lors de l'épisode actuel d'anémie : épaississement pariétal circonférentiel de l'iléon moyen au niveau du pelvis gauche (flèche). Le rehaussement est faible, homogène et prédominant en phase portale.

La masse au niveau de l'iléon moyen pouvait expliquer l'épisode récent de subocclusion comme ayant été le point de départ d'un probable processus d'invagination incomplètement occlusif.

Se posait alors la question d'une éventuelle biopsie avant d'envisager un geste chirurgical. Il fallait d'abord avoir à l'esprit que l'accès à l'iléon moyen par colonoscopie se serait avéré difficile, d'autant plus qu'il aurait pu y avoir des adhérences locales des anses grêles à la lésion tumorale. De plus, le patient était symptomatique étant donné les caractères hémorragique et sténosant de la lésion. C'est pourquoi la stratégie thérapeutique adoptée a été de proposer au patient une seule intervention au cours de laquelle seraient réalisés un examen extemporané ainsi qu'une chirurgie d'exérèse de la tumeur en effectuant une résection segmentaire grêle et un curage ganglionnaire localisé. Le patient a bien entendu été encouragé à poursuivre son régime sans gluten.

Dans le cadre du bilan initial, un PET-CT (FDG-18) a été réalisé et montrait une lésion iléale isolée, métaboliquement très active en fosse iliaque gauche, sans autre lésion ou adénopathie hypermétabolique suspecte (Fig. 3). Le dosage du CEA est revenu normal.

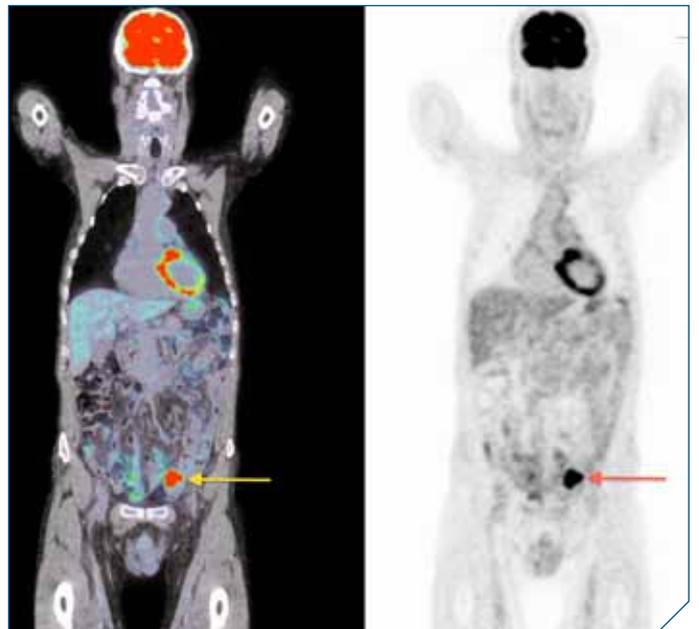


Figure 3. PET-scan lors de l'épisode actuel d'anémie : présence d'une lésion iléale isolée hypermétabolique en fosse iliaque gauche (flèches).

