

MAI 2017

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



**Louvain
médical**

CONGRÈS UCL DE MÉDECINE GÉNÉRALE

DIABÉTOLOGIE

Empagliflozine (Jardiance[®]) : actualités en 2017

AINS COX-2 SÉLECTIFS

Actualités

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

Diagnostic et traitement

Pradaxa[®]

dabigatran etexilaat



Praxbind[®]

idarucizumab



Boehringer
Ingelheim

COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,
G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

L'accès Internet est gratuit pour les macs de 1^{re} et 2^e année

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. Jamar, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

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

MAI - 2017

CONGRÈS UCL DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Cancer du sein

Hérédité du cancer du sein : place du médecin généraliste ?

Anne De Leener 267

Thérapies médicales actualisées du cancer du sein

François Duhoux 273

L'épaule

Examen clinique de l'épaule

Henri Nielens 277

Burn out

Le surdiagnostic du burn out

Alain Luts 281

Microbiote

Des bactéries pour traiter le diabète de type 2 ?

Patrice Cani 287

DIABÉTOLOGIE

EMPA-REG Outcome - Etat des lieux

Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ? Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME

Martin Buysschaert 293

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

AINS COX-2 sélectifs

Bénéfices, risques et indications des anti-inflammatoires COX-2 sélectifs revisités : focus sur le Célécoxib

Cédric Hermans 302

MÉDECINE INTERNE

L'hypercholestérolémie familiale - Mise à jour

L'hypercholestérolémie familiale : quelques « tips » pour en faciliter son diagnostic et son traitement

Olivier S. Descamps 310

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

Forxiga®	Prix public TVA incluse
Forxiga® 10 mg 28 compr.	45,76 €
Forxiga® 10 mg 98 compr.	141,51 €



forxiga®
(dapagliflozine)

UNE NOUVELLE FAÇON DE
CONTRÔLER L'HYPERGLYCÉMIE
AVEC DES BÉNÉFICES ADDITIONNELS*, 1-5



Bénéfices additionnels*



NS-Approval ID 1.008.840, Rev. date 09/2016

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés; Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Forxiga 5 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notable: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notable: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec «5» gravé sur une face et «1427» gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec «10» gravé sur une face et «1428» gravé sur l'autre face. 4. DONNÉES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques: Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en Monothérapie: Lorsqu'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. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). 4.2. Posologie et mode d'administration: Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). Populations particulières: Insuffisance rénale. L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité: Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun n'est révélé dosépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100), rare (> 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo*. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{1a,b}; Infection des voies urinaires^{1a,d}; Peu fréquent: Infection fongique. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline); Peu fréquent: Déplétion volumique^{2a}; Soif³. Rare: Acidocétose diabétique; Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastrointestinales: Peu fréquent: Constipation; Sécheresse buccale. Classe de systèmes d'organes: Affections musculosquelettiques et systémiques: Fréquent: Douleur dorsale. Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: Dysurie; Polyurie⁴. Peu fréquent: Nycturie; Altération de la fonction rénale⁵. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent: Prurit vulvo vaginal⁶; Prurit génital⁷. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent: Augmentation de l'hématocrite⁸; Diminution de la clairance rénale de la créatinine⁹; Dyslipidémie. Peu fréquent: élévation de la créatininémie¹⁰; élévation de l'urémie¹¹; Perte de poids. *Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés pré-définis: infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ¹Infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia coli, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. ²La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés pré-définis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. ³La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ⁴Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo. ⁵La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5% versus 0,0%; HDL cholestérol 6,0% versus 2,7%; LDL cholestérol 2,9% versus -1,0%; triglycérides -2,7% versus -0,7%. Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. ⁶Rapportés chez > 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ⁷Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez > 0,2% des sujets et > 0,1% chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glibépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et le glibépiride (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glibépiride (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Déplétion volumique: Des effets associés à une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont séparées de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Infections des voies urinaires: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Augmentation de la créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe >= 60 ml/min/1,73m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe >= 30 et < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Hormone parathyroïdienne (PTH): De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. Tumeurs malignes: Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50%) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50%), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagenicité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans): Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7% des patients traités par dapagliflozine et 3,8% des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volumique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7% et 0,8% des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Hortas, 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be; e-mail: advserudr@afmps.be; Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Forxiga 5 mg; EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg; EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



Références: 1. RCP Forxiga®, dernière version. - 2. Inzucchi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015; 38:140-149. - 3. Bailey C, Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends in Pharmacological Sciences, February 2011, Vol. 32, No. 2. - 4. Wright EM, Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280:F10-18. - 5. Gerich, JE, Diabetes Obes Metab 2000; 2:345-50. - 6. IMS Health data, March 2016. Forxiga® n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. ¹ versus placebo.

AstraZeneca

HÉRÉDITÉ DU CANCER DU SEIN : PLACE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE ?

Anne De Leener

Louvain Med 2017; 136 (5) : 267-271

Le cancer du sein touche une femme sur neuf en Belgique. Si chez la majorité des patientes il s'agit d'une affection sporadique, l'hérédité joue un rôle dans 10% à 15% des cas. Dans certaines situations personnelles ou familiales, une analyse génétique peut être proposée aux patient(e)s lors d'une consultation d'oncogénétique. Lorsqu'une mutation germinale est mise en évidence dans une famille, une analyse prédictive peut être proposée aux apparenté(e)s à risque afin de prendre des mesures préventives. Le médecin généraliste, gardien de l'histoire familiale, joue un rôle fondamental tant dans la prise en charge que dans la transmission de l'information à la famille.

THÉRAPIES MÉDICALES ACTUALISÉES DU CANCER DU SEIN

François Duhoux

Louvain Med 2017; 136 (5) : 273-275

Les inhibiteurs de CDK4/6 sont de nouvelles thérapies orales approuvées dans le cancer du sein métastatique ; le suivi des patientes et la gestion des effets secondaires seront partagés par les oncologues médicaux et les médecins traitants. Les tests génomiques permettent de mieux identifier les patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique devant bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante ; une bonne connaissance de ces tests permettra aux médecins traitants de conseiller efficacement les patientes à un moment clé de leur prise en charge.

EXAMEN CLINIQUE DE L'ÉPAULE

Henri Nielens

Louvain Med 2017; 136 (5) : 277-278

L'examen de l'épaule non traumatique comprend une anamnèse orientée, une observation de la ceinture scapulaire au repos et lors de mouvements d'élévation antérieure et d'abduction (rythme scapulo-thoracique). Il faut ensuite demander au patient d'indiquer de la main contra-latérale la localisation précise des douleurs ainsi que des irradiations douloureuses. S'ensuit l'évaluation des mobilités actives et passives qui permet parfois, dès le début de l'examen, de suspecter une capsulite rétractile lorsque les mobilités tant passives qu'actives sont très réduites et douloureuses. Les différents tests spécifiques visant à mettre en évidence une lésion au niveau de l'un des tendons de la coiffe ainsi que les tests de conflit sous-acromial sont réalisés. L'examen se termine par l'examen palpatoire des tendons de la coiffe complétée du testing moteur des muscles de l'épaule à la recherche d'une douleur provoquée ou d'un déficit moteur orientant vers une neuropathie périphérique.

LE SURDIAGNOSTIC DU BURN OUT

Alain Luts

Louvain Med 2017; 136 (5) : 281-284

Le diagnostic de burn out est souvent posé à tort. Dans cet article, nous tentons d'en faire le diagnostic différentiel à partir de l'histoire de la psychiatrie.

DES BACTÉRIES POUR TRAITER LE DIABÈTE DE TYPE 2 ?

Patrice Cani

Louvain Med 2017; 136 (5) : 287-290

L'obésité et le diabète de type 2 sont associés à une inflammation de bas grades. Parmi les nouveaux mécanismes, le lien avec les bactéries intestinales semblent de plus en plus convaincant. Ce microbiote intestinal jouerait un rôle clé dans le déclenchement de l'inflammation et de l'insulino-résistance via différents mécanismes comme par exemple la translocation de bactéries ou encore de composés bactériens avec le développement de l'endotoxémie métabolique.

Certaines bactéries intestinales pourraient aussi contribuer de façon délétère ou au contraire bénéfique à l'amélioration de l'homéostasie glucidique. Parmi les candidats potentiels, le rôle d'*Akkermansia muciniphila* est actuellement investigué.

LES SGLT-2 INHIBITEURS SONT-ILS UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE HOLISTIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2 ? LE POINT APRÈS L'ESSAI EMPA-REG OUTCOME

Martin Buyschaert

Louvain Med 2017; 136 (5) : 293-299

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 (gliflozines) sont une nouvelle classe de médicaments glucoré-tiques 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®) a fait l'objet d'études structurées le confirmant. EMPA-REG OUTCOME, un essai international récemment pu-blié, vient en outre de mettre en évidence un bénéfice cardiovasculaire et rénal majeur sous empagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Jardiance® réduit en effet les risques de mortalité totale et, plus spécifiquement, de mortalité cardiovasculaire, respectivement de 32% et 38% par rapport au placebo, et celui d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 35%. Le risque de survenue ou d'aggravation d'une néphropathie chez ces malades est également diminué de 39%.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux et d'intégrer les données scientifiques qui concernent Jardiance® en pratique clinique..

BÉNÉFICES, RISQUES ET INDICATIONS DES ANTI-INFLAMMATOIRES COX-2 SÉLECTIFS REVISITÉS : FOCUS SUR LE CÉLÉCOXIB

Cédric Hermans

Louvain Med 2017; 136 (5) : 302-309

Compte tenu de leurs propriétés anti-inflammatoires et antalgiques induites par l'inhibition de la cyclooxy-génase, les AINS font partie des médicaments les plus largement prescrits. Afin d'améliorer la tolérance digestive, des AINS ciblant sélectivement la cyclo-oxygénase 2 ou inhibiteurs COX-2 sélectifs (COXIBS) ont été développés. Ces molécules, malgré leurs bénéfices digestifs, sont toutefois tombées en disgrâce suite à la documentation d'une augmentation des accidents cardiovasculaires associés à l'utilisation de Rofécoxib. Plusieurs publications récentes détaillées dans cet article démontrent toutefois que parmi les COXIBS, le Célécoxib utilisé à faibles doses présente un profil de sécurité cardiovasculaire favorable associé à une excel-lente tolérance digestive, suggérant que la place de cette molécule doit être réévaluée. Cet article se propose de faire le point sur les avantages et les modalités et précautions d'utilisation du Célécoxib.

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE : QUELQUES « TIPS » POUR EN FACILITER SON DIAGNOSTIC ET SON TRAITEMENT

Olivier S. Descamps

Louvain Med 2017; 136 (5) : 310-314

L'hypercholestérolémie familiale (HF) atteint plus de 25.000 Belges et, du fait d'une exposition prolongée depuis la naissance à des taux sévèrement élevés de LDL cholestérol, est responsable d'un risque précoce de complications cardiovasculaires. Actuellement, des outils diagnostiques, des traitements efficaces et des remboursements préférentiels donnent aux médecins belges les moyens pour réaliser le diagnostic précoce et le traitement intense nécessaire pour enrayer le pronostic dramatique de cette maladie.

BIPRESSIL®

Bisoprolol fumarate | Perindopril arginine

NOUVEAU

**La seule association fixe
d'un β -bloquant et d'un IEC¹**



**Bisoprolol
+
Perindopril**

3 indications

- Hypertension artérielle
- Maladie coronaire stable
- Insuffisance cardiaque chronique stable
(5mg/5mg et 10mg/5mg)



1. A l'heure actuelle, sur base du CBIP consulté en date du 25/04/2017.

DENOMINATION DU MEDICAMENT: **Bipressil 5 mg/5 mg comprimés pelliculés, Bipressil 5 mg/10 mg comprimés pelliculés, Bipressil 10 mg/5 mg comprimés pelliculés, Bipressil 10 mg/10 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** **Bipressil 5 mg/5 mg:** Un comprimé pelliculé contient 5 mg de fumarate de bisoprolol (correspondant à 4,24 mg bisoprolol) et 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,395 mg perindopril). **Bipressil 5 mg/10 mg:** Un comprimé pelliculé contient 5 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 4,24 mg bisoprolol) et 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,790 mg perindopril). **Bipressil 10 mg/5 mg:** Un comprimé pelliculé contient 10 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 8,49 mg bisoprolol) et 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,395 mg perindopril). **Bipressil 10 mg/10 mg:** Un comprimé pelliculé contient 10 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 8,49 mg bisoprolol) et 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,790 mg perindopril). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE:** **Bipressil 5 mg/5 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicouche, sécable, beige rosé, de forme oblongue, de 8,3 mm de long et 4,5 mm de large, gravé «S» sur une face et «5/5» sur l'autre face. Le comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg est sécable et peut être divisé en parts égales. **Bipressil 5 mg/10 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicouche, sécable, beige rosé, de forme oblongue, de 9,8 mm de long et 5,4 mm de large, gravé «S» sur une face et «5/10» sur l'autre face. Le comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg est sécable et peut être divisé en parts égales. **Bipressil 10 mg/5 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicouche, beige rosé, de forme ronde, de 7,0 mm de diamètre et 12,7 mm de rayon de courbure, gravé «S» sur une face et «10/5» sur l'autre face. **Bipressil 10 mg/10 mg:** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicouche, beige rosé, de forme oblongue, de 10 mm de long et 5,7 mm de large, gravé «S» sur une face et «10/10» sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:**

Bipressil 5 mg/5 mg: Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 5 mg/10 mg:** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 10 mg/5 mg:** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 10 mg/10 mg:** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** La posologie usuelle est de un comprimé une fois par jour. Les patients doivent être contrôlés avec bisoprolol et perindopril pris simultanément pendant au moins 4 semaines. L'association fixe n'est pas adaptée pour le traitement initial. Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et perindopril 2,5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg une fois par jour. Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et perindopril 5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg une fois par jour. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque mono-composant pris séparément. **Populations particulières: Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP): Bipressil 5 mg/5 mg** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 5 mg/5 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1 comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg; 30 < CICR < 60, 1/2 comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg; CICR < 30, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 5 mg/10 mg** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 5 mg/10 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1/2 comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg; CICR < 60, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 10 mg/5 mg** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 10 mg/5 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué: CICR ≥ 60, 1 comprimé de Bipressil 10 mg/5 mg; CICR < 60, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 10 mg/10 mg** Bipressil 10 mg/10 mg n'est pas indiqué chez les patients avec insuffisance rénale. Chez ces patients, une titration individuelle avec les monocomposants est recommandée. **Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP):** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Sujets âgés:** Bipressil doit être administré selon la fonction rénale. **Population pédiatrique:** La sécurité d'emploi et l'efficacité du Bipressil n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration:** Il est recommandé de prendre Bipressil en une prise quotidienne le matin avant le repas. **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients listés en rubrique 6.1 du RCP ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) - Insuffisance cardiaque aiguë ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par voie intraveineuse - Bloc cardiogénique - Bloc auriculo-ventriculaire des 2ème et 3ème degrés (sans pacemaker) - Maladie du sinus - Bloc sino-auriculaire - Bradycardie symptomatique - Hypotension symptomatique - Asthme sévère, ou broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère - Troubles artériels périphériques occlusifs ou syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères - Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4 du RCP) - Acidose métabolique - Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC - Angio-œdème héréditaire ou idiopathique - 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6 du RCP) - L'association de Bipressil à des médicaments contenant de l'alsikiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:**

Hypotension: L'initiation du traitement devrait être réalisée sous stricte surveillance médicale chez les patients ayant une déplétion volumique, une hypertension sévère rénine-dépendante, une insuffisance cardiaque symptomatique, avec ou sans insuffisance rénale associée, une ischémie cardiaque ou une maladie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Hypersensibilité Angio-œdème/ Angio-œdème intestinal:** Bipressil doit être arrêté immédiatement. Une surveillance appropriée doit être instaurée et poursuivie jusqu'à disparition complète des symptômes. Le traitement par bêta-bloquant doit être poursuivi. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. **Insuffisance hépatique:** Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécroasante fulminante et (parfois) à la mort: le traitement devrait être interrompu si les patients développent une jaunisse ou présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques. **Particularités ethniques:** Le perindopril peut être moins efficace et provoquer un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients noirs. **Toux non productive. Hyperkaliémie:** Un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué en cas d'insuffisance rénale, de dégradation de la fonction rénale, âge (> 70 ans), de diabète sucré, de déshydratation, de décompensation cardiaque aigüe, d'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie **Combinaison avec lithium, médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sels contenant du potassium, antagonistes calciques, anti-arythmiques de classe I et antiarythmenseurs d'action centrale:** Non recommandé. **Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA):** L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'alsikiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA n'est pas recommandé. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. **Arrêt du traitement:** Un arrêt brutal du traitement doit être évité. La posologie doit être diminuée progressivement, à l'aide de chaque mono-composant, idéalement sur une période de deux semaines. **Bradycardie:** Si la fréquence cardiaque au repos chute en dessous de 50-55 battements par minute et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, une diminution de la posologie doit être effectuée en utilisant les monocomposants tout en s'assurant qu'une dose optimale de bisoprolol est maintenue. **Patients avec un bloc auriculoventriculaire du premier degré, sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique, diabète, jeûne strict:** A utiliser avec précaution. **Angor de Prinzmetal:** Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises. **Insuffisance rénale:** La posologie journalière doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique. Il existe un risque augmenté d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aussi présente. **Transplantation rénale récente, Traitement de l'insuffisance cardiaque pour les patients présentant les pathologies et états suivants: diabète insulino-dépendant (type I), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, cardiomyopathie restrictive, cardiopathie congénitale, pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan hémodynamique, infarctus du myocarde de moins de 3 mois:** Aucune donnée n'est actuellement disponible. **Réactions anaphylactoïdes:** Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité; pendant une aphasée des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran, des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient ont été rarement rapportées et ont pu être évitées en interrompant transitoirement le traitement par IEC avant chaque aphasée; durant un traitement de désensibilisation ces réactions ont pu être évitées en interrompant transitoirement l'IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement. **Neutropénie/ Agranulocytose/ Thrombocytopénie/ Anémie:** Une extrême précaution est de rigueur chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients immunosuppresseurs, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide. Un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Bronchospasme (asthme, maladies obstructives des voies aériennes):** Un traitement broncho-dilatateur peut être administré de manière concomitante. **Anesthésie:** Si l'arrêt du traitement par bêta-bloquant paraît nécessaire avant l'intervention, il devra être progressif et terminé environ 48 heures avant l'anesthésie. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. **Psoriasis:** Evaluation minutieuse des bénéfices et des risques. **Phéochromocytome:** Le bisoprolol doit toujours être administré en association avec un médicament alpha-bloquant. **Thyrotoxicose:** Les symptômes peuvent être masqués. **Grossesse:** Le traitement doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. **INTERACTIONS: Associations contre-indiquées:** L'alsikiren est contre-indiqué chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. **Associations déconseillées:** Antiarythmenseurs d'action centrale comme la clonidine et d'autres médicaments (par exemple methyldopa, moxonidine, rilmenidine), Anti-arythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flecainide, propafenone), Antagonistes calciques de type vérapamil ou dans une moindre mesure, de type diltiazem, Aliskiren, Traitement associant un IEC avec un ARA II, Estramustine, Diurétiques épargneurs de potassium (ex: triamterène, amiloride, ...), Potassium (sels), Lithium. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Antidiabétiques (insuline et hypoglycémifiants oraux), Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour), Antiarythmenseurs et vasodilatateurs, Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques, Sympathomimétiques, Antagonistes calciques de type dihydropyridine, comme la féléodipine et l'amlopidine, Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone), Médicaments parasympathomimétiques, Bêta-bloquants d'usage local (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes), Digitaux, Baclofène, Diurétiques non-épargneurs de potassium, Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone). **Associations à prendre en compte:** Méfloquine, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les MAO-B), Glipitines (inagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), Or. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Déconseillé durant le 1er trimestre de la grossesse et contre-indiqué durant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** Des réactions en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquents du bisoprolol sont: céphalées, étourdissements, aggravation de l'insuffisance cardiaque, hypotension, sensation de froid dans les extrémités, nausées, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, asthénie et fatigue. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le perindopril sont: céphalées, vertiges, étourdissement, paresthésie, troubles visuels, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dysgueusie, dyspepsie, rash, prurit, crampes musculaires et asthénie. **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du bisoprolol et du perindopril pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à <1/100); peu fréquent (≥ 1/1.000 à <1/100); rare (≥ 1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations:** Rhinite: Bisoprolol Rare-Perindopril Très rare **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Éosinophilie: Perindopril Peu fréquent* Agranulocytose (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare Pancytopénie; Perindopril Très rare Leucopénie; Perindopril Très rare Neutropénie (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6PDH; Perindopril Très rare **Affections du métabolisme et de la nutrition:** Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP); Perindopril Peu fréquent* Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement; Perindopril Peu fréquent* Hyponatrémie; Perindopril Peu fréquent* **Affections psychiatriques:** Troubles de l'humeur: Perindopril Peu fréquent Troubles du sommeil: Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Peu fréquent Dépression: Bisoprolol Peu fréquent Cauchemars, hallucinations: Bisoprolol Rare Confusion: Perindopril Très rare **Affections du système nerveux:** Céphalées**; Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Etourdissements**; Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Vertiges: Perindopril Fréquent Dysgueusie: Perindopril Fréquent Paresthésie: Perindopril Fréquent Somnolence: Perindopril Peu fréquent* Syncopes: Bisoprolol Rare-Perindopril Peu fréquent* **Affections oculaires:** Déficience visuelle: Perindopril Fréquent Sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles); Bisoprolol Rare Conjunctivite; Bisoprolol Très rare **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Acouphènes: Perindopril Fréquent Troubles de l'audition: Bisoprolol Rare **Affections cardiaques:** Palpitations: Perindopril Peu fréquent* Tachycardie: Perindopril Peu fréquent* Bradycardie: Bisoprolol Très fréquent Aggravation de l'insuffisance cardiaque: Bisoprolol Fréquent Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire: Bisoprolol Peu fréquent Arythmie: Perindopril Très rare Angine de poitrine: Perindopril Très rare Infarctus du myocarde, possiblement secondaire à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare **Affections vasculaires:** Hypotension et effets liés à une hypotension: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités: Bisoprolol Fréquent Hypotension orthostatique: Bisoprolol Peu fréquent Vasculite: Perindopril Peu fréquent* Accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Toux: Perindopril Fréquent Dyspnée: Perindopril Fréquent Bronchospasme: Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Peu fréquent Pneumonie à éosinophiles: Perindopril Très rare **Affections gastro-intestinales:** Douleurs abdominales: Bisoprolol Fréquent Perindopril Fréquent Constipation: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Diarrhée: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Nausée: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Vomissement: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Dyspepsie: Perindopril Fréquent Sécheresse buccale: Perindopril Peu fréquent Pancréatite: Perindopril Très rare **Affections hépatobiliaires:** Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4 du RCP); Bisoprolol Rare-Perindopril Très rare **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Rash: Perindopril Fréquent Prurit: Perindopril Fréquent Angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Peu fréquent Urticaire: Perindopril Peu fréquent Réactions de photosensibilisation: Perindopril Peu fréquent* Pemphigoïde: Perindopril Peu fréquent* Hyperhidrose: Perindopril Peu fréquent Réactions d'hypersensibilité (démangeaisons, flush, rash): Bisoprolol Rare Erythème multiforme: Perindopril Très rare Alopecie: Bisoprolol Très rare Les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasiforme: Bisoprolol Très rare **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Crampes musculaires: Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Fréquent Faiblesse musculaire: Bisoprolol Peu fréquent Arthralgie: Perindopril Peu fréquent* Myalgie: Perindopril Peu fréquent* **Affections du rein et des voies urinaires:** Insuffisance rénale: Perindopril Peu fréquent Insuffisance rénale aiguë: Perindopril Très rare **Affections des organes de reproduction et du sein:** Troubles de l'érection: Perindopril Peu fréquent Impuissance Bisoprolol Rare **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Asthénie: Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Fatigue: Perindopril Fréquent Douleur thoracique: Perindopril Peu fréquent* Malaise: Perindopril Peu fréquent* Œdème périphérique: Perindopril Peu fréquent* Fièvre: Perindopril Peu fréquent* **Investigations:** Augmentation de l'urée sanguine: Perindopril Peu fréquent* Augmentation de la créatinine sanguine: Perindopril Peu fréquent* Élévation des enzymes hépatiques: Bisoprolol Rare-Perindopril Rare Élévation de la bilirubinémie: Perindopril Rare Élévation des triglycérides: Bisoprolol Rare Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4 du RCP); Perindopril Très rare **Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention:** Chute: Perindopril Peu fréquent* *Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). ** Ces symptômes apparaissent plus particulièrement en début de traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent souvent en 1 à 2 semaines. **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 - EUR0STATION II - Place Victor Hort a 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **SURDOSAGE. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES:** Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs β-1 adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA).