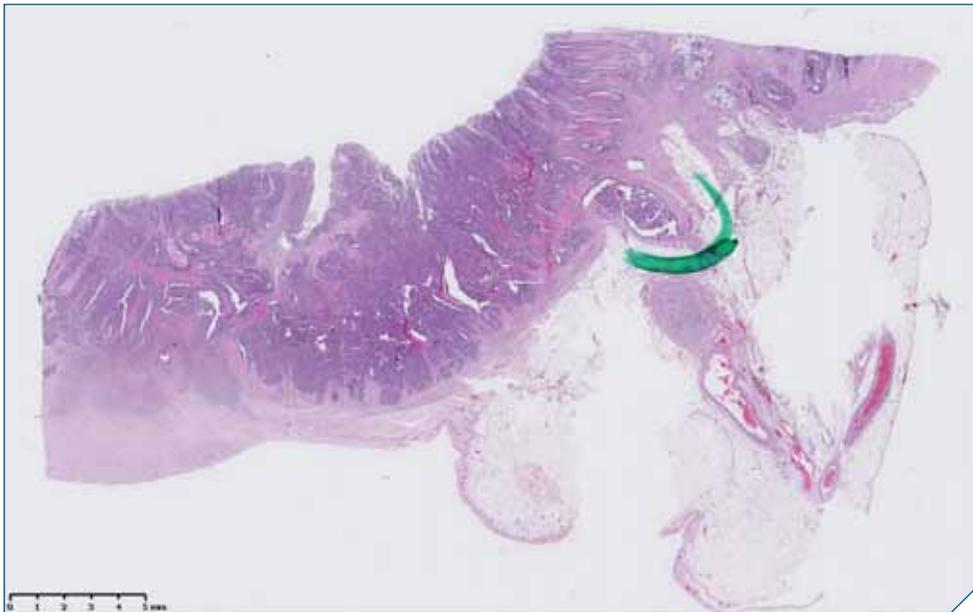


Figure 4a. Illustration de la lésion tumorale intestinale à faible grossissement : adénocarcinome moyennement différencié atteignant la séreuse. (Photo : Professeur A. Jouret-Mourin)

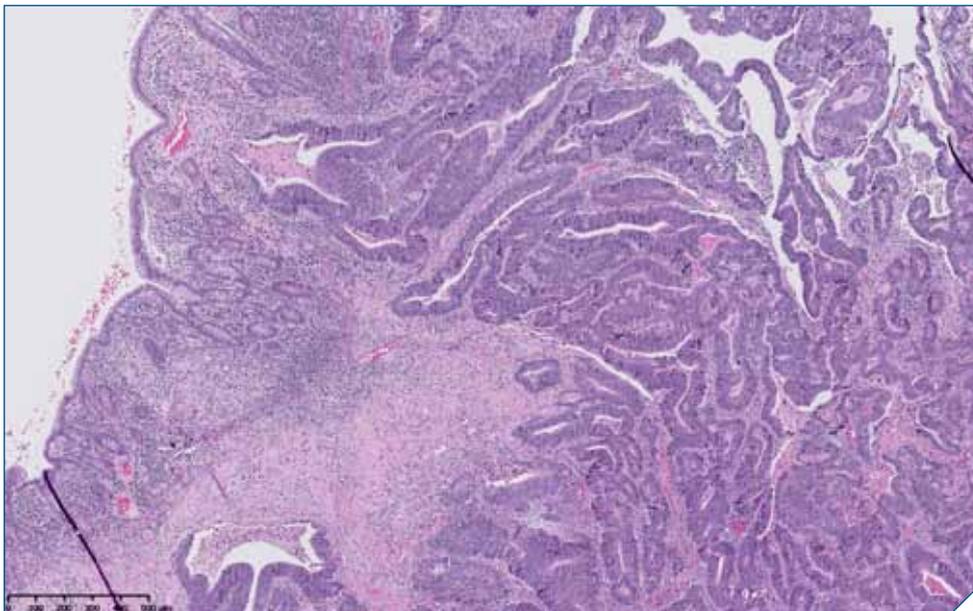


Figure 4b. Illustration de la lésion tumorale intestinale à moyen grossissement : adénocarcinome moyennement différencié avec persistance d'une atrophie villositaire, d'une hyperplasie des cryptes et d'un infiltrat lymphocytaire intra-épithélial. (Photo : Professeur A. Jouret-Mourin)

Il n'y a pas eu de carcinose objectivée lors de l'intervention chirurgicale. Les résultats de l'examen anatomopathologique décrivaient une lésion, dont les marges de résection se situaient en zones saines (R0), montrant l'aspect d'un adénocarcinome moyennement différencié qui atteignait la séreuse (Fig. 4a et Fig. 4b). Aucun des quatre ganglions réséqués n'était envahi. Le stade tumoral retenu était pT3N0M0 avec la présence de perméations lymphatiques. Après concertation oncologique multidisciplinaire, un suivi oncologique simple sans chimiothérapie a été proposé.