PRESENTATION: Piliers en polypropylène (PP) de 30 comprimés pelliculés ou piliers en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 comprimés pelliculés de Bipressil 5 mg/5 mg, Bipressil 5 mg/10 mg, Bipressil 10 mg/5 mg, Bipressil 10 mg/10 mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Servier Benelux S.A., Boulevard International 57, B-1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Bipressil 5 mg/5 mg (pilulier en PP): BE488551, Bipressil 5 mg/5 mg (pilulier en PEHD): BE488560; Bipressil 5 mg/10 mg (pilulier en PP): BE488577, Bipressil 5 mg/10 mg (pilulier en PEHD): BE488586; Bipressil 10 mg/5 mg (pilulier en PP): BE488595, Bipressil 10 mg/5 mg (pilulier en PEHD): BE488604; Bipressil 10 mg/10 mg (pilulier en PP): BE488613, Bipressil 10 mg/10 mg (pilulier en PEHD): BE488622. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 06/2016. * Pour une information complète, se référer au RCP. BF CY NA 06 16 - Date d'approbation du RCP abrégé: 29/09/2016.

Prix applicables depuis le 1/04/2017

	Conditionnement	Prix public	Ticket modérateur	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
BIPRESSIL 5mg/5mg	30 cp	15,01 €	3,64 €	2,18 €
BIPRESSIL 5mg/5mg	90 cp	27,97 €	7,63 €	4,54 €
BIPRESSIL 5mg/10mg	30 cp	22,67 €	6,33 €	3,80 €
BIPRESSIL 5mg/10mg	90 cp	44,53 €	11,57 €	6,88 €
BIPRESSIL 10mg/5mg	30 cp	16,96 €	4,31 €	2,59 €
BIPRESSIL 10mg/5mg	90 cp	32,98 €	8,82 €	5,25 €
BIPRESSIL 10mg/10mg	30 cp	24,40 €	6,78 €	4,03 €
BIPRESSIL 10mg/10mg	90 cp	49,54 €	12,77 €	7,58 €



Hérédité du cancer du sein : place du médecin généraliste ?

Anne De Leener

Hereditary breast cancer: role of the general practitioners

Breast cancer occurs in 12% of the female population. In most of the case this affection is sporadic, heredity plays a role in 10-15% of the cases. In certain personal or familial situations, a genetic analysis can be proposed to the patients after genetic counselling. When a germline mutation is found in a family, a predictive genetic testing can be proposed to "at risk" relatives to take preventive measures. General practitioners, caretaker of the familial history, plays an important role in the follow-up and support, as in the information's transmission in the family.

KEY WORDS

Breast, cancer, heredity, syndrome, HBOC

Le cancer du sein touche une femme sur neuf en Belgique. Si chez la majorité des patientes il s'agit d'une affection sporadique, l'hérédité joue un rôle dans 10% à 15% des cas. Dans certaines situations personnelles ou familiales, une analyse génétique peut être proposée aux patient(e)s lors d'une consultation d'oncogénétique. Lorsqu'une mutation germinale est mise en évidence dans une famille, une analyse prédictive peut être proposée aux apparenté(e)s à risque afin de prendre des mesures préventives. Le médecin généraliste, gardien de l'histoire familiale, joue un rôle fondamental tant dans la prise en charge que dans la transmission de l'information à la famille.

Le cancer du sein touche une femme sur neuf en Belgique (1) et dans le monde (2). La grande majorité des cancers mammaires sont sporadiques, liés à de multiples facteurs intrinsèques (sexe, âge, lésions mammaires bénignes et densité mammaire, climat hormonal, ethnie etc) et extrinsèques (style de vie, alimentation, traitement hormonal, radiations ionisantes etc) (3). Néanmoins l'histoire familiale et donc le terrain génétique est un facteur important à prendre en considération. Une mutation germinale (présente dans toutes les cellules de l'individu y compris ses gamètes) est retrouvée chez environ 10% des patientes, les chiffres variant d'une étude à l'autre. Ces mutations à pénétrance modérée ou haute sont principalement retrouvées dans des gènes dits « supprimeurs de tumeurs » et confèrent un risque accru au développement de cancers, entre autre du sein. En fonction de l'âge, du type histologique et/ou de l'histoire familiale, différents syndromes peuvent être évoqués.

LE SYNDROME SEIN-OVAIRE

Responsable de la majorité (entre 65 et 80%) des cas de cancers du sein et/ou ovaire héréditaires, le syndrome sein-ovaire (*Hereditary Breast Ovarian Cancer*) est lié à la présence d'une mutation germinale dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces gènes supprimeurs de tumeurs sont impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (4). Les mutations inactivatrices germinales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* se transmettent de manière autosomique dominante (risque de 50% de transmission dans la descendance et ce, à chaque grossesse). Les mutations

inactivatrices du gène *BRCA1* augmentent fortement le risque de développer un cancer du sein (70% au lieu de 12% pour la population générale) mais également de l'ovaire (40% au lieu de 1 à 1,5% pour la population générale) (5). Ces risques semblent moins élevés chez les patientes porteuses d'une mutation inactivatrice dans le gène *BRCA2* (50% pour le cancer du sein, et 16% pour le cancer de l'ovaire) (5). Des risques modérés de développer d'autres cancers sont également notés, principalement chez les patient(e)s porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* (6). Parmi ces risques modérés on note le cancer du sein et de la prostate chez l'homme, mais également un risque de cancer du pancréas, du côlon ou de mélanome pour les deux sexes (6). De plus, des facteurs génétiques faibles ou modérés modifient la pénétrance des mutations chez les personnes porteuses.

En ce qui concerne les histoires familiales de cancers du sein, une mutation germinale des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* est retrouvée dans 40 à 60% des familles avec prédisposition héréditaire au cancer du sein sans cancer de l'ovaire selon les études. En fonction de l'histoire personnelle ou familiale des patientes, une consultation en oncogénétique peut être proposée (7).

PRISE EN CHARGE DES PATIENTES PORTEUSES D'UNE MUTATION DU GÈNE *BRCA1* / *BRCA2*

Pour le haut risque de développer un cancer du sein, une prise en charge sénologique spécifique (de « Femme à Risque ou FAR ») est proposée. Il est recommandé de débuter le suivi mammaire à l'âge de 20 ans (examen clinique des seins annuel par le gynécologue référent), d'ajouter une échographie annuelle (à partir de 25 ans) puis une IRM annuelle (à 30 ans) et finalement une mammographie annuelle (non indiquée avant 30 ans, à considérer avec prudence entre 30 et 40 ans, il est recommandé habituellement le recours à un seul cliché à partir de 35 ans puis une mammographie annuelle à partir de 40 ans) (7,8). Ces examens sont actuellement décalés sur l'année. En ce qui concerne le risque de cancer de l'ovaire, aucune étude de dépistage préventif (suivi échographique et/ou du CA.125) n'a montré de bénéfice en terme de mortalité (9), raison pour laquelle une annexectomie (ovariectomie avec salpingectomie) bilatérale est recommandée entre 35 et 40 ans au plus tard chez toute femme porteuse d'une mutation dans le gène *BRCA1*, lorsque le désir d'enfant est complété. Ce geste chirurgical peut être reporté à 45-50 ans au plus tard chez les patientes porteuses d'une

mutation dans le gène *BRCA2*(10). Si la chirurgie préventive n'est pas lourde, le résultat est une privation hormonale de la patiente aboutissant à une ménopause précoce. Actuellement, il semble qu'un traitement hormonal de substitution administré temporairement post chirurgie n'est pas contre indiqué chez une patiente porteuse d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* sous réserve qu'elle n'a pas développé de cancer du sein (11,12).

PROTÉINES IMPLIQUÉES DANS LA VOIE DE L'ANÉMIE DE FANCONI

La protéine *BRCA2*, également connue sous le nom de *FANCD1*, est impliquée dans la voie de signalisation de l'anémie de Fanconi. Des mutations bialléliques du gène *BRCA2* sont responsables de cette affection récessive rare, associant malformations congénitales, anomalies hématologiques et susceptibilité accrue au développement de cancers. L'étude des autres gènes impliqués dans cette voie de réparation de l'ADN a permis de mettre en évidence un risque accru de développer des cancers chez les parents hétérozygotes des enfants atteints.

1. *PALB2*

Depuis les premières publications en 2007, le gène codant pour la protéine *PALB2*, partenaire et localisateur de *BRCA2*, a clairement été impliqué dans un risque accru de cancer du sein (13). Les patientes porteuses d'une mutation germinale hétérozygote ont un risque estimé entre 33 et 58% de développer un cancer du sein, et ce risque est fonction des antécédents familiaux (composante familiale résiduelle)¹⁴. Une anticipation (risque accru de génération en génération) est notée. Si un risque accru de cancer du pancréas et du sein ou de la prostate chez l'homme (5) semble maintenant bien établi, un doute persiste par rapport au cancer de l'ovaire.

2. *CHEK2*

La protéine *CHEK2* joue un rôle fondamental dans la régulation du cycle cellulaire et dans la réparation de l'ADN. Le variant c.1100delC a été étudié dans différentes populations et le risque de cancer du sein, modérément augmenté, semble établi raison pour laquelle le dépistage de ce variant est effectué en routine (5). L'impact de ce variant sur le risque de cancer dépend des autres facteurs personnels, familiaux et environnementaux, à prendre en

considération au moment de déterminer le suivi à mettre en place chez une femme porteuse. De ce fait, le dépistage prédictif chez les apparenté(e)s asymptomatiques n'est pas systématiquement réalisé.

3. ATM

Les mutations bialléliques du gène ATM sont responsables de l'Ataxie Téléangiectasie se caractérisant par le développement chez l'enfant d'une ataxie cérébelleuse, une immunodéficience, un vieillissement prématuré et un risque accru de développer différentes tumeurs (15). Les mères de ces enfants, porteuses hétérozygotes d'une mutation dans le gène ATM, ont un risque accru de développer un cancer du sein raison pour laquelle un suivi de femme à risque leur est proposé (16). Le dépistage des mutations du gène ATM n'est pas encore effectué de manière systématique dans les cohortes de patientes avec histoire familiale de cancer du sein, mais les études des panels de gènes permettront de mieux préciser la pénétrance et l'incidence des mutations dans cette population.

AUTRES PRÉDISPOSITIONS HÉRÉDITAIRES AU CANCER DU SEIN

TP53 et le syndrome de Li-Fraumeni

Les mutations du gène suppresseur de tumeur TP53 sont responsables du syndrome de Li-Fraumeni, associé à un risque très accru de développer des cancers, souvent radio-induits, apparaissant parfois dès la petite enfance (principalement sarcome, leucémie). La présence de cancers rares tels qu'un corticosurrénalome doit également faire évoquer cette maladie dans une famille (17). Bien que la prévalence des mutations soit très faible, ce gène est maintenant inclus, depuis mars 2016 en Belgique, dans les panels de gènes effectués en routine dans le cadre d'histoire personnelle et/ou familiale de cancer du sein. Il est important de détecter les patientes porteuses, afin d'éviter toute radiothérapie vu le risque élevé de cancers radio-induits (5,16).

Implication du gène CDH1 dans le risque de cancer du sein

Le gène CDH1 code pour la E-cadhérine. Les mutations germinales sont responsables d'un haut risque de cancer gastrique diffus avec cellules en bagues à châton (risque entre 67 à 83% sur toute la vie) (18). Les patientes porteuses d'une mutation

ont également un risque élevé (entre 40 et 56%) de développer un carcinome lobulaire mammaire, raison pour lesquelles un suivi « à risque » doit être proposé (5).

Le gène PTEN et le syndrome de Cowden

Les mutations germinales dans le gène suppresseur de tumeur PTEN sont responsables du syndrome de Cowden, caractérisé par le développement de multiples hamartomes avec un haut risque tumeurs bénignes (polypose hamartomateuse) ou malignes de la thyroïde (10% de risque sur toute la vie), du sein (risque de 50%), de l'endomètre (risque de 5-10%) (19). Une macrocéphalie est retrouvée fréquemment. Il existe une grande variabilité inter individuelle, les mutations étant également retrouvées chez les patients atteints d'autisme avec macrocéphalie (20).

Le gène STK11 et le syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers se caractérise par le développement de lésions cutanées pigmentées et d'une polypose hamartomateuse. En plus du risque élevé de cancers digestifs (estomac, grêle, côlon), il existe une augmentation de risque de cancer du sein, du pancréas, de l'ovaire, de l'utérus (col utérin inclus), du poumon, et des testicules. Le risque cumulé de développer un cancer est de 85% sur toute la vie.

Si jusqu'à présent les gènes n'étaient étudiés qu'en fonction d'un phénotype particulier (analyse des gènes BRCA1 et BRCA2 dans le cadre d'une histoire compatible avec un syndrome sein-ovaire par exemple) l'analyse en routine de panels de gènes permettra à l'avenir de déterminer avec plus de précision l'incidence et la pénétrance des mutations retrouvées dans les différents gènes étudiés (5).

RÔLE DE LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Avec l'implémentation en clinique de panels de gènes, le nombre de patientes atteintes de « cancers du sein familiaux » chez lesquelles aucune mutation n'est mise en évidence va probablement diminuer, permettant aux patientes et à leur famille une prise en charge adaptée. De plus, le partage des données scientifiques permettra de déterminer l'incidence des mutations dans ces gènes récemment impliqués et de mieux préciser le risque oncologique associé.

Dès lors, il est fondamental pour les patientes et leur famille qu'une analyse génétique soit proposée. Pour qu'une analyse génétique soit prescrite, une consultation d'oncogénétique est recommandée (7).

QUI RÉFÉRER À UNE CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE ?

Les critères belges actuels pour réaliser une recherche de mutation germinale dans le cadre de cancers indiquent qu'une analyse peut être réalisée si la probabilité de trouver une mutation dépasse 10% (7) par exemple lorsqu'une patiente présente un cancer du sein avant 36 ans (quel que soit le type de cancer), ou avant 50 ans (si la lésion est dite « triple négative », sans expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et sans amplification de l'oncogène HER2), ou en cas de cancer du sein bilatéral (le premier avant 50 ans). De plus, lorsque l'histoire familiale évoque un risque héréditaire au développement de cancer de l'ovaire, du sein, de la prostate, du pancréas et/ou du côlon, une consultation d'oncogénétique est recommandée (7).

PLACE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE ?

Le médecin généraliste connaissant souvent l'histoire familiale, il est un des référents privilégiés. En cas de doute, plusieurs algorithmes sont disponibles afin de déterminer si une consultation d'oncogénétique est recommandée (critères d'Eisinger et score de Manchester entre autre) (21). La consultation d'oncogénétique s'effectue en deux ou trois visites. Lors de la première visite (également appelée pré-test), un arbre génétique est réalisé (recueil des informations oncologiques disponibles, ou autre histoire médicale relevante, chez la patiente (cas index) et ses apparentés sur

trois générations), afin de déterminer si l'histoire personnelle et/ou familiale est suggestive d'un risque héréditaire au développement de cancers.

Une analyse génétique peut, dans certains cas, être proposée, après signature d'un consentement éclairé et information précise sur les moyens de préventions disponibles, le cas échéant. Le résultat de ces analyses confidentielles est remis au patient, puis à ses médecins, lors d'une consultation spécifique. Si une mutation est découverte chez un cas index, il sera fondamental que les apparenté(e)s à risque d'avoir hérité la même mutation soient également référé(e)s en consultation d'oncogénétique afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge prédictive adéquate (à l'âge adulte, sauf lorsqu'une prise en charge médicale est nécessaire dans l'enfance). Le médecin généraliste peut intervenir tout au long du processus, que ce soit pour le recueil de l'histoire familiale, faire le relais de l'information, orchestrer la prise en charge prédictive (22). De plus, il peut participer aux études de ségrégation familiale en proposant et expliquant les tests aux personnes ne pouvant pas se déplacer à une consultation de génétique, ou encore, dans certaines situations, en remettant le résultat prescrit par le généticien.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant toute suspicion de prédisposition héréditaire au développement de cancer une consultation d'oncogénétique est recommandée. Le résultat des analyses prescrites par un généticien est transmis confidentiellement au patient mais le médecin généraliste, référent privilégié pour la prise en charge préventive et l'information à la famille, est impliqué dans toutes les étapes du processus.