DISCUSSION

L'histoire clinique de ce patient de 78 ans, diagnostiqué cœliaque depuis un an, a donc révélé récemment une anémie microcytaire ferriprive sévère malgré un régime sans gluten bien suivi. La mise au point a mis en évidence une lésion tumorale iléale sténosante et hémorragique. L'étude anatomopathologique de cette lésion a démontré un adénocarcinome du grêle.

Ce cas clinique amène à revoir la littérature scientifique au sujet des complications digestives malignes de la maladie cœliaque. En effet, les personnes atteintes de maladie cœliaque présentent un risque global plus élevé d'affections malignes, consistant essentiellement en des cancers digestifs et des lymphomes, responsable d'une mortalité doublée par rapport à la population non atteinte (2-4). Ce risque global d'affections malignes n'est pas augmenté si la maladie a été diagnostiquée dans l'enfance avec initiation précoce d'un régime sans gluten, ni, du moins pendant les 20 ans qui suivent le dosage des anticorps, chez les cœliaques asymptomatiques ne suivant pas de régime sans gluten. Chez le patient adulte cœliaque et symptomatique, ce risque de cancer est diminué de façon significative par un régime sans gluten bien suivi et prolongé au moins 5 ans (2,4,5).

Parmi les cancers digestifs possiblement induits par la maladie cœliaque, on note le carcinome de l'œsophage (*standardized incidence ratio* (SIR) 2,3), le carcinome de l'oropharynx (SIR 4,2), l'adénocarcinome du grêle (SIR 10), le cancer du côlon (SIR 1,5), le carcinome hépatocellulaire (SIR 2,7) et l'adénocarcinome du pancréas (2,5). Sur base des données cliniques et radiologiques de notre cas, le diagnostic possible retenu parmi les différents cancers digestifs cités ci-dessus est l'adénocarcinome du grêle. Son développement peut s'expliquer, dans un contexte de cœliaque, par l'infiltrat lymphocytaire pouvant être à l'origine de perturbations immunologiques et de modifications prémalignes au niveau des cellules épithéliales (6). L'adénocarcinome du grêle a été observé chez 8% des malades cœliaques, son risque relatif est estimé à 10 et la survie à 5 ans en cas de survenue de cette affection maligne varie de 14% à 33% selon le stade tumoral (6). Cette tumeur peut se présenter radiologiquement par une lésion annulaire, une ulcération, un épaississement de la paroi intestinale ou encore une masse (7). À l'entéroscanner, l'adénocarcinome se rehausse de façon peu intense et est souvent

sténosant (8). Le traitement de l'adénocarcinome du grêle consiste en une exérèse chirurgicale complète suivie de chimiothérapie en fonction de l'extension, mais à ce jour il n'y a pas de chimiothérapie adjuvante standard définie (6).