RÉFÉRENCES

1. Ferlay J. *et al.* Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* 2017; 389: 1134-1150.
3. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Menopausal Rev* 2015; 3: 196-202.
4. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2016; 12: 68-78.
5. van Marcke C, De Leener A, Berlière M, Vikkula M, Duhoux FP. Routine use of gene panel testing in hereditary breast cancer should be performed with caution. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 108: 33-39.
6. Stuckey AR, Onstad MA. Hereditary breast cancer: an update on risk assessment and genetic testing in 2015. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 161-165.
7. Gillet P, Moens M. *Tests oncogénétiques et suivi des femmes atteintes d'une forme héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire, d'un syndrome de Li-Fraumeni ou d'un syndrome de Cowden.* KCE Report 2015; 236B.
8. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. *Haute Autorité de Santé* 2014.
9. Kauff ND *et al.* Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-1615.
10. Manchanda R, Legood R, Pearce L, Menon U. Defining the risk threshold for risk reducing salpingo-oophorectomy for ovarian cancer prevention in low risk postmenopausal women. *Gyneco Oncol* 2015; 139: 487-494.
11. Gabriel CA *et al.* Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer* 2009; 8: 23-28.
12. Armstrong K. Hormone Replacement Therapy and Life Expectancy After Prophylactic Oophorectomy in Women With BRCA1/2 Mutations: A Decision Analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1045-1054.
13. Damiola F *et al.* Mutation analysis of PALB2 gene in French breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154: 463-471.
14. Antoniou AC *et al.* Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014; 371: 497-506.
15. Guleria A, Chandna S. ATM kinase: Much more than a DNA damage responsive protein. *DNA Repair (Amst)* 2016; 39: 1-20.
16. Daly MB *et al.* Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian , Version 2 . 2015 Featured Updates to the NCCN Guidelines. NCCN Guidel. *Insights* 2017; 15: 9-20.
17. Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, Weitzel JN. Tumor Protein p53 (TP53) Testing and Li-Fraumeni Syndrome. *Mol Diagn Ther* 2013; 17: 31-47.
18. Hansford S. *et al.* Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23.
19. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *Bio-med Res Int* 2013; 1-11.
20. McBride KL *et al.* Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Res* 2010; 3: 137-141.
21. Bonaiti B, Alarcon F, Pennec S, Andrieu N, Stoppa-lyonnet D. Synthèse Nouveau système de score pour le diagnostic des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire. 2011; 98, 779-795.
22. Julian-Reynier C. *et al.* General Practitioners and Breast Surgeons in France, Germany, Netherlands and the UK show variable breast cancer risk communication profiles. *BMC Cancer* 2015; 15, 243.

CORRESPONDANCE

Dr. ANNE DE LEENER

Centre de Génétique Humaine
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles



Xarelto[®]

rivaroxaban

Thérapies médicales actualisées du cancer du sein

François Duhoux

Current medical therapies of breast cancer

CDK4/6 inhibitors are a new standard of care in the management of metastatic breast cancer patients. In the early setting, the use of genomic tests will better define the patients who will benefit the most from adjuvant chemotherapy.

KEY WORDS

Breast cancer, CDK4/6 inhibitors, genomic tests

Les inhibiteurs de CDK4/6 sont de nouvelles thérapies orales approuvées dans le cancer du sein métastatique ; le suivi des patientes et la gestion des effets secondaires seront partagés par les oncologues médicaux et les médecins traitants. Les tests génomiques permettent de mieux identifier les patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique devant bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante ; une bonne connaissance de ces tests permettra aux médecins traitants de conseiller efficacement les patientes à un moment clé de leur prise en charge.

Le traitement du cancer a continué à faire de grands progrès ces dernières années. Si l'incidence du cancer poursuit son augmentation, la mortalité par cancer ne cesse de décliner dans les pays développés (1).

Cette amélioration du pronostic est en partie liée aux nouvelles thérapeutiques, dont le nombre ne cesse de croître. Ainsi, sur les 27 nouveaux médicaments approuvés en 2016 par la European Medicines Agency (EMA), 8 concernaient l'oncologie (2). L'un d'entre eux en particulier concerne le cancer du sein métastatique : il s'agit du palbociclib, un inhibiteur du cycle cellulaire qui bloque les CDK4/6, importants pour la transition de la phase G1 vers la phase S (3). Cette molécule est à présent disponible en Belgique grâce à un programme d'usage compassionnel. L'enregistrement européen a été obtenu suite à la publication des résultats de l'étude Paloma-2, qui a démontré que les patientes traitées avec une combinaison de letrozole et de palbociclib avaient une survie sans progression (PFS) médiane de 24,8 mois, ce qui constitue une amélioration statistiquement significative par rapport aux 14,5 mois obtenus avec le letrozole seul (HR = 0,58, IC95 = 0,46 – 0,72, p<0,000001) (4).

Plusieurs dizaines de patientes ont déjà été incluses dans ce programme d'usage compassionnel car il s'agit d'un traitement très efficace et peu toxique. Il est toutefois à noter qu'aucune donnée de survie globale n'est encore disponible. Cela est d'autant plus important à signaler que le coût de ce nouveau médicament est loin d'être anodin : on estime que cette molécule sera commercialisée à un prix d'environ 4.000 EUR par mois. Il n'y a malheureusement pas de biomarqueur d'activité autre que la positivité aux récepteurs hormonaux, ce qui signifie que toutes les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du

sein métastatique hormono-dépendant seront justifiables d'un tel traitement, quels que soient la localisation de leurs métastases, leur âge, la nature des traitements reçus en situation (néo)-adjuvante, ... Aucun argument scientifique ne permettra donc de sélectionner les patientes les plus à même de bénéficier de ce traitement coûteux. En termes d'effets secondaires, le palbociclib entraîne essentiellement des neutropénies, très rarement fébriles (moins de 2% des patientes). Il est dès lors bien plus facile à supporter qu'une chimiothérapie, mais nécessite néanmoins un suivi plus lourd qu'une « simple » hormonothérapie. Une visite toutes les 4 semaines avec hémogramme et examen clinique est ainsi requise. Il s'agit là d'une opportunité forte de synergie entre les services d'oncologie médicale et les médecins traitants, dont le rôle dans le suivi des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique pourrait être revalorisé.

D'autres molécules de la même famille sont actuellement disponibles dans le cadre d'études cliniques de phase IIIB (c'est le cas du ribociclib, dont l'efficacité a été démontrée par l'étude Monaleesa-2 (5), et qui est déjà approuvé aux Etats-Unis) et de l'abemaciclib, dont le développement est encore en cours dans le cadre d'études plus précoces.

En situation non métastatique, au vu des taux de guérison très élevés obtenus ces dernières années, l'une des principales questions de recherche est celle de la désescalade thérapeutique. S'il ne fait pas de doute que les cancers du sein triple négatifs et HER2 positifs nécessitent quasi dans tous les cas de figure une chimiothérapie (néo)-adjuvante, la situation est moins claire pour les cancers du sein avec expression du récepteur à l'œstrogène et ne présentant pas d'amplification de HER2. Dans de nombreux cas, les patientes atteintes de tels cancers seront malgré tout traitées par chimiothérapie adjuvante. De nouveaux tests génomiques, qui se basent sur l'expression de certains gènes au sein de la tumeur, permettent de mieux évaluer le risque pour la patiente de développer à l'avenir des métastases à distance. L'utilisation à large échelle de ces tests devrait permettre de restreindre la prescription de chimiothérapie adjuvante aux patientes dont le risque métastatique le justifie réellement. L'un des scénarios qui se profilent est celui d'une évaluation en deux temps, telle que proposée dans l'étude Mindact, dont les résultats ont été publiés très récemment (6). Dans un premier temps, un score de risque clinique binaire (faible ou élevé) est attribué sur base de critères anatomo-pathologiques très

simples tels que la taille tumorale et le nombre de ganglions axillaires envahis. Au cas où le risque clinique est faible, aucune investigation complémentaire n'est nécessaire, et la patiente n'a pas besoin de chimiothérapie adjuvante car elle a d'emblée un bon pronostic. Au cas par contre où le risque clinique est élevé, un test génomique est réalisé. Dans le cas de l'étude Mindact, il s'agissait du test Mammaprint®. Ce test fournit aussi un résultat binaire : si le risque est génomiquement faible, l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante est très limité ; il est par contre bien présent si le test génomique rapporte un risque élevé. Par cette approche en deux étapes, on peut identifier des patientes dont le risque clinique aurait justifié d'une chimiothérapie adjuvante mais chez qui on va pouvoir surseoir à cette modalité thérapeutique potentiellement toxique grâce à un test complémentaire. Un dossier de remboursement des tests génomiques est actuellement en cours de discussion. Ces tests sont déjà disponibles dans plusieurs pays voisins et il est important que les médecins généralistes soient bien au courant de leur existence afin de pouvoir répondre aux questions que leurs patientes vont inévitablement leur poser.

Le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge médicale du cancer du sein est donc amené à évoluer. D'une part, l'utilisation de plus en plus large de thérapies orales administrées dans le cancer du sein métastatique est une opportunité pour revaloriser le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge de cette maladie. D'autre part, la connaissance par le médecin généraliste des outils génomiques permettant d'identifier les patientes les plus susceptibles d'avoir réellement besoin d'une chimiothérapie adjuvante leur permettra de conseiller efficacement leurs patientes à un moment où l'incertitude décisionnelle atteint son paroxysme.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les inhibiteurs oraux de CDK4/6 sont de plus en plus largement utilisés dans le traitement du cancer du sein métastatique ; il s'agit là d'une opportunité pour revaloriser le rôle du médecin traitant dans la prise en charge de ces patientes. En situation non métastatique, les tests génomiques permettent de mieux sélectionner les patientes devant bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante ; le rôle de conseil du médecin traitant sera primordial dans le choix de la meilleure stratégie thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians* 2016;66(4):271-89.
2. Available from: <http://www.ema.europa.eu>.
3. O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(7):417-30.
4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, *et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(18):1738-48.
6. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, *et al.* 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29.

CORRESPONDANCE

Pr FRANCOIS P DUHOUX, MD, PHD

Institut Roi Albert II
Oncologie médicale
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles

daflon[®] 500 MICRONISÉ

PRIX PUBLIC
(= à charge du patient)

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



120
COMPRIMÉS

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE
DE RÉFÉRENCE¹
POUR UN TRAITEMENT
EFFICACE



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

déclaration : **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@faggafmps.be **Luxembourg**: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C 05 CA 53 **En pharmacologie** : Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : - au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse, - au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire, - au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **En pharmacologie clinique** : Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. **Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. **Activité veinotonique** : Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. **Activité microcirculatoire** : Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique** : Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : - la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, - la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectif par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou léthal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycérol, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE145153 9. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014

Examen clinique de l'épaule

Henri Niens

The non-traumatic shoulder physical examination

The non-traumatic shoulder physical examinations starts with a specific history followed by an observation of both shoulders at rest and during anterior elevation and abduction movements that must remain symmetric. Thereafter, the patient must be asked to show precisely where the pain is located. Active and passive mobilities are evaluated. In case of a major reduction of both passive and active mobility of the shoulder, which is accompanied by severe pain, the occurrence of an adhesive capsulitis should be suspected. The tendons of the rotator cuff must be evaluated with the traditional specific tests. The impingement tests must also take place, as tendon injuries often go along with subacromial impingement. Finally, palpation of the tendon of the rotator cuff as well as motor testing of the muscles of the shoulder including the serratus anterior will end the physical examination of a non-traumatic painful shoulder.

KEY WORDS

Shoulder examination, mobility, specific tests

L'examen de l'épaule non traumatique comprend une anamnèse orientée, une observation de la ceinture scapulaire au repos et lors de mouvements d'élévation antérieure et d'abduction (rythme scapulo-thoracique). Il faut ensuite demander au patient d'indiquer de la main contra-latérale la localisation précise des douleurs ainsi que des irradiations douloureuses. S'ensuit l'évaluation des mobilités actives et passives qui permet parfois, dès le début de l'examen, de suspecter une capsulite rétractile lorsque les mobilités tant passives qu'actives sont très réduites et douloureuses. Les différents tests spécifiques visant à mettre en évidence une lésion au niveau de l'un des tendons de la coiffe ainsi que les tests de conflit sous-acromial sont réalisés. L'examen se termine par l'examen palpatoire des tendons de la coiffe complétée du testing moteur des muscles de l'épaule à la recherche d'une douleur provoquée ou d'un déficit moteur orientant vers une neuropathie périphérique.

Les douleurs de l'épaule sont fréquentes, elles peuvent être d'origine inflammatoire et s'inscrire dans le tableau clinique d'une affection rhumatismale comme la polyarthrite rhumatoïde. Elles sont cependant le plus souvent « mécaniques » c'est-à-dire, soit post-traumatique, soit liées à une surcharge spécifique évidente comme c'est le cas lors de certaines pratiques sportives (tennis, crawl en natation...), soit survenir spontanément en rapport avec des lésions dégénératives de la coiffe des rotateurs à partir de la quarantaine. On parle parfois dans ce cas de « maladie de la coiffe » ou d'« épaule douloureuse commune ». Il existe également la capsulite rétractile qui est une affection particulière assez fréquente touchant le plus souvent la femme et dont la clinique est typique et facilement reconnaissable. Il n'est pas rare que des douleurs d'origine cervicale (cervicarthrose, cervicobrachialgies) s'accompagnent de douleurs projetées au niveau de l'épaule. Plus rarement, des neuropathies périphériques (nerf sus-scapulaire, nerf du grand dentelé) peuvent occasionner des douleurs dans la région de l'épaule.

La première étape de l'examen est l'observation de la ceinture scapulaire et de l'épaule, de face et de dos. En particulier, on évaluera la symétrie des épaules, la trophicité musculaire ainsi que la présence éventuelle d'un décollement de l'omoplate signant une atteinte du nerf du muscle grand dentelé. A ce stade, on demandera également au patient de réaliser un mouvement actif d'élévation antérieure et d'abduction des deux membres supérieurs. Durant ces mouvements, on recherchera plus particulièrement une éventuelle asymétrie des rythmes scapulo-

thoraciques (glissement des omoplates sur la cage thoracique lors des mouvements d'élévation antérieure et d'abduction). En effet, le plus souvent, une perturbation du rythme scapulo-thoracique signe une lésion de la coiffe des rotateurs.

L'anamnèse est une étape clé de l'examen. Elle nous permettra d'emblée de nous orienter vers une douleur inflammatoire, post-traumatique ou dégénérative simple jadis dénommée « périarthrite scapulo-humérale » ou « PSH ». Actuellement on préférera la dénomination d'épaule douloureuse simple. Une anamnèse bien conduite peut également nous faire suspecter une capsulite rétractile qui est une entité dont le diagnostic clinique est relativement simple une fois que l'affection est bien installée.

La suite de l'examen clinique consiste à demander au patient de montrer la localisation des douleurs au niveau de son épaule. Les lésions de la coiffe engendrent généralement des douleurs au niveau de la région acromiale avec des irradiations vers la face latérale du bras. En cas de douleurs localisées uniquement au niveau du muscle trapèze supérieur un recherchera une douleur d'origine cervicale par l'examen des mobilités passives et actives de la nuque. On demandera aussi quelles sont les circonstances de survenue des douleurs. Fréquemment, les douleurs de la coiffe sont reproduites par les mouvements d'élévation du bras au-dessus du plan horizontal. Il n'est pas rare que le patient soit réveillé la nuit lorsqu'il est couché sur le côté de son épaule problématique.

Ensuite, il s'agit de vérifier les différentes pistes de mobilité de l'épaule douloureuse, par comparaison au côté sain. Cette première étape permet souvent de nous orienter d'emblée vers une capsulite rétractile en cas d'enraidissement douloureux important dans toutes les pistes et particulièrement dans les rotations internes et externes. En cas d'épaule douloureuse simple sur

lésions dégénératives de la coiffe (« maladie de la coiffe »), les mobilités passives ne seront que très peu limitées et douloureuses en fin d'abduction et antépulsion avec bonne conservation des rotations.

Une étape importante consiste à tester les différents tendons de la coiffe des rotateurs à l'aide des nombreux tests spécifiques décrits dans la littérature : sus-épineux (Jobe, Yocum), biceps (Palm-up, Speed), sous-scapulaire (Gerbert). Notons que la positivité évidente d'un seul de ces tests ne permet pas d'affirmer l'existence d'une lésion ou d'une tendinopathie au niveau du tendon testé car la spécificité de ces tests est très relative. On complètera cette phase de l'examen clinique par la recherche de signes de conflit sous-acromial (manœuvres de Neer, de Hawkins) fréquemment présent dans les lésions dégénératives de la coiffe. On n'omettra pas un test de mise en compression de l'articulation acromio-claviculaire (Scarf).

La palpation des principales structures anatomiques (articulation acromio-claviculaire, tendons de la coiffe...) doit être réalisée. Afin d'être en mesure de palper le tendon sus-épineux au niveau de son insertion sur le trochiter, il s'agit de positionner le bras en adduction et rotation interne afin de dégager le tendon de sa position habituelle sous l'acromion.

On terminera l'examen de l'épaule par le testing musculaire des muscles de la coiffe des rotateurs ainsi que par celui du muscle grand dentelé (nerf long thoracique). Le testing peut reproduire la douleur pour laquelle le patient consulte orientant vers le diagnostic vers une lésion du tendon du muscle testé, tout comme les tests spécifiques des tendons de la coiffe. Ce testing peut également mettre en évidence un déficit de force orientant vers une neuropathie du nerf sus-scapulaire (muscles sus- et sous-épineux) ou du nerf long thoracique (muscle grand dentelé).

RÉFÉRENCES

1. Jain NB, Wilcox RB, Katz JN, Higgins LD. Clinical Examination of the Rotator Cuff.
2. *MP and R* 2013; 5 (1): 45-56.
3. Magee DJ. Shoulder. In : *Orthopedic Physical Assessment*, 252-356, Elsevier Saunders, St Louis, Missouri, USA, 6^e édition, 2014.

CORRESPONDANCE

Pr. HENRI NIELENS

Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL
Service de médecine physique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles



LYRICA® PREGABALIN

Prix public à partir du 1/1/2017			
25mg	100 gélules	B/Af+	16,15€
75mg	14 gélules	D	19,33€
	56 gélules	B/Af+	20,86€
	200 gélules	B/Af+	50,13€
150mg	14 gélules	D	32,12€
	56 gélules	B/Af+	21,68€
	200 gélules	B/Af+	86,78€
300mg	14 gélules	D	45,37€
	56 gélules	B/Af+	44,53€
	200 gélules	B/Af+	125,41€

+ Af en cas d'épilepsie
(ticket modérateur égal à 0 € pour les spécialités en Af)

Aussi en grand conditionnement

LYRICA® 75mg x 200

UNE AUTRE
DOULEUR

Trouvez le programme complet sur PfizerPro

www.pfizerpro.be



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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Lyrica 25mg, 75 mg, 150mg ou 300mg gélules. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque gélule contient respectivement 25mg, 75 mg, 150mg ou 300mg de prégabaline. **Excipient(s) à effet notoire:** chaque gélule contient également respectivement 35mg, 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 25mg : blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 25 » sur la partie inférieure. 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 indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. *Epilepsie.* Lyrica est indiquée chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. *Trouble Anxieux Généralisé.* Lyrica est indiquée 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). **Insuffisance rénale.** 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 : $CL_{cr}(ml/min) = [1.23 \times \{140 - \text{âge}(\text{années})\}] \times \text{poids} (kg) / \text{créatinine sérique} (\mu mol/l) \times 0.85$ pour les femmes). La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50% du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la 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. **Insuffisance hépatique.** 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 (12-17 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.** En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **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 incidence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient

(très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). 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 : *Cedème 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, *agression*, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasme, apathie. Rare : désinhibition. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : étourdissements, 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 : *Cedème pulmonaire*, sensation de constriction du pharynx. **Affections gastro-intestinales.** Fréquent : Vomissements, *nausées*, constipation, *diarrhée*, flatulences, distension abdominale, bouche sèche. Peu fréquent : Reflux gastro-oesophagien, 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 : Cedème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue. Peu fréquent : Cedème 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 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 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/1/04/279/001-005, EU/1/04/279/026, EU/1/04/279/036, 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 : 03/2017.** **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/>



Parmi les "Moins Chers". Toutes les raisons de rester fidèle à l'original!