Concernant les lymphomes, le risque relatif en cas de cœliaque est augmenté de 3 à 80 selon les études (2). Ceci peut être expliqué par le processus inflammatoire local secondaire à l'ingestion de gluten et par la stimulation antigénique des lymphocytes B et T de façon persistante qui promeuvent le développement d'un lymphome à cet endroit (9). À noter que dans un cas sur deux, le lymphome est révélateur d'une maladie cœliaque silencieuse et se manifeste par une complication chirurgicale telle une hémorragie, une perforation ou une occlusion intestinale (1). À l'imagerie, le lymphome peut être responsable d'une lumière intestinale étroite, d'une paroi intestinale épaissie, de la présence de nodules, d'une masse intraluminaire, d'une ulcération, de lymphadénopathies ou encore d'une atteinte de l'omentum (7). Le lymphome se rehausse très peu à l'entéroscanner (8). On distingue trois types de lymphomes : le lymphome B non hodgkinien, la sprue réfractaire et le lymphome T intestinal EATL (*Enteropathy-Associated T cell Lymphoma*). Le lymphome B non hodgkinien peut se localiser au niveau intestinal et une forte participation génétique a été suggérée pour expliquer son développement (2). Chez les patients atteints de maladie cœliaque, le risque relatif a été ramené à 6 d'après les dernières études (1). Le traitement repose sur la chimiothérapie associée à l'immunothérapie (10). La sprue réfractaire, quant à elle, est définie par l'absence d'amélioration clinique et par la persistance de l'atrophie villositaire après un an de régime sans gluten bien suivi, et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Elle est observée dans 1 à 5% des maladies cœliaques de l'adulte et présente deux types distincts. Le type I est caractérisé par des lymphocytes intraépithéliaux normaux, un risque faible d'évoluer vers un lymphome invasif et un taux de survie de 93% à 5 ans. Le type II, souvent associé à une jéjuno-iléite ulcérée, présente des lymphocytes intraépithéliaux anormaux, résultat d'une prolifération monoclonale constituant un véritable lymphome cryptique, montre une survie à 5 ans de 44% et se traite par corticoïdes, immunosuppresseurs et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (2). La sprue réfractaire de type II évolue vers un lymphome T invasif dans environ 50% des cas (1). Au sujet du lymphome T intestinal, son risque individuel est de 1 pour 1 000, son incidence annuelle est de 1 pour 10 000, il est plus fréquent chez l'homme et aux alentours des 60 ans et il est généralement multifocal (2). La survie à 30 mois des personnes atteintes du lymphome T intestinal est inférieure à 20%, principalement à cause de la chimiorésistance de la maladie (1,2). Le traitement repose sur la chirurgie électorale, la chimiothérapie et la transplantation de cellules hématopoïétiques autologues (10,11).

Le régime sans gluten suivi à vie protège de la survenue de la plupart des complications de la maladie cœliaque, corrige la surmortalité qui y est associée, normalise la

maladie sur les plans clinique, biologique et histologique et maintient cet état (2,4,5,12).

Actuellement, l'entéroscanner est la meilleure méthode radiologique pour l'exploration de l'intestin grêle étant donné qu'il est très performant dans l'examen des pathologies transmuraux et extramurales, en particulier tumorales (8). En effet, la sensibilité de cet examen dans le diagnostic d'une tumeur de l'intestin grêle est de 85-95%, et sa spécificité est de 90-96% (6). Dans le cas clinique présent, l'aspect radiologique à l'entéroscanner de la lésion iléale peut a priori être compatible avec un adénocarcinome ou un lymphome selon les données de la littérature reprises ci-dessus. Néanmoins, connaissant le diagnostic formel d'adénocarcinome du grêle objectivé à l'analyse anatomopathologique, nous retrouvons les caractéristiques radiologiques décrites par Buckley *et al.* (7) et Kermarrec *et al.* (8) concernant ce type de cancer : lésion annulaire, épaississement de la paroi intestinale et rehaussement peu intense à l'entéroscanner avec un caractère sténosant.

Cet adénocarcinome est caractérisé pT3N0M0 (stade 2A (6)). Le traitement approprié ici est la résection chirurgicale complète (R0) accompagnée d'un curage ganglionnaire local, sans chimiothérapie adjuvante étant donné le caractère non extensif de la tumeur (6), attitude thérapeutique adoptée ici. Connaissant à présent le stade tumoral précis (stade 2A), nous pouvons estimer la survie globale du patient à 5 ans entre 39% et 55% selon Aparicio *et al.* (6).

CONCLUSION

L'histoire clinique de ce patient met en exergue l'importance d'intégrer les symptômes cliniques du patient concomitants à sa prise en charge mais également ses

antécédents de façon à aiguiller la démarche diagnostique et les examens complémentaires. Le tableau 3 résume la démarche diagnostique appliquée dans cette situation clinique particulière. Dans le cas présent, nous retenons également que devant toute suspicion de pathologie se situant au niveau de l'intestin grêle, l'entéroscanner est la technique de choix pour son exploration. De plus, ce cas rappelle la gravité des complications malignes de la maladie cœliaque, certes rares, qu'il s'agit d'exclure devant toute cœliaque traitée par un régime approprié.