Le surdiagnostic du burn out

Alain Luts

Burnout is often
misdiagnosed

In this manuscript we explore how the history of psychiatry shed light on its differential diagnosis.

KEY WORDS

Depressive disorder, panic disorder, burn out

Le diagnostic de burn out est souvent posé à tort.

Dans cet article, nous tentons d'en faire le diagnostic différentiel à partir de l'histoire de la psychiatrie.

INTRODUCTION

Il est étonnant que la plupart des absences de moyenne durée sur le lieu du travail portent le label du burn out. Aujourd'hui, peu de gens se disent dépressifs ou anxieux ; ils utilisent plutôt le concept du burn out et, dans une certaine mesure, ils ont raison puisque cet autodiagnostic sera fréquemment renforcé par l'avis d'un médecin. Comment en est-on arrivé là ?

Afin de comprendre cette surévaluation, je vais reprendre les trois concepts qui devraient apparaître dans le diagnostic différentiel, à savoir l'état dépressif, le trouble panique et le burn out lui-même, dans une perspective historique. Nous commencerons donc par l'état dépressif et le trouble panique ; l'un et l'autre sont liés à l'une des dimensions fondamentales de l'existence humaine, la dépression à l'humeur et le trouble panique à l'angoisse.

L'ÉTAT DÉPRESSIF

Classiquement, les psychiatres considèrent la dépression comme un trouble de l'humeur. À ce propos, nous pourrions reprendre les réflexions de Saint-Augustin sur le temps et si nous remplaçons le concept du temps, nous pourrions écrire : « Qu'est-ce donc que l'humeur ? Qui en saurait donner facilement une brève explication ? Qui pourrait la saisir, ne serait-ce qu'en pensée, pour en dire un mot ? Et pourtant quelle évocation plus familière que celle de l'humeur ? Nous la comprenons bien quand nous en parlons ; nous la comprenons aussi en entendant autrui en parler. Qu'est-ce donc que l'humeur ? Si personne ne me le demande, je le sais. Si quelqu'un pose la question et que je veuille l'expliquer, je ne sais plus » (1).

Martin Heidegger a longuement travaillé la question de l'humeur (2). Nous pourrions partir du concept d'atmosphère. Après une réunion, il est fréquent d'entendre les participants parler de l'atmosphère de la rencontre. Que visent-ils en fait ? Les autres membres, étaient-ils sympathiques, détendus ? La pièce était-elle suffisamment spacieuse ? Était-elle chauffée ? Bref, toutes ces choses qui influencent fortement l'issue d'une discussion. Il en va de même pour l'humeur. L'homme est sans arrêt entouré d'objets animés et inanimés. Il côtoie d'autres personnes, un animal de compagnie, vit dans un logement dont les couleurs, l'ameublement lui plaisent. En un mot, il entre en harmonie avec ce qui l'entoure.

La dépression apparaît lorsque cette harmonie disparaît. Elle se manifeste par trois symptômes cardinaux (3) :

1° L'inversion du rythme nyctéméral. Lorsque je suis en harmonie avec ce qui m'entoure, je le suis forcément avec la Nature ; je m'active le jour et je dors la nuit. Le dépressif, lui, somnole le jour et souffre d'insomnie.

2° La perte d'énergie vitale (l'anormie). Les philosophes grecs nous ont enseigné que seul, le changement attire notre attention (4). Ainsi, personne ne se pose la question de ce qui lui a permis de se lever le matin, prendre sa douche, et partir travailler. Lorsque ces gestes quotidiens deviennent impossibles, alors seulement, la question de l'énergie vitale se pose ; elle a disparu. En fait, notre élan vital tient de la participation au mouvement du Monde, et donc de notre harmonie avec celui-ci.

3° La perte de capacité de plaisir (anhédonie). La capacité de plaisir est intimement liée à l'harmonie entre la personne et ce qui l'entoure. C'est par ailleurs, le symptôme le plus facile à investiguer en clinique. Si je vois un patient pour la première fois, je lui demande ce qui lui a fait plaisir au cours des trois derniers jours ; un patient dépressif me répond « rien ». C'est encore plus facile si je connais bien le patient. Un grand amateur de football, en bonne santé organique, qui ne se rend plus aux entraînements, qui ne regarde plus les compétitions à la télévision est vraisemblablement anhédonique.

Comme nous le voyons, l'état dépressif est la plupart du temps facile à diagnostiquer. Il répond généralement bien au traitement et le patient peut reprendre ses activités à court terme. Retenons cette dernière notion, elle nous sera utile par la suite.

LE TROUBLE PANIQUE

En 1980 paraît le DSM III. Nous y trouvons le trouble panique. Pour entrer dans la catégorie du trouble panique, les patients doivent avoir des attaques de panique survenant de façon tout à fait inattendue. Voici la définition de l'attaque de panique (5) :

Une période bien délimitée de crainte ou de malaise intense, dans laquelle au minimum quatre des symptômes suivants sont survenus de façon brutale et ont atteint leur acmé en moins de dix minutes :

1. palpitations, battements de cœur ou accélération du rythme cardiaque
2. transpiration
3. tremblements ou secousses musculaires
4. sensations de «souffle coupé» ou impression d'étouffement
5. sensation d'étranglement
6. douleur ou gêne thoracique
7. nausée ou gêne abdominale
8. sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement
9. déréalisation (sentiments d'irréalité) ou dépersonnalisation (être détaché de soi)
10. peur de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou
11. peur de mourir
12. paresthésies (sensations d'engourdissement ou de picotement)
13. frissons ou bouffées de chaleur

En fait, l'appellation était nouvelle, la pathologie ne l'était pas. Elle était décrite dans tous les manuels de psychiatrie depuis bien longtemps ; on l'appelait raptus anxieux ou crise d'angoisse (6).

Le trouble anxieux est souvent méconnu et reçoit toutes sortes de mauvais diagnostics alors que son traitement est simple et que le pronostic est bon (7).

LE BURN OUT

Aux USA, dans le courant des années 1970, les psychologues sont interpellés par le nombre croissant de soignants que se désengagent de leur activité professionnelle, suite à un état de fatigue (8).

En 1981, Maslach définit le burn out comme « un syndrome d'épuisement émotionnel, de dépersonnalisation et de réduction de

l'accomplissement personnel qui apparaît chez les individus impliqués professionnellement auprès d'autrui » (9).

Le burn out est un syndrome présentant trois caractéristiques principales :

- Un affaiblissement psychique et physique, il s'agit d'un épuisement émotionnel.
- Une perte d'empathie voire du cynisme, il s'agit de la dépersonnalisation.
- La réduction de l'accomplissement personnel entraînant une diminution du rendement et un absentéisme. La personne concernée ne voit plus le sens de son investissement dans l'entreprise.

Le terme de burn out qui en traduction littérale veut dire « réduire en cendres » est emprunté à l'industrie aéronautique : il signifie que l'étagé de la fusée a brûlé toute son énergie.

Le burn out n'est pas tant la conséquence d'un stress extrême que d'un déséquilibre entre le stress quotidien et le «return». Expliquons-nous. Toute activité médicale engendre un certain niveau de stress. À titre d'exemple, le travail en salle d'urgences, au quartier opératoire ou aux soins intensifs engendre un état de tension. Celui-ci est généralement bien toléré pour autant que le soignant reçoive un «return», c'est-à-dire une gratification ou au moins un sentiment d'efficacité. Le burn out apparaît généralement lorsque ce «return» s'affaiblit (10).

Dans certains pays, le burn out a atteint de proportions impressionnantes. Ainsi, en Suède, un médecin hospitalier sur trois demande une nouvelle affectation alors qu'un médecin sur dix souhaite quitter la profession médicale (11).

En France, dans les hôpitaux universitaires, plus d'un chef de service sur trois souhaite abandonner ses fonctions alors que près d'un non chef de service sur deux refuserait cette promotion si elle lui était proposée. Comment comprendre les résultats de cette étude alors qu'il y a peu le poste de chef de service dans un hôpital universitaire représentait encore le sommet de la carrière médicale ? Selon Masquelet, les charges qui pèsent sur les épaules d'un chef de service sont devenues de plus en plus écrasantes : On attend de lui qu'il soit un excellent clinicien mais également un bon gestionnaire ; il lui faut enseigner et diriger de nombreux travaux

de recherche.

Parallèlement, son pouvoir de décision s'est considérablement réduit au profit d'une direction de plus en plus administrative. On retrouve donc ici un phénomène de déséquilibre (12).

Nous voyons donc que le pronostic du burn out est mauvais. Habituellement, il faut changer d'employeur, quelquefois la meilleure solution est un changement de métier. Il convient toutefois de se réjouir que des cliniques du burn out voient le jour et tentent une réinsertion professionnelle du travailleur en souffrance.

Maslach s'était, en un premier temps, intéressée au monde des soignants. Aujourd'hui, nous considérons que le burn out peut apparaître dans toute entreprise.

Tel que nous l'avons décrit, le burn out est une entité discrète. Toutefois, s'il n'est pas diagnostiqué à temps, il peut se compliquer d'une assuétude ou d'un état dépressif. La prise en charge sera dès lors encore plus difficile.

CORRÉLATS DU BURN OUT

Rössler a longuement étudié les corrélats personnels et les corrélats de l'entreprise en matière de burn out (13). En effet, dans une même entreprise, tout le monde ne fait pas un burn out. En d'autres termes, quelles sont les personnalités à risques, quelles sont les entreprises à risque ?

Corrélats personnels

- Enthousiasme, créativité, goût du contrôle.
- Les jeunes sont plus à risque que leurs aînés.
- Il y aurait une discrète prédominance féminine.

Corrélats de l'entreprise

- Organigrammes imprécis.
- Charge de travail élevée.
- Contact direct avec le patient et sa famille.
- Manque de soutien des collègues et de la hiérarchie.
- Manque de feedback positifs.
- Absence de concertation dans les prises de décision.

PRÉVENTION

À la lecture de ce qui précède, nous comprenons facilement qu'une entreprise qui souhaite améliorer le bien-être de ses travailleurs veillera à améliorer sa communication ainsi qu'à créer une culture de concertation et de feedback positifs (14).

CONCLUSION

Nous constatons que le burn out est une entité bien précise qui prend ses racines dans le milieu du travail et qui, s'il n'est pas compliqué, n'a presque pas de répercussion dans la vie privée : le patient reste énergique à la maison et garde un goût prononcé pour ses loisirs. Quelquefois, le sommeil est discrètement affecté. Il s'agit donc bien d'une maladie professionnelle. Le surdiagnostic du burn out pose donc problème ; en effet, dans le burn out, la prescription d'antidépresseurs sera sans

effet et, comme nous l'avons dit, le pronostic sera moins favorable que dans un état dépressif ou un trouble panique. Nous pouvons, à cet égard, émettre une hypothèse. Notre société prône l'excellence, la performance. Un patient dépressif ou anxieux ne répond pas à ces critères. Par contre, celui qui présente un burn out est perçu comme un « battant » qui ne s'est pas ménagé et qui a sans doute méconnu ses limites. Il est bien légitime de réagir ainsi ; lorsqu'on souffre, le regard de l'autre est perçu avec une sensibilité toute particulière.

TAKE HOME MESSAGE

Le burn out est une entité nosographique spécifique qui, lorsqu'elle n'est pas compliquée, relève de la médecine du travail et non de la psychiatrie.

RÉFÉRENCES

1. Saint-Augustin. *Les Confessions*. Gallimard 1998; 1040-1041.
2. Safranski R. *Heidegger et son temps*. Grasset 1994; 172-173.
3. Schotte J. *Szondi avec Freud*. De Boeck 1990; 173-213.
4. Werner Ch. *La philosophie grecque*. Payot 1972; 17-41.
5. American Psychiatric Association. *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson 2015; 244-256.
6. Ey H. *Manuel de Psychiatrie*. Masson 1978; 229.
7. Stein D. *Clinical Manual of Anxiety Disorders*. American Psychiatric Publishing 2004; 13-35.
8. Freudenberger HJ. Staff burn out. *J Social Issues* 1974; 30: 159-165.
9. Maslach C, Jackson SE. The measurement of experienced burnout. *J Occupation Behav* 1981; 2: 99-113.
10. Luts A. Le burn out chez le médecin. *Santé Conjuguée* 2005; 1(32): 63-66.
11. Bonn D. Work-related stress: can it be a thing of the part? *Lancet* 2000; 355: 124.
12. Masquelet A. La fonction de chef de service en milieu hospitalier. *Cités* 2001 ; 6: 137-142.
13. Rossler W. Stress, burnout and job dissatisfaction in mental health workers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262 : 65-69.
14. Luts A. La santé mentale des médecins. *Louvain Med* 2002 ; 121 : 1-5.

CORRESPONDANCE

Pr. ALAIN LUTS

Chef de Clinique
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de psychiatrie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

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



CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE¹

DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV²



Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

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

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

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

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



MSD Belgium sprl
5, Clos du Lynx - 1200 Bruxelles
www.msd-belgium.be

Probactiol®

Préparation avec un dosage élevé en bactéries vivantes

- ✓ Colonisation complète de l'intestin en 24h
- ✓ *Lactobacillus acidophilus* NCFM® souche très documentée
Exclusivité Metagenics
- ✓ Résiste aux sels biliaries et à l'acide gastrique
Souches d'origine humaine
- ✓ Conservation optimale à température ambiante
Grâce à la technologie de production ProtectAir®
- ✓ Seulement 1 prise par jour



Usage chronique

Probactiol® mini

gouttes



NOUVEAU

1 milliard de bactéries vivantes
L. rhamnosus LGG®
B. lactis BB-12®

5,7ml (~21 portions) - €17,99

Posologie: 1 portion/jour (= 6 gouttes)



Probactiol® junior

comprimés
à mâcher



NOUVEAU

5 milliards de bactéries vivantes
2,5 milliards de *L. acidophilus* NCFM®
2,5 milliards de *B. lactis* Bi-07
1 µg de vitamine D (20%*)

28 comprimés à mâcher - €12,99
56 comprimés à mâcher - €21,49

Posologie: 1 à 2 compr. à mâcher/jour



Probactiol® plus

gélules



25 milliards de bactéries vivantes
12,5 milliards de *L. acidophilus* NCFM®
12,5 milliards de *B. lactis* Bi-07
2,5 µg de vitamine D (50%*)

15 gélules - €13,99
30 gélules - €24,99
60 gélules - €38,99
120 gélules - €64,99

Posologie: 1 gél./jour



Usage aigu

Probactiol® duo

gélules



6 milliards de *S. boulardii*
8,5 milliards de bactéries vivantes
L. acidophilus NCFM®, *B. lactis* Bi-07
L. paracasei Lpc-37, *B. lactis* Bi-04
1,25 µg de vitamine D (25%*)

15 gélules - €13,99
30 gélules - €24,99

Posologie: 1 à 2 gél./jour
Préventif: 1 gél./jour
En cas de désagrèments: 2 gél. /jour



*A.R.: apport de référence

DES BACTÉRIES POUR TRAITER LE DIABÈTE DE TYPE 2 ? *

Patrice Cani

Bacteria to treat type 2 diabetes ?

Obesity and Type 2 diabetes are both associated with low-grade inflammation. Among the possible pathomechanisms, their link to intestinal bacteria is becoming increasingly convincing. Evidence suggests that gut microbiota plays a key role in triggering inflammation and insulin resistance through various mechanisms, such as the translocation of bacteria or bacterial components that induces metabolic endotoxemia. Certain intestinal bacteria may also be either deleterious or beneficial to glucose homeostasis. Among these, the specific role of *Akkermansia muciniphila* is currently being investigated.

KEY WORDS

Obesity, diabetes, gut microbiota, *Akkermansia muciniphila*, inflammation

* Cet article a été publié dans le numéro de Louvain Médical, 13^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie, Louvain Med 2016 ;135 (3): 135-138

L'obésité et le diabète de type 2 sont associés à une inflammation de bas grades. Parmi les nouveaux mécanismes, le lien avec les bactéries intestinales semblent de plus en plus convaincant. Ce microbiote intestinal jouerait un rôle clé dans le déclenchement de l'inflammation et de l'insulino-résistance via différents mécanismes comme par exemple la translocation de bactéries ou encore de composés bactériens avec le développement de l'endotoxémie métabolique.

Certaines bactéries intestinales pourraient aussi contribuer de façon délétère ou au contraire bénéfique à l'amélioration de l'homéostasie glucidique. Parmi les candidats potentiels, le rôle d'*Akkermansia muciniphila* est actuellement investigué.

L'obésité et le surpoids sont classiquement associés à une inflammation de bas grade. Cette inflammation contribue aux développements de l'insulino-résistance, du diabète de type 2 et autres complications cardio-métaboliques. Cette dernière décennie de nombreux travaux ont associé le microbiote intestinal (anciennement appelé: flore intestinale) au développement de ces désordres métaboliques (1,2).

Au cours de ces vingt dernières années, notre laboratoire a contribué à mieux comprendre et élucider comment le microbiote intestinal arrivent à dialoguer avec notre organisme et contribue au développement de l'obésité et ses désordres métaboliques associés (résistance à l'insuline, diabète de type 2, inflammation métabolique, stéatose hépatique non alcoolique (NASH)) (3-5).

ENDOTOXÉMIE MÉTABOLIQUE

Parmi les candidats impliqués dans cette inflammation, nous avons proposé que des constituants de la paroi des bactéries intestinales (grams négative) comme les lipopolysaccharides (LPS) (ou encore appelés endotoxines) joueraient un rôle essentiel dans le déclenchement de certains de ces désordres (6). Les LPS sont des molécules pro-inflammatoires puissantes, produites continuellement par le microbiote intestinal et dont l'absorption est directement liée à l'ingestion de lipides alimentaires (3,7). En effet, les bactéries intestinales contribueraient à l'inflammation associée aux désordres métaboliques par des mécanismes impliquant

notamment une augmentation des taux de LPS plasmatiques et que nous avons défini comme étant une « endotoxémie métabolique » (3). L'existence de l'endotoxémie métabolique et son rôle dans le déclenchement de l'inflammation et de l'insulino-résistance associée à l'obésité et au diabète de type-2 a tout d'abord été mis en évidence expérimentalement chez l'animal, mais a ensuite été largement confirmé chez l'homme (3,7-9). D'un point de vue expérimental, nous avons démontré qu'une infusion chronique de LPS mimant l'endotoxémie métabolique induit une inflammation et une insulino-résistance associée à une stéatose hépatique.

Par ailleurs, l'inactivation du récepteur au LPS (CD14/Toll-like receptor 4 (TLR-4)) protège contre le développement des différents désordres métaboliques induits par le LPS ou encore un régime riche en graisse.

DIALOGUES ENTRE BACTÉRIES ET CELLULES HÔTES

Plus récemment, nous avons démontré que le dialogue établi entre les bactéries intestinales et les cellules de l'intestin de l'hôte jouait un rôle clé dans le développement de l'obésité et du diabète. En inactivant de façon spécifique (dans les cellules épithéliales de l'intestin) une protéine du système immunitaire inné appelée MyD88¹ permet de réduire l'inflammation, l'insulino-résistance et le diabète de type-2 associés à un régime riche en graisses (10). Cette protection est directement dépendante de la composition et l'activité des bactéries intestinales suggérant donc que les cellules intestinales jouent un rôle clé dans la réponse systémique aux composants du microbiote intestinal.

Dans ce contexte, la fonction barrière de l'intestin est primordiale afin de limiter au maximum le passage de composés indésirables provenant de la lumière intestinale vers la circulation sanguine et les tissus de l'hôte. L'efficacité de cette barrière intestinale est assurée par différents types cellulaires et différents mécanismes (protéines des jonctions serrées, couche de mucus, protéines antimicrobiennes et immunoglobulines, ...) (10).

Parmi les mécanismes potentiellement impliqués dans le dialogue bactéries-hôtes, nous avons découvert que le microbiote intestinal était en étroite interaction avec le système endocannabinoïde (eCB) et ses lipides bioactifs (11,12). En effet,

le système eCB est impliqué dans le contrôle de la fonction barrière de l'intestin et certaines bactéries (ou microbiotes intestinaux) seraient associées soit à une protection ou au contraire au déclenchement de désordres de la barrière intestinale pour revue (6).

Plus récemment, nous avons découvert que le système eCB présent dans le tissu adipeux, et plus précisément l'enzyme de synthèse des *N*-acyléthanolamines (NAPE-PLD) exerce un rôle clé sur la régulation du métabolisme énergétique (11). Cette enzyme est impliquée dans la synthèse de molécules bioactives dont certaines sont déjà connues pour leurs effets sur l'inflammation et la régulation de l'appétit.