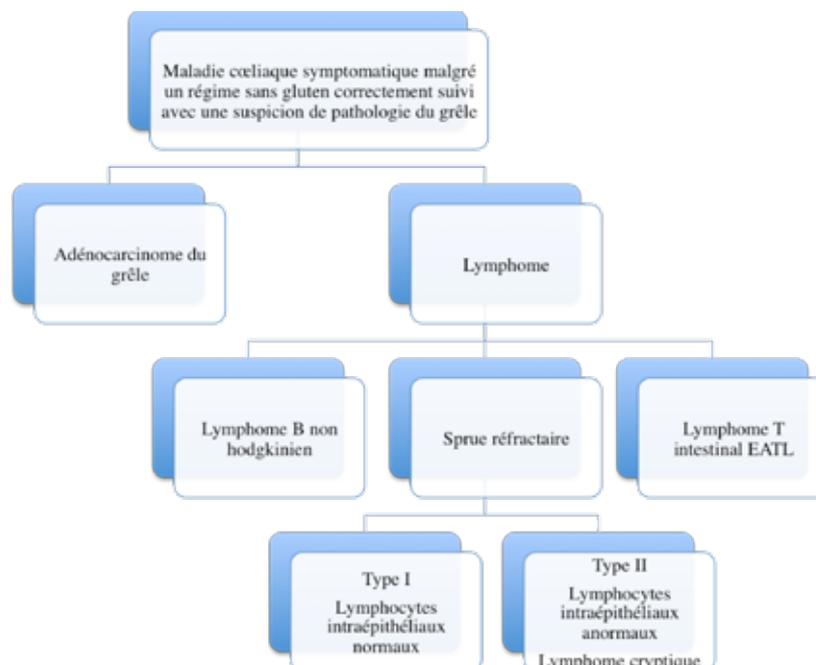
RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Face à un patient cœliaque symptomatique malgré un régime sans gluten correctement suivi, il convient d'exclure les différentes complications malignes possibles de la maladie cœliaque, principalement les cancers digestifs et les lymphomes. Plus précisément concernant les complications digestives malignes de la maladie cœliaque impliquant l'intestin grêle, on se souviendra qu'elles sont essentiellement l'adénocarcinome et le lymphome pour lequel on distingue le lymphome B non hodgkinien, la sprue réfractaire et le lymphome T intestinal.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Facing a symptomatic coeliac patient despite a gluten-free diet correctly followed, malignant complications of coeliac disease must be ruled out, mainly digestive cancers and lymphomas. Moreover, we will have in mind that the complications involving the small intestine are primarily adenocarcinoma and lymphoma (B-cell non-Hodgkin's lymphoma, refractory sprue and intestinal T-cell lymphoma).

Tableau 3 – Organigramme diagnostique récapitulatif appliqué au cas clinique présent



RÉFÉRENCES

1. Malamut G, Cellier C. Manifestations de la maladie cœliaque de l'adulte. *Pathologie Biologie (Paris)* 2013 ; 61(3):e47-51.
2. Cosnes J, Nion-Larmurier I. Les complications de la maladie cœliaque. *Pathologie Biologie (Paris)* 2013 ; 61(2):e21-6.
3. Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* 2007 ; 25;357(17):1731-43.
4. Leffler D, Kelly CP. The cost of a loaf of bread in symptomless celiac disease. *Gastroenterol* 2014 ; 147:557-559.
5. Loftus CG, Loftus EV. Cancer risk in celiac disease. *Gastroenterol* 2002 ; 123:1726-1735.
6. Aparicio T, Zaanen A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, et al. Small bowel adenocarcinoma : Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Digest Liv Dis* 2014 ; 46(2):97-104.
7. Buckley O, Brien JO, Ward E, Doody O, Govender P, Torreggiani WC. The imaging of cœliac disease and its complications. *Eur J Radiol* 2008 ; 65(3):483-90.
8. Kermarrec E, Barbary C, Corby S, Béot S, Laurent V, Regent D. L'entérocanner : revue iconographique. *Eur J Radiol* 2007 ; 88(2):235-50.
9. Baecklund E, Smedby KE, Sutton LA, Askling J, Rosenquist R. Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders – What are the driving forces? *Semin Canc Biol* 2014 ; 24:61-70.
10. Freedman AS. Management of gastrointestinal lymphomas. *UpToDate*® 2014.
11. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, Meresse B, Callens C, Macintyre E, et al. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease : A large retrospective study. *Digest Liv Dis* 2013 ; 45(5):377-84.
12. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterol* 2014 ; 147:610-617.