En utilisant des outils génétiques, nous avons découvert qu'éliminer l'enzyme spécifiquement dans les adipocytes entraîne une obésité et une insulino-résistance. Ceci est associé à une disparition presque complète des cellules beiges indiquant donc une incapacité d'oxyder les graisses. L'absence de NAPE-PLD dans cet organe empêche également le développement des cellules beiges lors d'une exposition au froid empêchant chez ces souris une dépense d'énergie pour produire de la chaleur.

Nos travaux montrent que les animaux n'ayant plus de NAPE-PLD dans le tissu adipeux développent une inflammation associée à une endotoxémie métabolique. En accord avec cette observation la composition des bactéries de l'intestin de ces animaux est également différente.

Ce résultat surprenant suggère donc que le tissu adipeux dialoguerait avec l'intestin et les bactéries. Mais ce dialogue ne se fait pas que dans le sens partant du tissu adipeux vers l'intestin. En effet, transférer les bactéries de l'intestin de ces souris dans des animaux axéniques provoque une diminution du « browning/beiging » et de l'oxydation des graisses, suggérant donc que les bactéries de l'intestin seraient capables de contrôler le métabolisme du tissu adipeux. Nos travaux suggèrent donc que certains lipides bioactifs modifieraient le métabolisme par un dialogue métabolique microbiote-hôte.

¹ MyD88 ou myeloid differentiation primary response gene 88 est impliquée dans la voie de signalisation de la plupart des TLR's.

UNE PLACE DE CHOIX POUR CERTAINS CANDIDATS ?

Différents travaux ont montré une association entre la composition du microbiote intestinal, le poids corporel ou encore l'hyperglycémie et le diabète de type-2. De nombreuses analyses métagénomiques montrent que certaines bactéries ou familles bactériennes sont augmentées ou diminuées dans les fèces des patients diabétiques de type-2 par rapport à des individus non diabétiques mais, à ce jour il n'existe pas de véritable « listing » fiable pour suggérer un lien causal entre ces observations et le déclenchement du diabète.

Par contre, il existe une autre bactérie appelée *Akkermansia muciniphila* ; qui nous semble être intéressante dans le contexte de désordres métabolique. En effet à plusieurs reprises, cette bactérie a été associée avec le métabolisme énergétique et glucidique. Par exemple, nous avons découvert que cette bactérie était moins présente chez des souris obèses et diabétiques de type 2, et ce quel que soit le modèle, c'est-à-dire génétique ou nutritionnel (13,14). Ensuite, nous avons démontré que l'administration d'*Akkermansia muciniphila* à des animaux obèses et diabétiques permettait de diminuer le gain de poids corporel, d'améliorer la glycémie, l'insulino-résistance, de renforcer la barrière intestinale et de diminuer l'inflammation métabolique (14), d'autres équipes ont récemment confirmé ces observations (15,16).

Chez l'homme, différentes études ont mis en évidence que la présence d'*Akkermansia muciniphila* était inversement corrélée avec le poids corporel ou encore la glycémie (17-19). Notons cependant que l'abondance de cette bactérie est augmentée par la prise de metformine, ce qui en fait un facteur confondant lors de son investigation dans l'intestin de patients diabétiques de type-2 (20,21).

Nos travaux récents ont mis en évidence que l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* permettrait de prédire la réponse et les améliorations métaboliques d'un patient suite à un régime hypocalorique. Plus précisément, les sujets ayant plus

d'*Akkermansia muciniphila* avant l'intervention nutritionnelle sont ceux qui présenteront la meilleure amélioration de la sensibilité à l'insuline, une plus forte diminution du cholestérol total et LDL et du tour de taille. *Akkermansia muciniphila* était également inversement corrélée à la glycémie à jeun mais également à d'autres paramètres ; comme par exemple le rapport hanche/taille et la taille des adipocytes dans le tissu adipeux sous cutané (17). Nous venons de découvrir que l'inactivation de la bactérie par pasteurisation augmente ses effets sur de nombreux paramètres de l'obésité ; et qu'une protéine isolée de la bactérie est impliquée dans les effets bénéfiques (22).

À ce jour, aucune étude d'intervention n'a pu démontrer si cette bactérie avait potentiellement des effets bénéfiques pour la santé. Cette hypothèse est actuellement en cours d'investigation aux Cliniques universitaires Saint-Luc en collaboration avec les Professeurs Jean-Paul Thissen, Michel Hermans, Dominique Maiter et le Docteur Audrey Loumaye (www.microbes4U.be).

En conclusion, de nombreux travaux sont en cours et sur une période relativement courte d'une décennie, un nombre important d'avancées ont été réalisées. De toute évidence, l'influence du microbiote intestinal sur l'homéostasie glucidique et énergétique est complexe et multifactorielle, cependant certaines pistes pourraient être évoquées pour une prise en charge spécifique du syndrome métabolique. Tant les cibles comme l'immunité ou encore différents métabolites bactériens semblent être particulièrement intéressants. La recherche actuelle encourage le développement de nouvelles cibles thérapeutiques qui seront très probablement personnalisées.

Ce travail est en partie supporté par un ERC Starting Grant 2013 (European Research Council, Starting grant 336452-ENIGMO), un POC ERC grant 2016 (Microbes4U), Fondation Saint-Luc (Prix de la Banque Transatlantique Belgium), le Fonds de la Recherche Scientifique - FNRS for the FRFS-WELBIO grant: WELBIO-CR-2012S-02R.

1. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101, 15718-15723.
2. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009; 15, 1546-1558.
3. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-1772.
4. Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10: 729-734.
5. Cani PD, Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60 (1):58-66.
6. Cani PD, Plovier H, Van Hul MV, Geurts L, Delzenne NM, Druart C, Everard A. Endocannabinoids [mdash] at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nature Rev Endocrinol* 2016 Mar;12(3):133-43..
7. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, *et al.* Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87: 1219-1223.
8. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen, K, Pussinen PJ, Syrjanen J, Forsblom C, *et al.* Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care* 2011; 34: 1809-1815.
9. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 392-397.
10. Everard A, Geurts L, Caesar R, Van Hul M, Matamoros S, Duparc T, *et al.* Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nature communications* 2014; 5 : 5648.
11. Geurts L, Everard A, Van Hul M, Essaghir A, Duparc T, Matamoros S, *et al.* Adipose tissue NAPE-PLD controls fat mass development by altering the browning process and gut microbiota. *Nature communications* 2015; 6: 6495.
12. Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392.
13. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, *et al.* Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011; 60: 2775-2786.
14. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, *et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9066-9071.
15. Org E, Parks BW, Joo JW, Emert B, Schwartzman W, Kang EY, *et al.* Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 2015; 25(10):1558-69.
16. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, Bae JW. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2014; 63: 727-735.
17. Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, *et al.* *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016 Mar;65(3):426-36.
18. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, *et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013; 500: 541-546.
19. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, *et al.* Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One* 2013; 8: e71108.
20. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier, E, Sunagawa S, *et al.* Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* 2015; 528 : 262-266.
21. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490: 55-60.
22. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts, *et al.* *Nature Medecine* 2017; 23:107-113.

CORRESPONDANCE

Pr. PATRICE CANI

Research Associate FRS-FNRS
 Université catholique de Louvain
 Louvain Drug Research Institute,
 WELBIO (Wallon Excellence in Life sciences and BIOTEchnology)
 Metabolism and Nutrition research group
 Avenue E. Mounier, 73/B1.73.11
 B-1200 Brussels, Belgium
 Email: patrice.cani@uclouvain.be
 Twitter: @MicrObesity

NEW

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

NEW

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



- ✦ **PARACETABS[®]** | paracétamol
- ✦ **PARACETABS[®] FORTE** | paracétamol
- ✦ **Celecoxib Apotex[®]**
- ✦ **Diclofenac Apotex[®]**
- ✦ **DICLOTOPIC[®]** | diclofénac gel

- ✦ **Simvastatine Apotex[®]**
- ✦ **Atorvastatin Apotex[®]**
- ✦ **Pravastatine Apotex[®]**
- ✦ **Amlodipine Apotex[®]**
- ✦ **Clopidogrel Apotex[®]**

- ✦ **Sildenafil Apotex[®]**
- ✦ **RANOMAX[®]** | tamsulosine

- ✦ **Duloxetine Apotex[®]**

- ✦ **Omeprazol Apotex[®]**
- ✦ **Pantoprazol Apotex[®]**
- ✦ **MOVOLAX[®]** | macrogol

- ✦ **ALPRATOP[®]** | alprazolam

- ✦ **Donepezil Apotex[®]**
- ✦ **Memantine Apotex[®]**

APOTEX

Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ?

Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME

Martin Buysschaert

Are SGLT-2 inhibitors an holistic approach for treating patients with type 2 diabetes?

A state of the art after the EMPA-REG OUTCOME Trial

SGLT-2 inhibitors, when administered to patients with type 2 diabetes, result in an improved glycemic control, which is attributable to the agent's glucoretic effect, in addition to weight loss and reduced blood pressure. A huge number of controlled studies have demonstrated these effects for empagliflozin (Jardiance®). Moreover, the EMPA-REG OUTCOME TRIAL has also evidenced a clear cardiovascular and renal benefit for Jardiance®. This agent, indeed, reduces the risk of total and cardiovascular mortality respectively by 32% and 38%, and the risk of hospitalization for heart failure by 35%. The risk of nephropathy (incident or deterioration of a preexisting disease) is also reduced by 39%.

The aim of this paper is to propose a state of the art in the field and to discuss the place of Jardiance® in clinical practice, based on scientific data.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, empagliflozin, cardiovascular disease, nephropathy, treatment

Les inhibiteurs des transporteurs SGLT-2 (gliflozines) sont une nouvelle 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®) a fait l'objet d'études structurées le confirmant. EMPA-REG OUTCOME, un essai international récemment publié, vient en outre de mettre en évidence un bénéfice cardiovasculaire et rénal majeur sous empagliflozine chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Jardiance® réduit en effet les risques de mortalité totale et, plus spécifiquement, de mortalité cardiovasculaire, respectivement de 32% et 38% par rapport au placebo, et celui d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 35%. Le risque de survenue ou d'aggravation d'une néphropathie chez ces malades est également diminué de 39%.

Le but de cet article est de proposer un état des lieux et d'intégrer les données scientifiques qui concernent Jardiance® en pratique clinique.

Que savons-nous à ce propos ?

Les SGLT-2 inhibiteurs (ou gliflozines) sont une nouvelle classe thérapeutique efficace dans le traitement du diabète de type 2. L'étude EMPA-REG OUTCOME a démontré, en outre, un bénéfice cardiovasculaire important chez des diabétiques de type 2 à risque traités par empagliflozine vs. un placebo.

Que nous apporte cet article ?

L'article confirme l'intérêt et la place de l'empagliflozine dans l'algorithme thérapeutique moderne du diabétique de type 2, sachant aussi son bénéfice cardiovasculaire et, comme plus récemment rapporté, un effet de néphroprotection.

What is already known about the topic?

SGLT-2 inhibitors are a new therapeutic class in type 2 diabetes. The EMPA-REG OUTCOME TRIAL has recently evidenced a cardiovascular benefit in high risk patients treated with empagliflozin vs. placebo.

What does this article bring up for us?

The article confirms, based on recent scientific data, the place of empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes due also to its cardiovascular benefit and, as recently shown, to a nephroprotective effect.

INTRODUCTION

C'est un fait validé par la communauté scientifique internationale: le diabète sucré en 2017 est un problème – un défi – de santé publique à l'échelle du monde. Pour deux raisons principales: il y a d'abord son augmentation de prévalence selon un mode pandémique; il y a ensuite le génie malin de la maladie à développer, potentiellement, à long terme, un ensemble de « complications » neurologiques ou vasculaires invalidantes.

Le premier constat est donc celui de la pandémie. Il y avait, en 2015, 415 millions de diabétiques dans le monde (soit 8.8 % de la population) et les projections de l'*International Diabetes Federation* (IDF) indiquent qu'ils seront 640 millions (10.4 %) dans 25 ans (1,2). Il s'agit essentiellement de diabètes de type 2 qui représentent plus de 80% de l'ensemble des diabètes. À ces chiffres vertigineux, il convient encore d'ajouter plus de 300 millions de personnes « prédiabétiques » qui seront près de 500 millions en 2040. Cette croissance concerne principalement les pays émergents et, en leur sein de manière plus ciblée, les populations à faibles revenus. L'Europe n'est cependant pas à l'abri avec aujourd'hui 60 et demain (2040) 70 millions de sujets atteints. En Belgique, dans le groupe d'âge [20-79 ans], l'IDF identifie plus de 540 000 cas, soit 6.7 % de notre population, et encore autant de personnes prédiabétiques.

Le second constat – qui fait logiquement suite au premier – est celui des dégâts « collatéraux » du diabète (« complications ») qui peuvent se développer après quelques années d'insuffisance thérapeutique et de médiocrité glycémique. Il s'agit d'une part de lésions neurologiques ou microvasculaires abîmant les yeux, et chez près de 35 % des diabétiques de type 2, les reins (3). Il y a d'autre part les complications cardiovasculaires mortifères qui sont deux à quatre fois plus fréquentes chez le diabétique que chez la personne non diabétique. Il s'agit essentiellement de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque, d'accidents vasculaires cérébraux et/ou d'artérite périphérique (3).

Le rôle « toxique » de l'hyperglycémie chronique dans la genèse de ces lésions est démontré entre autres par les études d'intensification thérapeutique et d'optimisation glycémique qui mettent en évidence, tant dans les diabètes de type 1 que de type 2, une réduction du risque de complications micro – et macrovasculaires – par rapport aux traitements conventionnels (3-5). L'essai « contradictoire » ACCORD qui concerne principalement la macroangiopathie, lorsqu'il est « déconstruit » sur le plan génétique, indique également un « gain » cardiovasculaire dans un sous-groupe de diabétiques de type 2 qui ne sont porteurs d'aucune mutation d'allèles (6). Cela étant, il est aujourd'hui reconnu que l'étiologie de la macroangiopathie est plurielle et que les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie et/ou tabac) l'amplifient – et doivent donc être parfaitement maîtrisés pour éviter le développement de cette complication (7).

Eu égard à l'ensemble de ces observations, l'excellence glycémique reste donc à ce jour un objectif dominant. Une palette de médicaments efficaces permet aujourd'hui d'y tendre. Toutefois, dans le contexte des complications rénales et cardiovasculaires, il y aurait cependant – raisonnablement – une plus-value pour les médicaments qui, à côté de leur « simple » effet hypoglycémiant, démontreraient un bénéfice « direct » sur l'évolution de la néphropathie et/ou de la macroangiopathie. C'est dans ce contexte qu'il faut situer l'étude EMPA-REG OUTCOME (8). Elle met en effet en évidence le fait que l'empagliflozine (Jardiance®) est associée, à côté de son effet hypoglycémiant déjà reconnu, à un tel bénéfice cardiovasculaire et rénal chez des diabétiques de type 2 à risque (9,10).

Le but de cet article est dès lors de proposer un état des lieux en 2017 sur les SGLT-2 (pour Sodium-Glucose Cotransporter-2) inhibiteurs (gliflozines), en particulier sur l'empagliflozine, et de cibler les données EMPA-REG OUTCOME pour les intégrer en pratique dans une prise en charge moderne – phénotypée – du patient diabétique de type 2.

SGLT-2 INHIBITEURS : DÉFINITION ET RÉSUMÉ DES MODES D'ACTION

Les SGLT-2 inhibiteurs sont une classe de médicaments oraux qui inhibent les transporteurs SGLT-2 au niveau du rein, et en conséquence, la réabsorption tubulaire du glucose. 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 à 80 g/j) avec, en conséquence, une réduction de la glycémie plasmatique. Cet effet « glucorétique » est associé à une perte calorique d'environ 280 à 320 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 avec comme dividende supplémentaire une réduction de la tension artérielle (11). Ces différents bénéfices cliniques (sur la glycémie, le poids et la tension artérielle) ont été rapportés pour l'empagliflozine par un ensemble d'études structurées, randomisées et contrôlées, dont une synthèse a été publiée par Buyschaert en 2015 (12).

En résumé, Jardiance®, administré à la dose de 10 et 25 mg chez les diabétiques de type 2, seul ou combiné à d'autres médicaments hypoglycémiant, y compris l'insuline, est associé, à moyen et long terme, à une réduction de l'ordre de 0,7 à 0,9 % de l'hémoglobine glycatée (HbA1c) et à une diminution significative des glycémies à jeun et/ou nyctémérales par rapport au placebo, sans augmentation du risque d'hypoglycémie. En parallèle, une perte pondérale, d'environ 2.0 à 2.5 kg, est aussi objectivée vs. le placebo ou certains comparateurs actifs (sitagliptine, glimépiride), y compris chez les diabétiques de type 2 insulino-traités. Ces résultats sont également couplés à une diminution des tensions artérielles systolique et diastolique (12). Les effets secondaires des gliflozines sont habituellement limités à une augmentation, dans certaines

études, des infections urinaires et surtout génitales, en particulier chez la femme (12). Quelques cas d'acidocétose euglycémique ont été rapportés *a priori* chez des patients très insulino-déficients (13).

ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME : RÉSUMÉ DU DESIGN ET DES OBJECTIFS (8)

L'objectif principal de cet essai international était d'évaluer, dans une cohorte de personnes diabétiques de type 2 à très haut risque cardiovasculaire, la sécurité cardiovasculaire (non infériorité ou supériorité statistique) de l'empagliflozine par rapport à un placebo. Le critère pluriel d'évaluation primaire comportait la survenue de décès cardiovasculaires, d'un infarctus myocardique non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) non mortel (3P-MACE pour *Three Points-Major Adverse Cardiovascular Events*). Les critères d'évaluation secondaire prédéfinis étaient principalement tous les événements cardiovasculaires considérés individuellement ainsi que l'évolution de la microangiopathie, en particulier rénale.

7020 patients ont été inclus dans l'étude dont la durée médiane a été de 3,1 années. Une description exhaustive de leurs caractéristiques cliniques a été publiée dans *Louvain Médical* (14). Il est cependant important de rappeler qu'un risque cardiovasculaire élevé était un critère absolu d'inclusion. Plus spécifiquement sur le plan rénal, 17,8 % des patients avaient à l'inclusion une filtration glomérulaire (eGFR pour *estimated Glomerular Filtration Rate*) à 45-49 ml/min/1.73 m² et 7,7 % une valeur entre 30 et 44 ml/min/1.73 m². Dans le cadre d'un suivi rénal, les patients ont d'ailleurs été subdivisés en deux groupes, l'un caractérisé par une eGFR ≤ 59 ml/min/1.73 m² et l'autre ≥ 60 ml/min/1.73 m². Il n'y avait aucune différence clinique significative entre ces deux groupes. Par ailleurs, une microalbuminurie ou une macroprotéinurie étaient retrouvées respectivement chez 26,7 % et 16 % des sujets inclus.

L'empagliflozine aux doses de 10 ou 25 mg a été administrée aux malades pendant toute la durée de l'étude, en ajout aux traitements hypoglycémisants antérieurs (y compris l'insuline), qui devaient cependant être « renforcés » si nécessaire en cours d'étude dans les groupes empagliflozine et placebo pour obtenir le meilleur contrôle glycémique possible. De la même manière, les facteurs de risque non glycémiques devaient également faire l'objet d'une thérapie proactive, déclinée selon les habitudes et algorithmes conventionnels pour une maîtrise optimale au cours du suivi. Dans ce contexte, un traitement par aspirine, statines ou inhibiteurs du système rénine/angiotensine était déjà prescrit avant l'inclusion chez près de 80 % de l'ensemble des patients.