AFFILIATIONS

- (a) Candidate médecin généraliste en master complémentaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.
- (b) Service de Médecine Interne Générale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Correspondance

Dr. NORA ZEKHNINI
Avenue de Mars, 22/8
1200 Bruxelles
Belgique
nora.zekhnini@gmail.com

XIX^e SYMPOSIUM du CENTRE DE PATHOLOGIE SEXUELLE MASCULINE (CPSM)

**Samedi 17 octobre 2015
de 9h00 à 14h00**

Auditoire Central P. Lacroix
Faculté de Médecine de l'UCL
Avenue Mounier, 51
1200 BRUXELLES

LES SÉQUELLES PHYSIQUES ET FONCTIONNELLES DES ABUS SEXUELS



En tant que soignants, les abus sexuels et leurs séquelles physiques, psychologiques et fonctionnelles nous interpellent car les patient(e)s nous confient parfois le souvenir d'un traumatisme tenu secret pendant des (dizaines d') années, à l'occasion d'une consultation ou d'un examen « invasif » de la sphère génito-urinaire ou ano-rectale ...

Comment définir l'abus sexuel ? Que faire quand le traumatisme resurgit soudain, alors qu'il remonte à des dizaines d'années ? Quelles sont les structures et filières de prise en charge qui peuvent prendre le relais des non-spécialistes que nous sommes dans ce domaine ?

Le symposium se décline en 3 volets : une conférence « Etat de la question » par le Pr Collart, suivie de quelques témoignages de médecins et infirmières. Ensuite quelques pistes de prise en charge seront abordées. Il est bien entendu impossible de broser un tableau complet de cette problématique - ô combien complexe - en une matinée.

Notre objectif est de conscientiser le corps médical au signal que nous donnent ces patients qui, soudain, à l'occasion d'un examen, se remémorent l'agression dont ils ont été victimes dans le passé.

Nous avons réuni un panel d'experts de divers horizons qui, tour à tour, nous détailleront leur point de vue sur la problématique des patients abusés sexuellement. Nous espérons une discussion interactive - qui devrait aboutir à la sélection de quelques « Take home messages ».

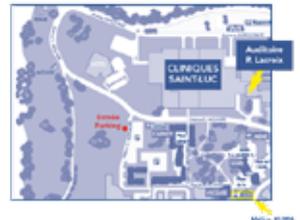
Prof. R.J. Opsomer - Urologue
Coordonnateur du CPSM

Renseignements généraux

Lieu

Auditoire Central P. Lacroix - Faculté de Médecine de l'UCL
Avenue Emmanuel Mounier, 51
1200 Bruxelles (Woluwe Saint-Lambert)

En collaboration avec



Accréditation demandée

Informations

Pr R.J. Opsomer - Coordonnateur du CPSM - Cliniques universitaires Saint-Luc
Fax : 02-764 89 20 - E-Mail : r.j.opsomer@uclouvain.be

9h00 INTRODUCTION DE LA MATINÉE

REINIER OPSOMER
Coordonnateur du CPSM

9h15 1^{ère} PARTIE : DIAGNOSTICS

MODÉRATEURS :

CHRISTINE DEBOIS (psychologue-sexologue - ULg)
THIERRY ROUMEGUÈRE (urologue - ULB)

CONFÉRENCE - ETAT DE LA QUESTION :

Les abus sexuels : définitions et diagnostic
PIERRE COLLART (Docteur en psychologie - UCL et
Hôpital Van Gogh - CHU de Charleroi)