ÉTUDE EMPA-REG OUTCOME: RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (9,10)

1. Dans le champ des glycémies et autres facteurs de risque conventionnels, l'étude mettait en évidence au cours de suivi sous Jardiance® une réduction de l'HbA1c de 0,4 %, vs. le placebo. Comme déjà précisé (cf. infra), il faut rappeler qu'une optimisation glycémique *per se* sous Jardiance® (vs. placebo) n'était pas un "endpoint" de l'étude, l'objectif étant d'atteindre une valeur d'HbA1c aussi proche que possible de celle sous placebo. Il fut aussi observé sous Jardiance® une perte pondérale de 3 % et une diminution respectivement de 4 et de 2 mmHg des tensions artérielles systolique et diastolique vs. le placebo. Le rapport LDL/HDL-cholestérol était inchangé.
2. Dans le champ cardiovasculaire, comme indiqué dans le tableau 1, l'étude démontrait de manière « forte », un bénéfice cardiovasculaire significatif dans le groupe Jardiance® aux deux doses de 10 et 25 mg/j par rapport au placebo (9). Ceci signifie qu'en termes d'objectif primaire (décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC non fatal), il existait une réduction de risque de 14 %, signifiant ainsi une « supériorité » statistique de l'empagliflozine par rapport au placebo. Ce résultat « global » était sous-tendu par une diminution de mortalité cardiovasculaire de 38 % et de mortalité totale de 32 %. L'étude montrait également sous empagliflozine une diminution de 35 % du risque d'hospitalisation pour décompensation cardiaque. Il est important de noter que, pour l'ensemble de ces résultats, la « divergence » positive entre empagliflozine et placebo émergeait déjà après les trois premiers mois de traitement, et ce de manière quasi équivalente aux doses de 10 et 25 mg/j. Une revue complète de ces données a été publiée par Buyschaert en 2015 (14).
3. Dans le champ rénal, Wanner *et al.* rapportent des résultats particulièrement intéressants déclinés en deux axes. Celui d'abord de l'évolution des filtrations glomérulaires qui montrent en cours d'étude (à partir de la 5^e semaine jusqu'à la fin de l'essai) un déclin annuel modeste de l'eGFR, significativement moindre sous empagliflozine que sous placebo (Tableau 2). Par ailleurs, en post-étude, comme l'indique également le tableau 2, il y a une « récupération » de l'eGFR après arrêt de l'empagliflozine qui n'est pas observée à l'arrêt du placebo (Δ eGFR en fin de follow-up : 4,7 ml/min/1.73 m² pour 10 et 25 mg d'empagliflozine vs. le placebo). L'autre axe met en évidence une convergence de bénéfices en termes de néphropathie *per se* (Tableau 3). Le risque de survenue d'une néphropathie ou d'aggravation d'une maladie préexistante était significativement réduit (39 %) sous empagliflozine. Il en était de même pour la macroalbuminurie (-38 %) ou le doublement de la créatinine sérique (-44 %). Enfin, le recours à la dialyse en cours d'étude était également réduit de 55 % chez les patients recevant de l'empagliflozine vs. le placebo. Bref, l'évolution de la néphropathie était ralentie sous gliflozines.

En synthèse, un objectif « composite » incluant la néphropathie (débutante ou aggravée) ou les décès cardiovasculaires était aussi diminué de 39 % dans le groupe actif vs. placebo (HR : 0,61 [0,55-0,69], p<0.001) (10).

DISCUSSION

Au vu des résultats de l'essai d'EMPA-REG OUTCOME, il nous semble que l'empagliflozine permet aujourd'hui une approche thérapeutique holistique du patient diabétique

Tableau 1 : Résumé des principaux résultats cardiovasculaires sous empagliflozine (E) ou placebo (P)

	Placebo (%)°	E (10+25mg) (%)°	Hazard Ratio (95 % CI)	Risque	p
objectif primaire 3P-MACE	12.1	10.5	0.86 (0.74-0.91)	-14%	NI* <0.001 S** = 0.04
décès CV	5.9	3.7	0.62 (0.49-0.77)	-38%	<0.001
décès (toutes causes, y compris CV)	8.3	5.7	0.68 (0.57-0.82)	-32%	<0.001
hospitalisations pour décompensation cardiaque	4.1	2.7	0.65 (0.50-0.85)	-35%	0.002
accident vasculaire cérébral (fatal ou non)	3.0	3.5	1.18 (0.89-1.56)	+18%	NS

° en pourcentage des patients ayant présenté l'événement

MACE : major adverse cardiovascular events ; CV : cardiovasculaire

*NI : Non infériorité ; ** S : Supériorité ; NS : Non Significatif

adapté de M. Buysschaert, Louvain Med 2015 ; 134 :403-408 (réf. 14)

Tableau 2 : Évolution de la filtration glomérulaire* durant l'étude sous empagliflozine (E) ou placebo

	Placebo	E 10 mg	E 25 mg	p
Semaines 1→4	+0.01±0.04/sem	-0.62±0.04/sem	-0.82±0.04/sem	<0.001 en faveur du Placebo
Semaine 5 → dernière semaine de l'étude (médiane : 3,0 ans)	-1.67±0.13/an	-0.19±0.11/an	-0.19±0.11/an	<0.001 en faveur de E (10-25 mg)
Suivi post-étude (médiane : 34 jours)	-0.04±0.04	+0.48±0.04	+0.55±0.04	<0.001 en faveur de E (10-25 mg)

* calculée sur base de la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) et exprimée en ml/min/1.73m²

Tableau 3 : Évolution des complications rénales durant l'étude sous empagliflozine (E) ou placebo dans la cohorte des patients diabétiques de type 2+

	Placebo (%)*	E (10+25 mg) (%)*	Hazard Ratio (95 % CI)	Risque	p
(1) Survenue ou aggravation d'une néphropathie préexistante	18,8	12,7	0,61 (0,53-0,70)	-39%	<0,001
(2) macroalbuminurie	16,2	11,2	0,62 (0,54-0,72)	-38%	<0,001
(3) doublement de la créatinine sérique (avec eGFR ≤ 45 ml/min/1.73 m ²)	2,6	1,5	0,56 (0,39-0,79)	-44%	<0,001
(4) épuration extrarénale	0,6	0,3	0,45 (0,21-0,97)	-55%	0,04
(5) [3]+[4]+décès par maladie rénale	3,1	1,7	0,54 (0,40-0,75)	-46%	<0,001
(6) microalbuminurie	51,2	51,5	0,95 (0,87-1,04)	-5%	NS

+ total des patients de deux groupes avec, à l'inclusion, soit une filtration glomérulaire (eGFR) ≤ 59 ml/min/1.73 m² ou ≥ 60 ml/min/1.73 m²

* en pourcentage des patients ayant présenté l'événement

de type 2 à haut risque cardiovasculaire. À côté des bénéfices glycémique, pondéral et tensionnel faisant suite à son activité glucorétique, l'empagliflozine est en effet associée à des dividendes cliniques importants dans les champs cardiovasculaires et rénaux. Sachant la haute prévalence de ces deux complications chroniques dans le diabète de type 2 (15,16) – et leur interrelation –, la place de l'empagliflozine dans l'arsenal – et la stratégie – thérapeutique est donc parfaitement légitimée. C'est ce que mentionnent également les recommandations 2017 de l'Association Américaine du Diabète dans leur algorithme thérapeutique où les SGLT-2 inhibiteurs trouvent une place à part entière en bi –ou (tri)thérapie, après échec de la metformine (17). Les résultats cardiovasculaires très favorables ont d'ailleurs amené récemment la *Food and Drug Administration* (FDA) à valider la place de l'empagliflozine chez les diabétiques de type 2 à risque pour réduire les décès cardiovasculaires. Reste néanmoins à définir par d'autres études (actuellement en cours) si les bénéfices rapportés se retrouveront chez les diabétiques de type 2 à moindre risque cardiovasculaire (prévention primaire) et s'ils pourront être élargis à d'autres inhibiteurs des SGLT-2 (18,19). Cela étant, si le dividende clinique est évident chez les diabétiques à haut risque, les mécanismes physiopathologiques qui en rendent compte restent très discutés. Au vu de son émergence rapide, il est improbable qu'il puisse être expliqué par les « simples » réductions de l'HbA1c, la perte pondérale et/

ou l'effet tensionnel. Le rôle d'une activité diurétique chez ces patients cardiologiquement fragiles a aussi été, à juste titre, souligné comme la réduction du volume plasmatique, la diminution de la rigidité artérielle ou l'augmentation du glucagon. Très récemment, Ferrannini *et al.* ont évoqué une autre approche physiopathologique en postulant, sous empagliflozine, un *shift* métabolique de l'utilisation du glucose vers celle, préférentielle, et plus rentable sur le plan énergétique, des corps cétoniques dont les taux sont légèrement augmentés sous gliflozines (20). Cette approche métabolique pourrait également rendre compte des bénéfices en termes de néphropathie comme souligné par Mudaliar *et al.* (21). D'autres auteurs évoquent pour expliquer les résultats rénaux, sous empagliflozine, l'excès de sodium au niveau de la macula densa qui stimule un feed-back tubuloglomérulaire aboutissant *in fine* à une vasomodulation de l'artériole afférente du glomérule et ainsi à une diminution de la pression intraglomérulaire, rendant compte du ralentissement du déclin rénal par rapport au placebo (22). Quoi qu'il en soit, d'autres études seront indispensables pour disséquer les voies physiopathologiques précises expliquant les résultats cardiovasculaires et rénaux très relevant de l'étude.

BÉNÉFICES ET PLACE DES GLIFLOZINES DANS L'ARBRE DÉCISIONNEL DU TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les gliflozines occupent aujourd'hui par leurs effets pluriels sur la glycémie, le poids et la tension artérielle, une position validée dans le traitement du diabète de type 2. Cette place est encore consolidée sachant le contexte de macroangiopathie, illustré aussi par le *Emerging Risk Factors Collaboration Group* qui mettait en évidence chez des diabétiques à l'âge de 50 ans une « perte de vie » de cinq à six années (par rapport à un groupe contrôle), liée principalement à des maladies cardiovasculaires (23). Ce risque majoré de pathologies et de décès cardiovasculaires doit maintenant être intégré dans la réflexion thérapeutique, au vu, entre autres, des résultats d'EMPA-REG OUTCOME, en particulier la réduction de risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

En Belgique, la prescription de Jardiance®, à la dose de 10 ou 25mg/j, est autorisée et remboursée pendant une période de 230 jours en bithérapie chez des sujets diabétiques de type 2, en association avec la metformine ou un sulfamidé hypoglycémiant/glinide, s'il y a contre-indication ou intolérance au biguanide et si ces médicaments, administrés à la posologie maximale pendant au moins trois mois, n'ont pas réussi à abaisser l'HbA1c en dessous de 7 %, à condition que la filtration glomérulaire soit supérieure à 60 ml/min/1.73 m² (dans un souci d'efficacité glycémique) (Tableau 4). Jardiance® peut également être prescrit en trithérapie en association avec une combinaison [metformine et sulfamide/glinide] ou [metformine et pioglitazone] dans le même contexte de déséquilibre glycémique (HbA1c ≥ 7.0 et ≤ 9.0 %) ou avec une insuline basale associée à au moins un antidiabétique

oral. Une prolongation de 400 jours est autorisée à condition que le taux d'HbA1c, après les premiers 230 jours, soit inférieur à 7.5 % (ou qu'il y ait une diminution de l'HbA1c d'au moins 0.5 %) et qu'une réduction de poids ait été objectivée par rapport à la valeur de départ.

La prescription de Jardiance®, comme d'autres gliflozines, doit rester prudente chez des patients diabétiques traités par diurétiques de l'anse et/ou à risque de déplétion volémique. Une vigilance clinique s'impose donc logiquement chez des personnes âgées fragiles.

Eu égard aux données cliniques, il apparaît également raisonnable d'éviter les gliflozines, en particulier chez les femmes, en présence d'antécédents d'infections urinaires et/ou génitales récurrentes. Les règles de prescription devront sans doute intégrer demain les données rénales positives qu'EMPA-REG OUTCOME vient de rapporter.

CONCLUSION

Au vu de leur effet antihyperglycémique couplé à une perte pondérale et une réduction des chiffres de tension artérielle, démontré dans les études à court et long terme, les gliflozines occupent en 2017 une place de choix dans la démarche thérapeutique du diabète de type 2. Les données cardiovasculaires chez les patients à risque renforcent à ce stade cette place comme outil thérapeutique dans la prise en charge moderne du patient diabétique de type 2, en particulier lorsqu'il est en prévention secondaire. Cette stratégie est d'autant plus logique que les effets indésirables sont limités. Il y a donc aujourd'hui, dans l'arsenal thérapeutique, une avancée au service des patients.

Tableau 4 : Critères de remboursement de Jardiance® en Belgique

Chez des patients (≥ 18 ans) avec un eGFR > 60 ml/min/1.73m² et un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7.0 et 9.0%) par des mesures hygiéno-diététiques et (1) un traitement préalable (pendant au moins 3 mois) par un (ou deux) antidiabétique(s) oral (oraux) à la dose maximale ou (2) (pendant au moins 6 mois) par une insuline basale

Bithérapie orale	avec la metformine
	avec un sulfamidé hypoglycémiant (ou le repaglinide)
	avec la metformine et un sulfamidé hypoglycémiant
Trithérapie orale	avec la metformine et le repaglinide
	avec la metformine et la pioglitazone
En association avec une insuline basale	avec la NPH ou la glargine (100 ou 300 U/ml) et au moins 1 antidiabétique oral

RÉFÉRENCES

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, Seventh Edition. Update 2015.
2. Buyschaert M, S. Sadikot. Le diabète en Belgique et dans le monde : quo vadis ? *Louvain Med* 2016 ; 135 (1) : 21-22.
3. Buyschaert M. *Diabétologie Clinique*, 4^e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
4. 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.
5. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L *et al.*; for the VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2197-2206.
6. Shah HS, Gao H, Morieri ML, Skupien J, Marvel S, Paré G, *et al.* Genetic Predictors of Cardiovascular Mortality During Intensive Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Findings From the ACCORD Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016 Nov;39(11):1915-1924.
7. Buyschaert M, Medina JL, Buyschaert B, Bergman M. Definitions (and Current Controversies) of Diabetes and Prediabetes. *Curr Diabetes Rev* 2016;12(1):8-13.
8. 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.
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.* ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
10. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, *et al.* ; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28;375(4):323-34.
11. Scott LJ. Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2014; 74(15):1769-84. doi: 10.1007/s40265-014-0298-1.
12. Buyschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel inhibiteur sglit-2 dans le traitement du diabète de type 2. Pourquoi ? Comment ? Avec quels résultats ? *Louvain Med* 2015 ; 134 (7) : 339-346.
13. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015;38:1638-1642 | DOI: 10.2337/dc15-1380.
14. Buyschaert M. L'empagliflozine (Jardiance®), un nouvel hypoglycémiant dans le traitement du diabète de type 2, diminue aussi le risque cardiovasculaire : analyse d'une étude Princeps. *Louvain Med* 2015 ; 134 (8): 403-408
15. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339 (4): 229-34.
16. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, *et al.* Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Apr 13;376(15):1407-1418.
17. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017 Jan; 40(Suppl 1):S64-S74.
18. Buyschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT2, dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 686-69.
19. Buyschaert M. La dapagliflozine (Forxiga®) : un nouvel inhibiteur des SGLT-2. Quelle position dans le traitement moderne du diabète de type 2 ? *Louvain Med* 2016; 135 (9): 543-549.
20. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A «Thrifty Substrate» Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 Jul;39(7):1108-14.
21. Mudaliar S, Aljoju S, Henry RR. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardioresnal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care* 2016 Jul;39(7):1115-22.
22. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016 Sep 6;134(10):752-72.
23. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, *et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011 Mar 3;364(9):829-41.

CORRESPONDANCE

Pr. (Ém.) MARTIN BUYSSCHAERT

Chef de service honoraire
Cliniques universitaires UCL Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
martin.buyschaert@uclouvain.be

d+octena

Simplifions les rendez-vous!

AGENDA PATIENTS RAPPORTS CONFIGURATION PORTAIL PATIENT

Cherchez [] Jour Semaine Mois Week-end [] [] Modifier l'horaire

Dr John Smith

Je 23 févr. Ve 24 févr. Lu 20 févr. Ma 21 févr. Me 22 févr. Je 23 févr. Ve 24 févr.

7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00
8:00-8:30 Hendrik Bruyn	8:00-8:30 Victor Erie						
8:30-9:00 Maxime Maire	8:30-9:00 Wim Verbiest						
9:00-9:30 Mark Claes	9:00-9:30 Alexandre Gailand	9:15-9:30 Céline Humbert					
9:30-10:00 Marta Delmotte	9:30-10:00 Julia Frau	9:30-10:00 Alexandre Gailand					
	10:00-10:30 Maxime Maire	10:00-10:30 Monika Bruyn	10:00-10:30 Marta Altman				
10:30-11:00 Maxime Maire	10:30-11:00 Jury Hubin	10:30-11:00 Mélissa Adams	10:30-11:00 Alex Brout	10:30-11:00 Maxime Maire			
11:00-11:30 Lucie Franc	11:00-11:30 Julian Heinz	11:00-11:30 Roger Jacobs	11:00-11:30 Sandra Bruch	11:00-11:30 Lucie Franc			
11:30-12:00 Rogier Jacobs	11:30-12:00 Sam Dufour	11:30-12:00 Jean-François Bovef	11:30-12:00 Suzanne Bruch	11:30-12:00 Kim Badel			
12:00-12:30 Monika Bruyn	12:00-12:30 Sam Dufour	12:00-12:30 Stéphane Cossy	12:30-12:30 Bart Tasman	12:00-12:30 Monika Bruyn			
12:30-13:00 Thomas De Jong	12:30-13:00 Felix Zimmer	13:00-13:30 Sam Dufour	13:00-13:30 Melvin De Vries	12:30-13:00 Thomas De Jong			
13:00-13:30 Jan Meer	13:00-13:30 Jan Meer	13:00-13:30 Mélissa Adams	13:00-13:30 Marta Delmotte	13:00-13:30 Jan Meer			
13:30-14:00 Lucie Franc	13:30-14:00 Kelly Tinne	13:30-14:00 Kelly Tinne		13:30-14:00 Kelly Tinne			
		14:00-14:30 Marta Altman					

- ▶ Triage & Raisons de visite
- ▶ Vues multi-médecins et multi-cabinets
- ▶ Semaines types
- ▶ Toutes les données de vos patients
- ▶ Réservation en ligne

Votre cloud-agenda

Des nouvelles technologies pour plus d'efficacité

Doctena est l'**agenda professionnel** qui facilite le quotidien de **7000 médecins**, en Europe.

Comment ? En digitalisant la gestion des rendez-vous (*Cloud-agenda*).

Plus précisément, ses multiples fonctionnalités contribuent à **simplifier l'organisation des consultations** ainsi qu'à optimiser **la visibilité sur l'ensemble de l'agenda** :

- **Triage et raisons de visite**
Vous coordonnez l'attribution de vos rendez-vous sur base de raisons de visite que vous aurez personnalisées et affectées aux plages horaires de votre choix.
- **Vues multi-médecins et multi-cabinets**
Vous pouvez ouvrir et aligner les agendas de plusieurs médecins ou cabinets sur un même écran.
- **Semaines types**
Vous créez des modèles d'horaires ce qui vous fera économiser le temps nécessaire à l'organisation manuelle de vos semaines de consultation.
- **Rappels de rendez-vous**
Des SMS et emails de rappel sont envoyés à vos patients pour éviter les oublis de rendez-vous et garantir la ponctualité.
- Le tout dans un environnement **hautement sécurisé**.

D'autre part, l'agenda Doctena vous offre la possibilité de publier vos disponibilités sur la plateforme **doctena.be** de sorte que vos patients puissent vous envoyer leur demande de rendez-vous en quelques clics à peine, 24h sur 24 et 7 jours sur 7, **via le site internet ou l'application mobile**. Selon notre dernière enquête de satisfaction, ils sont **97% des patients à recommander** l'utilisation de Doctena.

Outre une réelle facilité pour vos patients, **la réservation en ligne** présente de multiples avantages pour votre cabinet : diminution des appels téléphoniques, meilleure visibilité en ligne (favorable au renouvellement de la patientèle), auto-alimentation de vos dossiers patients, ... le tout sans que vous ne perdiez le moindre contrôle sur votre agenda.

Demandez dès maintenant votre démo gratuite!
<https://agenda.doctena.com>

Bénéfices, risques et indications des anti-inflammatoires COX-2 sélectifs revisités : focus sur le Célécoxib

Cédric Hermans

Benefits, risks and indications of COX-2 selective NSAIDs revisited: focus on Celecoxib

Due to their anti-inflammatory and analgesic properties, induced by the inhibition of cyclooxygenase, NSAIDs are among the most widely prescribed drugs. In order to improve digestive tolerance, NSAIDs selectively targeting cyclooxygenase 2 or selective COX-2 inhibitors (COXIBS) have been developed. Despite their digestive benefits, these molecules have fallen into disfavor following documentation of an increase in cardiovascular events associated with the use of Rofecoxib. Several recent publications detailed in this article demonstrate, however, that among COXIBS, Celecoxib used in low doses has a favorable cardiovascular safety profile associated with excellent digestive tolerance, suggesting that the role of this molecule should be re-evaluated. This article reviews the advantages, modalities and precautions of Celecoxib use.