9h45 Les antécédents d'abus sexuels : Aspects médicaux

*Le secret dévoilé à l'occasion d'une consultation
ou d'un examen diagnostique...*

- **Le point de vue de la gynécologue**
NATHALIE MICHAUX
(UCL - Mont-Godinne)
- **Le point de vue des infirmières d'urologie**
FABIENNE THUYSBAERT, ANNE-FRANÇOISE MEURISSE,
SYLVIANE VAN DER DOES
(Labo d'urodynamique - Cliniques St-Luc - Bruxelles)
- **Le point de vue de la gastro-entérologue**
MARIE-ARMELLE DENIS
(UCL - Bruxelles)
- **Le point de vue de la médecin généraliste**
ANNE-FRANÇOISE GENNOTTE
(ULB - CHU St Pierre et SOS Inceste Belgique /
CSM EXIL à Bruxelles)

11h30 2^{ème} PARTIE : LES PRISES EN CHARGE

MODÉRATEURS :

ALEXANDRA HUBIN (sexologue - UCL-LLN)
JACQUES MARQUET (sociologue - UCL-LLN)

— **Accueil et orientation des patient(e)s victimes d'abus sexuels au sein de l'asbl SOS Inceste - Belgique**
LILY BRUYÈRE (coordinatrice et éducatrice spécialisée)
SOUAD TAÏEB (psychothérapeute analytique)

— **Les groupes de parole pour femmes victimes d'abus sexuels**
JACQUES ROISIN
(psychologue - psychanalyste - UCL-LLN)

— **Hypnose et Thérapie brève du Trauma**
AMÉLIE SIMON
(psychologue clinicienne - UCL-LLN)

— **La prise en charge kinésithérapique des patient(e)s victimes d'abus sexuels**
MÉLODIE HERMANT
(kinésithérapeute - Luxembourg)

— **Le parcours judiciaire de la victime d'abus sexuels en Belgique**
ASTRID BEDORET
(avocat au Barreau de Bruxelles)

En guise de synthèse
De la survie à la vie...
CHRISTINE DEBOIS
(psychologue-sexologue - ULg)

Take home messages
REINIER OPSOMER ET ALEXANDRA HUBIN

14h00 BUFFET

11h00 PAUSE-CAFÉ

Directives aux auteurs

Français

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

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

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
 1. Que savons-nous à ce propos ?
 2. Que nous apporte cet article ?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.

Les **photos** devront être enregistrées *sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI*, et envoyées par e-mail.

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

Les **références bibliographiques (maximum 30)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

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

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

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

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

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

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

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

Directives aux auteurs

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



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

The text is to be typed in **1.5** line spacing, paginated and submitted by email.

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

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

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

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

Bibliographical references (maximum 30) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

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

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

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief
of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

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

UNI DIAMICRON® 60mg



un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DE NOMINATION DU MÉDICAMENT: UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces: «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** La dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité d'UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg:** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières:** Sujets âgés: UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Patients insuffisants rénaux:** chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse): il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfamides; - diabète de type 1; - diabète de type 1; - pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; - insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; - traitement par le miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE*:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiant, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez ces patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS*:** **risque d'hypoglycémie - contre-indiqué:** miconazole; **déconseillés:** phénylbutazone, alcool; **précaution d'emploi:** autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hyperglycémie - déconseillé:** danazol; **précaution d'emploi:** chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. **Majoration de l'effet anticoagulant** (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE*:** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT*:** contre-indiqué. **FÉCONDITÉ* APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES*:** les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés. L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réflexes, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** -Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: -Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). -Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. -Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. -Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. -Effet de classe: comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **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*:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES*:** UNI DIAMICRON 60mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précède d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. **Préparations***: boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 17, 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 05/2015. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 05/2015 *Pour une information complète se référer au RCP

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

4.1 Indications thérapeutiques Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble d'anxiété sociale. Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration** **Episodes dépressifs majeurs** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. **Trouble d'Anxiété généralisée** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble d'Anxiété sociale** La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés** Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par ex. : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans** La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique** D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale** Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/min/1,73 m², la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GRF < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage** observés à l'arrêt de la venlafaxine L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. **Voie orale.** Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés

Vous pensez
EFE XOR-EXEL® ?



SIMPLE!

Pour votre **profil***,
prescrivez
EFE XOR-EXEL®

PARMI LES MOINS CHERS
à partir de mai 2015

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



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

par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 Effets indésirables** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hyperhidration (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique** **Fréquence indéterminée:** Thrombocytopenie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie régénérative, neutropénie, pancytopenie **Affections du système immunitaire** **Fréquence indéterminée:** Réaction anaphylactique **Affections Endocriniennes** **Fréquence indéterminée:** Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) **Troubles du métabolisme et de la nutrition** **Fréquent:** Perte d'appétit **Fréquence indéterminée:** Hyponatrémie **Affections psychiatriques** **Fréquent:** Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux **Peu fréquent:** Hallucinations, déréalisation, agitation, Trouble de l'orgasme (femmes), Apathie, Hypomanie, Bruxisme **Rare:** Manie **Fréquence indéterminée:** Idées et comportements suicidaires*, Délire, agressivité* **Affections du système nerveux** **Très fréquent:** Sensations vertigineuses, Céphalées*** **Fréquent:** Sédation, Tremblements, Paresthésies, Hypertonie **Peu fréquent:** Akathisie/Agitation, psychomotrice, Syncope, Myoclonies, **Troubles de la coordination et de l'équilibre** **Rare:** dysgueisie **Fréquence indéterminée:** Convulsions **Syndromes Neuroleptique Malin (SNM), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidales** incluant dystonie et dyskésie, Dyskinésie tardive **Affections oculaires** **Troubles visuels,** incluant vision troubles, Mydriase, **Troubles de l'accommodation** **Fréquence indéterminée:** Glaucome à angle fermé **Affections de l'oreille et du labyrinthe** **Fréquent:** Tinnitus **Fréquence indéterminée:** Vertiges **Affections cardiaques** Palpitations Tachycardie Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes) **Affections vasculaires** **Fréquent:** Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur) **Peu fréquent:** Hypotension orthostatique **Fréquence indéterminée:** Hypotension, Hémorragie (saignement muqueux) **Affections respiratoires, thoraciques et médastinales** **Fréquent:** Bâillements **Peu fréquent:** Dyspnée **Fréquence indéterminée:** Eosinophilie pulmonaire **Affections gastro-intestinales** **Très fréquent:** Nausées, sécheresse buccale **Fréquent:** Vomissements, Diarrhée, Constipation **Peu fréquent:** Hémorragie gastro-intestinale **Fréquence indéterminée:** Pancréatite **Affections hépatobiliaires** **Fréquence indéterminée:** Hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** **Très fréquent:** Hyperhidration (incluant sueurs nocturnes) **Peu fréquent:** Angio-œdème, Réaction de photosensibilité, Erythème, Eruption, Alopecie **Fréquence indéterminée:** Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire **Affections musculosquelettiques et systémiques** **Fréquence indéterminée:** Rhabdomyolyse **Affections du rein et des voies urinaires** **Fréquent:** Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie **Peu fréquent:** Rétention urinaire **Rare:** Incontinence urinaire **Affections des organes de reproduction et du sein** **Fréquent:** Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** **Fréquent:** Asthénie, fatigue, frissons **Investigations** **Fréquent:** Augmentation de la cholestérolémie **Peu fréquent:** Prise de poids, perte de poids **Fréquence indéterminée:** Allongement du QT à l'électrocardiogramme, Allongement du temps de saignement, Augmentation de la prolactinémie *Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). *** Dans les essais cliniques pools, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine contre le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Patients pédiatriques** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des essais contrôlés contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hospitalité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337, Eflexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524, Eflexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196533, Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003, Eflexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012, Eflexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION DATE de première autorisation :** Eflexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002, Eflexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 **Date du dernier renouvellement :** 20/10/2009 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014. Sur prescription médicale.



essentials
we do more than just copy

Original et parmi les "Moins Chers"*