KEY WORDS

NSAIDs, COXIBS, cardiovascular risk, Gastrointestinal haemorrhage, Celecoxib

Compte tenu de leurs propriétés anti-inflammatoires et antalgiques induites par l'inhibition de la cyclooxygénase, les AINS font partie des médicaments les plus largement prescrits. Afin d'améliorer la tolérance digestive, des AINS ciblant sélectivement la cyclo-oxygénase 2 ou inhibiteurs COX-2 sélectifs (COXIBS) ont été développés. Ces molécules, malgré leurs bénéfices digestifs, sont toutefois tombées en disgrâce suite à la documentation d'une augmentation des accidents cardiovasculaires associés à l'utilisation de Rofécoxib. Plusieurs publications récentes détaillées dans cet article démontrent toutefois que parmi les COXIBS, le Célécoxib utilisé à faibles doses présente un profil de sécurité cardiovasculaire favorable associé à une excellente tolérance digestive, suggérant que la place de cette molécule doit être réévaluée. Cet article se propose de faire le point sur les avantages et les modalités et précautions d'utilisation du Célécoxib.

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) représentent l'une des classes de médicaments les plus utilisées dans le monde. Ils sont couramment prescrits et consommés comme antalgiques et/ou antipyrétiques et leur emploi est parfois banalisé. Aux États-Unis, 5% de toutes les visites médicales sont liées à la prescription d'AINS. Ces derniers rendent compte de 2 à 5% de toutes les ordonnances dans le monde. Les effets secondaires des AINS représentent un réel enjeu de santé publique puisqu'on estime que 100000 hospitalisations et 16000 décès leurs sont associés chaque année aux USA.

En raison de leur propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, les AINS sont indiqués dans le traitement de multiples affections parmi lesquelles la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, la fièvre rhumatismale, les thromboses, la péricardite, la maladie de Kawasaki, la goutte, la spondylarthrite ankylosante, la dysménorrhée, le canal artériel persistant, l'arthrite juvénile, l'arthrite psoriasique, le syndrome de Reiter, le lupus érythémateux systémique. Les AINS sont également couramment utilisés pour le contrôle des douleurs musculaires et squelettiques ainsi que les maux de tête.

Comme tenu de du développement et de la validation de nouvelles thérapies ciblées de nombreuses maladies inflammatoires, il n'est pas exclu que la consommation des AINS diminuera dans le courant des prochaines années.

Les AINS exercent leurs effets en inhibant la cyclooxygénase (COX). Cet enzyme assure la première étape de la conversion de l'acide arachidonique en diverses prostaglandines. Deux isoformes principales de l'enzyme COX ont été identifiées : COX-1 et COX-2. COX-1 est constitutivement exprimé dans de nombreux tissus et contribue physiologiquement au maintien de la fonction rénale, à la protection de la muqueuse gastrique, et est impliquée dans la régulation de l'agrégation plaquettaire. La synthèse de COX-2 est induite par des cytokines et des facteurs de croissance pro-inflammatoires.

Les AINS sont classés en deux groupes, les AINS non sélectifs (NSAID-ns) et les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ou COXIBS. Les AINS sont associés à un risque accru d'effets secondaires gastro-intestinaux (ulcère, gastrite, ...), conséquence de l'interférence avec la synthèse de prostaglandines protectrices pour la muqueuse gastrique. Les COXIBS qui inhibent sélectivement COX-2 ont été développés pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux des AINS-ns.

Plusieurs études ont mis en lumière une incidence accrue d'infarctus du myocarde, d'accidents thrombo-emboliques, d'insuffisance cardiaque et d'AVC parmi les patients traités par les (COXIBS) (1). Ces publications et leur impact médiatique ont conduit à une perte de confiance du corps médical dans les COXIBS dont l'utilisation a été délaissée.

L'objectif du présent article est de réévaluer, à la lumière des dernières publications, les données récentes concernant les risques cardiovasculaires des AINS et des COXIBS,

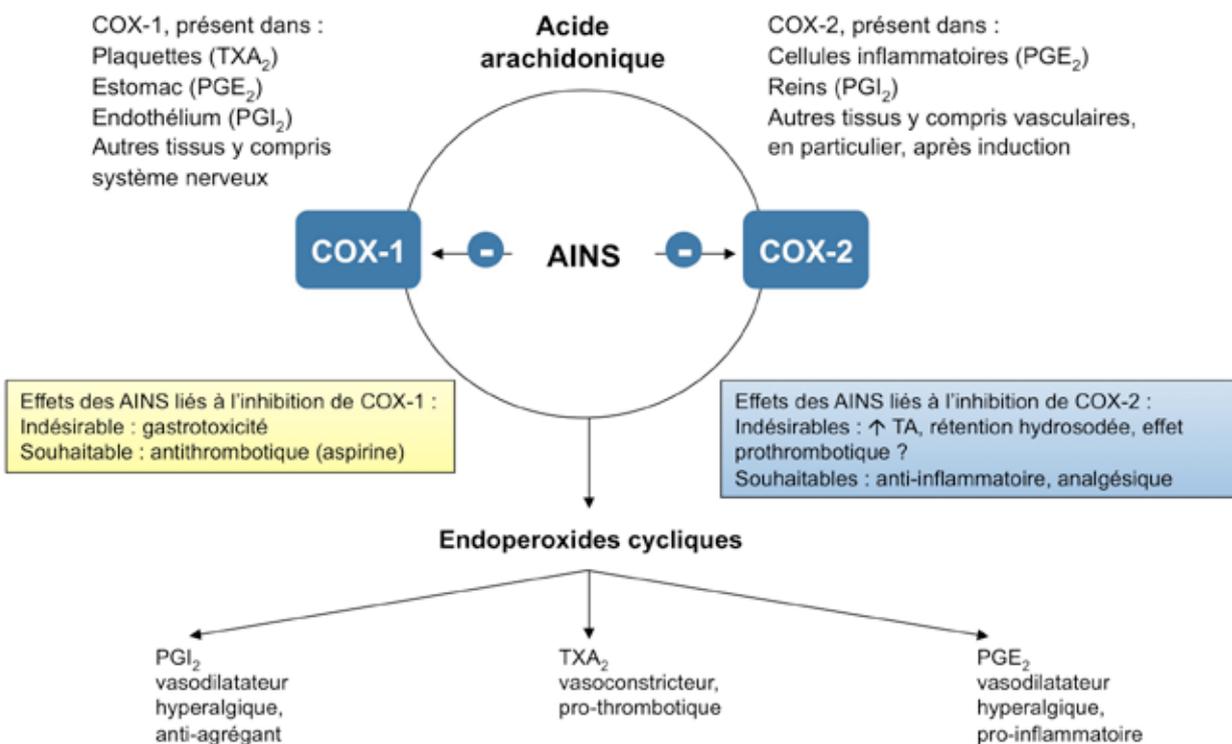
d'explorer si les risques cardiovasculaires du Rofécoxib sont applicables aux autres AINS COX-2 sélectifs. Il s'agit également de réévaluer la réelle place des COXIBS par rapport aux AINS-ns ainsi que les conditions optimales de leur utilisation. Cet article se focalise sur le Célecoxib qui a suscité de nombreuses publications récentes pertinentes.

MODE D'ACTION DES AINS REVISITÉ

Cette famille de médicaments, qui inclut des médicaments telles que le Naproxène, l'Ibuprofène, le Diclofénac ou le Rofécoxib, inhibe la cyclo-oxygénase (COX), un enzyme clé impliqué dans la production de prostaglandines. Les prostaglandines, présentes dans tout l'organisme, sont impliquées dans un très grand nombre de fonctions dont la genèse de la douleur et des syndromes inflammatoires ainsi que le contrôle de la température corporelle. Les prostaglandines exercent également des effets bénéfiques tels que la protection de la muqueuse gastrique, la perfusion rénale et contribuent à l'hémostase par la stimulation de l'agrégation des plaquettes sanguines.

Le précurseur des prostaglandines, l'acide arachidonique, présent sous forme estérifiée dans les membranes cellulaires, est mobilisé sous l'effet de nombreux stimuli par la phospholipase A2 et oxydé par la cyclo-oxygénase en endoperoxides (PGG₂) et par la suite transformé en PGH₂ (Figure 1). Ce dernier est isomérisé ou transformé en divers prostanoides en fonction de la distribution cellulaire et tissulaire des enzymes spécifiques de synthèse.

Figure 1 : Synthèse des prostaglandines et inhibition par AINS



Deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) contribuent à la formation des prostaglandines. La COX-1 est présente dans les plaquettes (TXA₂), l'estomac (PGE₂), l'endothélium (PGI₂) et d'autres tissus tels que le système nerveux. La COX-2 est présente dans les cellules inflammatoires (PGE₂), le rein (PGI₂) et d'autres tissus, notamment vasculaires, après induction.

Les deux isoformes sont inhibés par les AINS qui diffèrent toutefois dans leur sélectivité plus ou moins importante vis-à-vis d'un des deux isoformes, ce qui rend compte de leur profil pharmacologique spécifique. Les conséquences d'une inhibition de COX-1 par les AINS sont la toxicité gastrique et l'effet antithrombotique. L'effet antalgique et anti-inflammatoire sont la conséquence recherchée de l'inhibition de COX-2. Les conséquences délétères de l'inhibition sélective de COX-2 sont l'élévation de la tension artérielle, la rétention hydrosodée et une tendance prothrombotique (2).

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par les AINS est obtenue si l'inhibition de la synthèse de TXA₂ est supérieure à 95 %, un effet obtenu par la prise d'aspirine. La PGI₂, synthétisée surtout par la COX-2 a un effet opposé à celui du TXA₂, à savoir un effet antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur. Sa synthèse est d'ailleurs majorée lors du développement de l'athérosclérose, un processus au cours duquel où elle joue un rôle favorable et protecteur. L'inhibition de COX-2, surtout lorsqu'elle est causée par des AINS COX-2 sélectifs, entraîne une réduction significative de la production de PGI₂, ce qui contribue à un état prothrombotique. L'inhibition de COX-2 entraîne par ailleurs une élévation de la tension artérielle, favorise la progression de l'athérosclérose et contribue à déstabiliser les plaques d'athérome, autant d'effets qui semblent expliquer les complications cardiovasculaires observées chez les patients sous AINS, d'autant plus s'il s'agit d'agents sélectifs de COX-2.

Comme tous les AINS inhibent la COX-1 et la COX-2 à des degrés divers, c'est de la balance COX-1/COX-2 que semble dépendre le rapport des bénéfices et des risques lié à leur utilisation. En effet une inhibition préférentielle de COX-1 se fait au détriment de la protection gastrique (risque accru d'ulcère, de gastrite) et de la fonction plaquettaire (risque accru d'hémorragie) alors qu'une inhibition plus sélective de COX-2 se fait au prix d'un risque cardio-vasculaire accru (maintien d'une fonction plaquettaire, altération de la perfusion rénale, risque accru d'hypertension artérielle).

La mise en évidence d'une augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde chez les patients recevant du Rofécoxib a conduit au retrait de cette médication du marché en 2004. L'exploration de ce même risque avec les autres dérivés a montré que tous les AINS augmentaient peu ou beaucoup le risque d'infarctus (20 et 60% d'augmentation ; risque relatif de 1.2 à 1.6), à l'exception toutefois du Naproxène et du Célécoxib.

Il est désormais bien établi que ce risque cardiovasculaire associé aux AINS est proportionnel au degré d'inhibition de la COX-2. Le risque est également augmenté avec la dose et la durée du traitement, de telle sorte qu'à faible dose et pour des durées courtes de traitement (<30 jours)

le risque n'est pas supérieur au risque dans une population similaire ne prenant pas d'AINS. Ce risque cardiovasculaire est d'autant plus important qu'il s'agit de patients âgés et présentant des antécédents ou des facteurs de risques cardiovasculaires.

Le degré d'inhibition de COX-1 et de COX-2 détermine le risque cardiovasculaire des AINS. L'aspirine administrée à faible dose réduit le risque cardiovasculaire en inhibant spécifiquement et à raison de plus de 95 % la synthèse de TXA₂. Le Naproxène réduit significativement à la fois la production de PGI₂ mais aussi celle de TXA₂ à plus de 95 %, ce qui lui confère un profil de risque cardiovasculaire moindre que les COXIBS. Ces derniers en inhibant la COX-2 et à raison de plus de 90 % la synthèse de PGI₂ tout en ayant quasi pas d'effet sur la synthèse de TXA₂ (inhibition de la synthèse de moins de 10%) présentent le risque d'être associés à un risque cardiovasculaire accru. Les risques cardiovasculaires liés à l'utilisation des AINS ont fait l'objet de plusieurs publications et réunions de consensus (3).

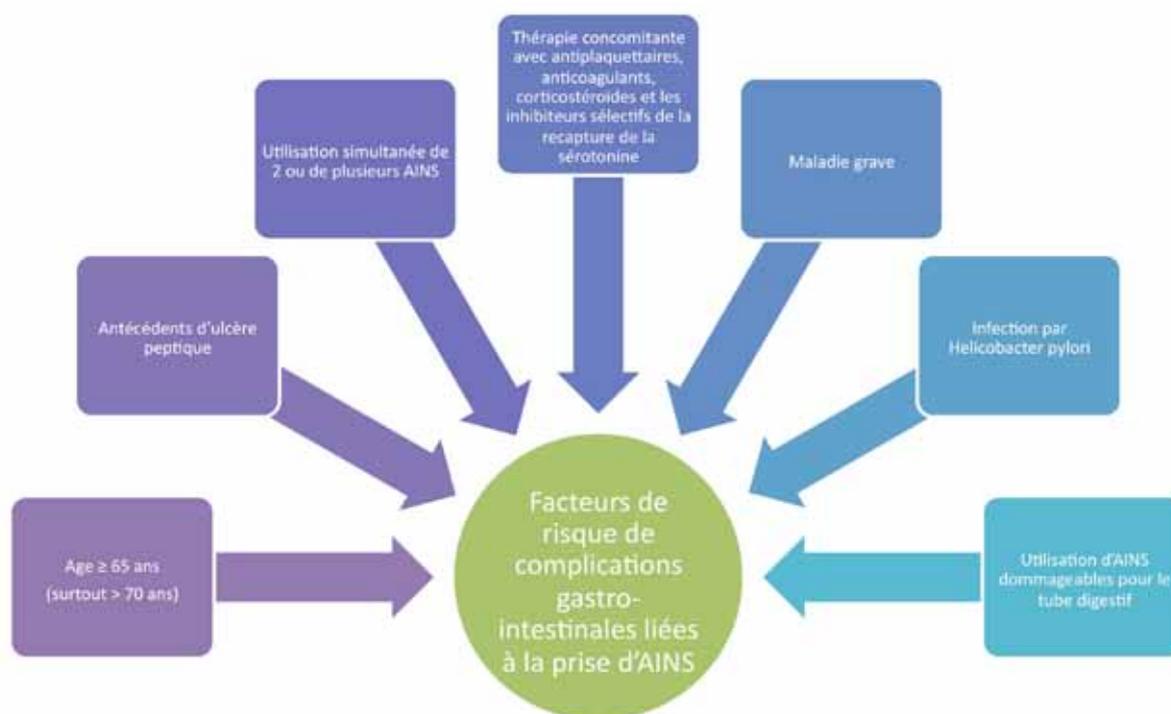
AINS : TOXICITÉ DIGESTIVE HAUTE ET BASSE

Environ 1 à 2% des utilisateurs d'AINS développent une complication gastro-intestinale grave durant leur traitement. Le risque relatif de complications gastro-intestinales supérieures parmi les utilisateurs d'AINS dépend de la présence de différents facteurs de risque, parmi lesquels l'âge avancé (> 65 ans), des antécédents d'ulcère peptique compliqué, et la prise concomitante d'aspirine ou d'anticoagulant, ainsi que du type et de la dose d'AINS (Figure 2).

Des données épidémiologiques récentes démontrent parmi les patients traités par AINS une tendance à la réduction des hospitalisations liées aux complications au niveau du tube digestif supérieur mais une augmentation significative des complications touchant le tractus gastro-intestinal inférieur (4). Ceci s'explique par le fait que les AINS augmentent le risque de saignement et de perforation au niveau du tube digestif inférieur dans une mesure similaire à celle observée dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. A ce propos, il est important de souligner que, par rapport aux AINS non sélectifs, les COXIBS causent moins de toxicité digestive non seulement au niveau du tractus digestif supérieur mais aussi inférieur. Une revue récente de la littérature concernant les effets gastro-intestinaux des AINS mettait en lumière les données pertinentes suivantes (5):

- La présence de symptômes gastro-intestinaux du tractus supérieur (dyspepsie et reflux) n'est pas prédictive de l'apparition de complications digestives sous AINS.
- Le risque relatif de développer des complications gastro-intestinales graves est trois fois plus élevé parmi les utilisateurs d'AINS que parmi les non-utilisateurs. L'identification des facteurs de risque est importante afin d'établir le risque réel des patients qui utilisent des AINS.

Figure 2 : Facteurs de risque des effets secondaires gastro-intestinaux liés à la prise d'AINS



- Les facteurs de risque les plus importants sont des antécédents d'ulcère peptique, un âge plus avancé et utilisation concomitante d'aspirine à faible dose.
- Avant de prescrire les AINS, l'évaluation conjointe des facteurs de risque cardiovasculaires et gastro-intestinaux est obligatoire.
- Dans la population à risque de complication digestive, le risque de complications gastro-intestinales est plus faible pour les inhibiteurs sélectifs COX-2 que pour les AINS-ns non sélectifs.
- Au cours de la dernière décennie, les hospitalisations liées aux complications GI supérieures ont diminué parmi les patients traités par AINS, alors que le nombre de complications au niveau tube digestif inférieur a augmenté
- Les données actuelles suggèrent que les AINS augmentent le risque de saignement digestif supérieur et inférieur dans la même proportion.
- Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 sont aussi efficaces que les AINS classiques pour soulager l'inflammation.
- L'utilisation d'un inhibiteur sélectif COX-2 tel que le Célécoxib semble être associée à moins de lésions du tube digestif inférieur et moins de complications de l'ensemble du tube digestif comparativement aux AINS-ns non sélectifs utilisés seuls ou associés à l'oméprazole.
- Le taux de mortalité associée aux saignements d'ulcères peptiques déclaré varie de 5 à 12% dans les pays développés.

- La plupart des décès liés au saignement d'un ulcère peptique ne sont pas des séquelles directes de l'ulcère hémorragique. La mortalité est surtout liée au statut cardiopulmonaire, à la présence d'une défaillance multi-organique ou d'une néoplasie sous-jacente.

MÉTA-ANALYSE DES EFFETS CARDIOVASCULAIRES DES AINS : L'IMPACT DE L'INHIBITION DE COX-2 REMISE EN QUESTION

Une méta-analyse récente a réévalué les risques cardiovasculaires de 8 AINS les plus utilisés qu'il s'agisse d'AINS-ns ou de COXIBS (6). Cette méta-analyse a inclus les études randomisées, des essais contrôlés et des études de cohortes prospectives. Les paramètres primaires étudiés comprenaient tout infarctus du myocarde (IM), tout accident vasculaire cérébral, décès par CV et une combinaison des trois. Vingt-six études ont été identifiées et analysées. Les analyses ont comparé les divers AINS au placebo et aux diverses catégories d'agents étudiés (AINS-ns, COXIBS avec et sans inclusion du Rofécoxib). L'incidence d'infarctus du myocarde est augmentée par le Rofécoxib dans toutes les catégories de comparaison. L'incidence d'infarctus du myocarde est plus faible pour le Célécoxib et le Naproxène par rapport aux COXIBS. L'incidence d'accident vasculaire cérébral est majorée pour le Rofécoxib dans les comparaisons avec tous les AINS et autres COXIBS. L'incidence de l'AVC est réduite chez les patients traités par Célécoxib par rapport à

tous les AINS, aux AINS-ns et aux COXIBS. Le critère d'évaluation composite est également majoré pour le Rofécoxib par rapport à tous les AINS, au placebo et à d'autres COXIBS alors que l'incidence de ce même critère composite est diminuée pour le Célécoxib dans toutes les comparaisons avec les AINS et les COXIBS. Lorsque le Rofécoxib est retiré du groupe COXIBS, aucune différence n'est mise en évidence, suggérant que le Rofécoxib fausse les données. Cette méta-analyse suggère que seul le Rofécoxib est néfaste d'un point de vue cardiovasculaire et que les résultats obtenus avec cette molécule biaisent les données obtenues avec les COXIBS. Cette étude suggère également que la sélectivité COX-2 n'est pas associée à un risque vasculaire accru et que les résultats obtenus avec le Rofécoxib sont probablement liés aux propriétés physicochimiques de cette molécule et pas à son effet anti-COX-2.

TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRES DU CÉLÉCOXIB VERSUS NAPROXÈNE ET IBUPROFÈNE REVISITÉES DANS L'ÉTUDE PRECISION

L'étude PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen) publiée dans le *New England Journal of Medicine* en Novembre 2016 menée parmi près de 24000 patients arthrosiques à évaluer la sécurité cardiovasculaire et tolérance du Célécoxib par rapport à d'autres AINS (7). L'étude comportait deux comparaisons : Célécoxib versus Naproxène et Célécoxib versus Ibuprofène. Cette étude a été menée chez 24.081 patients atteints d'arthrose (90%) ou de polyarthrite rhumatoïde, devant être traités par AINS durant au moins 6 mois, et randomisés pour recevoir du Célécoxib (2x100 mg/j), de l'Ibuprofène (3x600 mg/j) ou du Naproxène (2x375 mg/j) – à quoi s'ajoutait dans les trois groupes un protecteur gastrique : l'esoméprazole (20-40 mg/j).

L'objectif était de montrer la non-infériorité du COXIB par rapport aux deux autres AINS sur un critère composite associant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde non fatals et les AVC non fatals. Les événements gastro-intestinaux et rénaux étaient considérés comme des critères secondaires. Les patients étaient âgés de 63 ans en moyenne, et l'effectif comportait 64% de femmes. Parmi les patients de l'étude, 23% avaient déjà été victimes d'un événement cardiovasculaire (prévention secondaire). Par ailleurs, 46% ont signalé un usage préalable d'aspirine. La durée moyenne de traitement a été de 20 mois, et la durée de suivi, de 34 mois. Durant l'essai, 68,8% des patients ont cessé de prendre le traitement étudié, et 27,4% des patients ont été perdus de vue.

En intention de traiter, un événement du critère primaire a été reconnu chez 188 patients du groupe Célécoxib (2,3%), 201 patients du groupe Naproxène (2,5%) et 218 patients du groupe Ibuprofène (2,7%). Le risque relatif d'évènement du critère primaire pour le Célécoxib vs. Naproxène est de 0,93 (IC95%[0,76-1,13]), et de 0,85 pour le Célécoxib vs.

Ibuprofène ([0,70-1,04]). En per-protocole, les événements CV ont concerné 134 (1,7%), 144 (1,8%) et 155 patients (1,9%) dans les trois groupes. Le risque relatif d'évènement du critère primaire pour le Célécoxib vs. Naproxène est de 0,90 ([0,71-1,15]), et de 0,81 pour le Célécoxib vs. Ibuprofène ([0,65-1,02]) (Le p de non infériorité est <0,001 pour les deux comparaisons). En intention de traiter ou en per-protocole, les comparaisons du COXIB avec l'un ou l'autre AINS non sélectif, font ressortir la non infériorité du premier (tous les p<0,001). Le seuil de non infériorité a été modifié en cours d'étude.

S'agissant des critères secondaires, le risque d'évènements GI était significativement plus faible avec le Célécoxib qu'avec le Naproxène (p=0,01) et l'Ibuprofène (p=0,002). Il s'agit d'un résultat attendu pour un inhibiteur sélectif comme le Célécoxib, qui, en principe, n'inhibe pas la COX1 dans l'estomac et réduit donc les effets gastro-intestinaux par rapport aux AINS-ns non sélectifs. Par ailleurs, le risque rénal était plus faible avec le Célécoxib qu'avec l'Ibuprofène, et équivalent à celui du Naproxène. Enfin, aucune interaction n'a été caractérisée entre effets des différents AINS et prise d'aspirine, résultat que l'on peut qualifier de surprenant, puisque l'aspirine, qui inhibe la COX1, avantage en principe l'anti-COX2 sélectif. Il faut cependant indiquer que la prise d'aspirine n'a pas été suivie en cours d'étude, et encore moins les doses. Seule la prise d'aspirine déclarée avant l'étude a été prise en compte.

Même si cette étude a fait l'objet de critiques méthodologiques dans un éditorial récent (8), il n'en reste pas moins qu'elle démontre la bonne tolérance du Célécoxib. L'étude PRECISION fournit en effet des preuves valides sur le fait que le risque cardiovasculaire associé à des doses moyennes de Célécoxib à 200 mg/jour est plutôt inférieur au Naproxène, la référence AINS actuelle en termes de risque cardiovasculaire. Tous ces résultats sont atteints sans interaction significative avec les doses d'aspirine, ce qui démontre par ailleurs, que l'Ibuprofène ne démontre aucune capacité anti-agrégante dans cette très large étude. Ceci ne signe certainement pas un « chèque en blanc » pour le Célécoxib puisque des effets toxiques cardiovasculaires avaient été observés avec les doses journalières de 400 mg et surtout de 800 mg. Les événements digestifs sont peu fréquents dans les 3 groupes en raison de la prise associée d'inhibiteurs de la pompe à proton, mais ils sont encore plus bas dans le groupe Célécoxib (même si c'est surtout la perte en fer qui tire les résultats).

La réduction des effets rénovasculaires (insuffisance rénale et HTA) sous Célécoxib est également patente, mais il n'y a pas de différence entre les 3 AINS concernant les insuffisances cardiaque congestives. Au plan rénal, il y a également une amélioration versus Ibuprofène dans cette population âgée en moyenne de 63 ans avec nombreux facteurs de risque d'athérosclérose (différence non significative versus Naproxène). De même le taux d'hospitalisation pour hypertension artérielle est inférieur dans le groupe Célécoxib versus Ibuprofène (p=0,04), mais non significativement différent du Naproxène. Ces bénéfices sont obtenus avec une légère supériorité du

Naproxène sur la douleur qui n'atteint cependant pas une différence telle qu'elle est cliniquement définie.

NAPROXÈNE OU CÉLÉCOXIB CHEZ LES PATIENTS CUMULANT UN RISQUE ÉLEVÉ D'ACCIDENTS VASCULAIRES ET DE COMPLICATIONS DIGESTIVES ? LES CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE CONCERN

L'utilisation concomitante d'aspirine et d'un AINS majore le risque d'hémorragie digestive haute. Les recommandations actuelles concernant la prescription d'un AINS pour les patients cumulant un risque d'accident cardiovasculaire et de complications gastro-intestinales sont contradictoires. L'étude CONCERN publiée en avril 2017 dans le Lancet nous apporte un nouvel éclairage (9).

Cet essai clinique randomisé, en double aveugle, a inclus des patients cumulant une ostéoarthrite justifiant la prise d'un AINS, des antécédents thrombotiques cardiaques justifiant la prise d'aspirine et des antécédents d'hémorragie digestive. Après guérison de l'ulcère et éradication de l'*Helicobacter Pylori* lorsque sa présence avait été démontrée, les patients ont été randomisés entre la prise de Célécoxib 100 mg deux fois par jour en association avec de l'esoméprazole 20 mg une fois par jour ou le Naproxène 500 mg deux fois par jour associée à l'esoméprazole 20 mg une fois par jour pendant 18 mois. Tous les patients étaient sous 80 mg d'aspirine par jour. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une récurrence d'hémorragie digestive supérieure endéans les 18 mois. Entre mai 2005 et novembre 2012, 514 patients ont été inclus et 257 randomisés dans chaque groupe. Une hémorragie digestive supérieure est survenue parmi 14 patients dans le groupe Célécoxib (neuf ulcères gastriques et cinq ulcères duodénaux) et 31 patients dans le groupe Naproxène (25 ulcères gastriques, trois ulcères duodénaux, un ulcère gastrique et ulcère duodéal associés et deux érosions saignantes). L'incidence cumulée de récurrence d'hémorragie au cours des 18 mois de l'étude était de 5,6% dans le groupe du Célécoxib et 12,3% dans le groupe Naproxène. Aucun décès lié au traitement n'a été enregistré durant l'étude.

Cette étude démontre que parmi les patients cumulant un risque élevé d'événements cardiovasculaires et gastro-intestinaux nécessitant la prise concomitante d'aspirine et d'un AINS, le Célécoxib associé à un inhibiteur de la pompe à protons semble devoir être privilégié pour réduire le risque de récurrence d'hémorragie gastro-intestinale supérieure. Le Naproxène, malgré sa sécurité cardiovasculaire, semble devoir être évité (9).

QUEL AINS PRESCRIRE EN FONCTION DES RISQUES DIGESTIFS ET CARDIOVASCULAIRES ?

Les études épidémiologiques ont démontré que la présence de comorbidités augmente le risque à la fois de complications gastro-intestinales et cardio-vasculaires liée

à la prise d'AINS. Des antécédents d'hémorragie digestive (récente ou ancienne) exposent les utilisateurs d'AINS à un risque élevé de récurrence hémorragique, raison pour laquelle les AINS doivent être dans la mesure du possible évités. Toutefois, s'ils sont indispensables, ils peuvent être prescrits après éradication de l'*Helicobacter Pylori* chez les patients infectés.

Le Célécoxib associé à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) représente la meilleure option thérapeutique. Même s'il n'existe pas de recommandations actuellement pour les patients ayant des antécédents d'hémorragie digestive basse, la meilleure tolérance du Célécoxib tant au niveau du tube digestif inférieur que supérieur suggère que cette association (Célécoxib + IPP) représente la meilleure stratégie pour la prévention des complications hémorragiques tant hautes que basses chez les patients à risque.

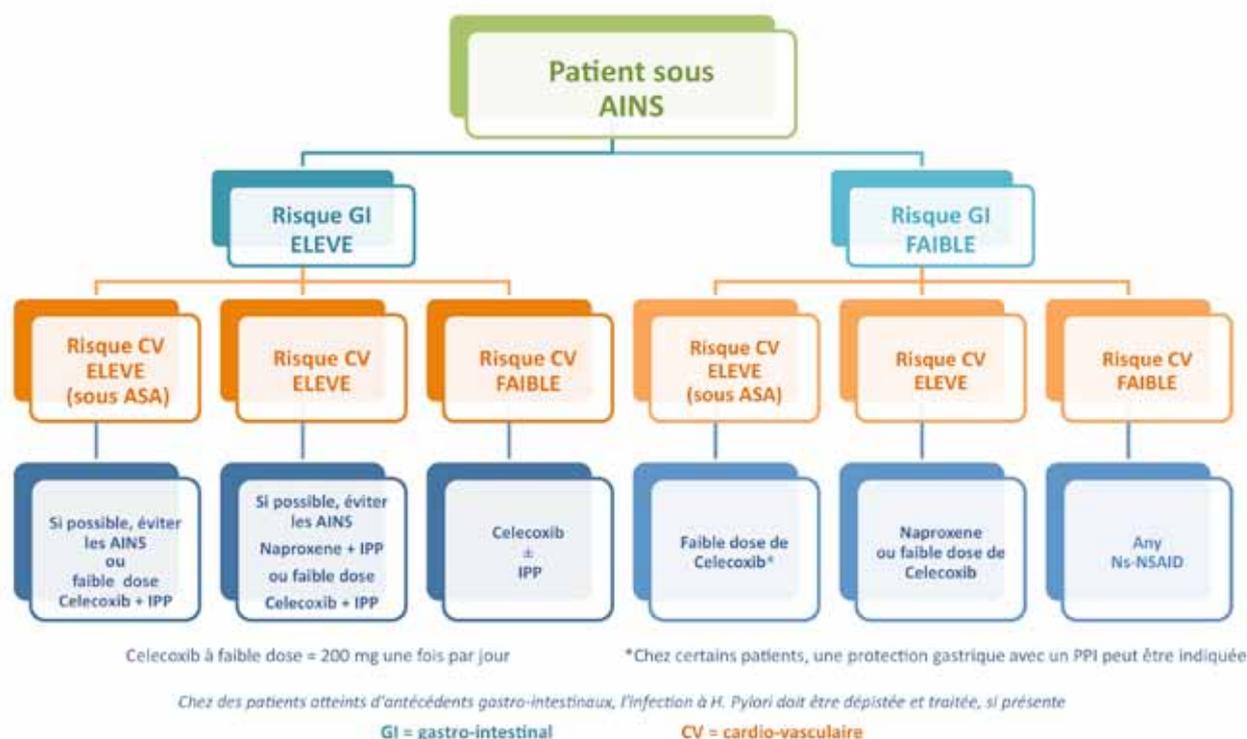
Le risque de complication cardio-vasculaire liée à la prise d'un AINS est le plus important dans le décours immédiat d'un infarctus du myocarde même s'il diminue avec le temps. Même si les AINS sont contre-indiqués chez les patients à risque d'accident cardio-vasculaire, de nombreux d'entre eux sont traités par AINS pour une période relativement brève, même si un traitement relativement bref par AINS semble être associé à un risque accru de décès ou de récurrence d'infarctus du myocarde chez les patients avec antécédent cardiaque. Il est toutefois important de signaler qu'aucune augmentation du risque cardio-vasculaire n'a été observée parmi les patients traités par Célécoxib dans une cohorte canadienne de patients âgés de 66 ans ou plus qui avaient survécu après une hospitalisation pour un infarctus du myocarde (10).

Sur base de ces données, même pour les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé, le Célécoxib apparaît comme étant l'AINS le moins nocif d'autant plus que les patients sont simultanément traités par une petite dose d'aspirine. Considérant le rapport coût/bénéfice des divers COXIBS disponibles et des AINS-ns, le Célécoxib à une dose faible (200 mg 1 x/j) semble représenter la meilleure option pour le patient cumulant un risque élevé de complications digestives et cardio-vasculaires si ces patients doivent être traités par anti-inflammatoire et s'ils bénéficient d'une prévention anti-thrombotique par une petite dose d'aspirine.

La figure 3 propose un algorithme pour l'usage prolongé d'AINS en considérant le risque individuel tant cardio-vasculaire que digestif (5).

1. Pour les patients à risque faible tant digestif que cardio-vasculaire, tout AINS-ns peut être considéré comme acceptable.
2. Pour les patients à faible risque digestif et risque cardio-vasculaire élevé, le Naproxène semble devoir être préféré compte tenu de son faible risque cardio-vasculaire par comparaison aux autres AINS-ns et aux COXIBS. Considérant les évidences actuelles, une petite dose de Célécoxib (200 mg) est également une option acceptable. Cependant, chez les patients qui doivent être traités par une petite dose d'aspirine, le Naproxène pourrait interférer avec l'activité anti-agrégante de

Figure 3 : Algorithme de prescription des AINS en fonction du risque gastro-intestinal et/ou cardiovasculaire



cet antiplaquettaire. Cette interaction est d'autant plus évidente lorsque que l'AINS-ns est administré avant la prise d'aspirine. Les inhibiteurs sélectifs de Cox-2 en tant que classe semblent devoir dès lors être recommandés comme agent anti-inflammatoire. Il s'agit d'ailleurs d'une recommandation faite par la Société Cardio-Vasculaire Canadienne (11). Une petite dose de Célécoxib est l'agent préféré compte tenu de son meilleur profil tant cardio-vasculaire que digestif.

3. Chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie digestive, un dépistage et une éradication de l'*Helicobacter Pylori* doivent être envisagés mais cela demeurera insuffisant sans protection gastrique. Parmi ces patients, si le risque cardio-vasculaire est faible, un COXIB ou un AINS-ns associé à un IPP semble apporter la même protection pour le tube digestif supérieur. Cependant, sur base des dernières évidences, le Célécoxib seul réduira les lésions muqueuses tout le long du tube digestif (inférieur et supérieur). Cet agent devra être associé à un IPP chez les patients à risque élevé d'hémorragie digestive haute.
4. Lorsque les patients cumulent un risque élevé d'hémorragie digestive et d'accident cardio-vasculaire, la stratégie optimale est d'éviter si possible tout traitement par AINS. Si un tel traitement est considéré comme étant nécessaire voire indispensable, l'approche thérapeutique dépendra des co-médications. Si le patient est traité par un antiplaquettaire, soit le Naproxène soit une petite

dose de Célécoxib peut être envisagée mais doit être associée à un inhibiteur de la pompe à protons. Cette dernière approche thérapeutique semble être la plus appropriée chez les patients bénéficiant de petites doses d'aspirine.

L'algorithme proposé ci-dessus doit être appliqué individuellement en tenant compte de la présence d'éventuelles co-morbidités et de la prise d'autres traitements. Le choix du traitement doit évidemment également prendre en compte le coût du traitement par AINS, la prise concomitante d'aspirine ou d'un IPP, et les coûts pour le système de santé des accidents hémorragiques ou cardio-vasculaires liés à la prise d'AINS.

CONCLUSIONS

Les données résumées dans cet article principalement issues des deux études récentes PRECISION et CONCERN, réévaluent la sécurité des COXIBS et du Célécoxib en particulier. Le Célécoxib peut être prescrit en toute sécurité à un grand nombre de patients et s'avère certainement équivalent sinon parfois supérieur au Naproxène. Sa bonne tolérance digestive à la fois au niveau du tube digestif supérieur et inférieur, l'absence d'association à un risque accru d'accidents cardiovasculaires, la possibilité de l'associer sans risque à une petite dose d'aspirine, constituent autant d'atouts par rapports aux AINS-ns. S'y ajoute un prix compétitif tel que celui proposé par la Société Apotex (Celecoxib Apotex 100 co à 200 mg à 23,38 euros, soit 0,23 euro/jour).

RÉFÉRENCES

- 1 Burnier M. The safety of rofecoxib. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:491-499.
- 2 Ritter JM, Harding I, Warren JB. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:503-508.
- 3 Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007;115:1634-1642.
- 4 Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013;15 Suppl 3:S3.
- 5 Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med* 2015;13:55.
- 6 Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Hariforosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017;42:27-38.
- 7 Nissen SE. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:1390.
- 8 FitzGerald GA. Imprecision: Limitations to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2017;135:113-115.
- 9 Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, Lam K, Wong GLH, Ng SC, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017.
- 10 Vanasse A, de Brum-Fernandes AJ, Courteau J. Cardiovascular safety of celecoxib in acute myocardial infarction patients: a nested case-control study. *Heart Int* 2009;4:e10.
- 11 Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS, Douketis JD, Gupta A, et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol* 2011;27 Suppl A:S1-59.

CORRESPONDANCE

Pr. CEDRIC HERMANS, MD, FRCP (LON, EDIN), PHD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

L'hypercholestérolémie familiale : quelques « tips » pour en faciliter son diagnostic et son traitement

Olivier S Descamps

Familial hypercholesterolemia : some « tips » to facilitate the diagnosis and its treatment

Familial Hypercholesterolemia (HF) affects more than 25,000 Belgians and leads, due to its severely elevated levels of LDL cholesterol since birth, to premature risk of cardiovascular disease. Currently, diagnostic tools, effective treatments and preferential reimbursement give the Belgian doctors the opportunity to achieve the early diagnosis and the intense treatment necessary to stop the dramatic prognosis of this disease.

KEY WORDS

Familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL cholesterol, genetics, atherosclerosis

L'hypercholestérolémie familiale (HF) atteint plus de 25.000 Belges et, du fait d'une exposition prolongée depuis la naissance à des taux sévèrement élevés de LDL cholestérol, est responsable d'un risque précoce de complications cardiovasculaires. Actuellement, des outils diagnostiques, des traitements efficaces et des remboursements préférentiels donnent aux médecins belges les moyens pour réaliser le diagnostic précoce et le traitement intense nécessaire pour enrayer le pronostic dramatique de cette maladie.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies génétiques mortelles les plus fréquentes, touchant plus de 25.000 Belges (1, 2). Elle est responsable de taux sévèrement élevés de cholestérol (> 300mg/dl) depuis la naissance et d'un risque dramatiquement précoce de complications vasculaires, cardiaques, périphériques ou cérébrales dès l'âge de 30 ans chez les hommes, et 40 ans chez les femmes. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, idéalement commencé dès l'enfance, il est possible toutefois d'éviter toute complication cardiovasculaire.

QUAND ET COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC

Une HF devrait être suspectée face à un taux élevé de LDL-C ou face à des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiovasculaire (avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes).

Chez l'adulte, il est possible de poser le diagnostic avec plus de certitude sur base des critères du *Dutch Lipid Clinic Network* (Fiche), qui prennent en compte les taux de LDL-C, les antécédents personnels et/ou familiaux et les signes cliniques pouvant être présents chez certains patients HF. Il suffit d'additionner le score de chaque catégorie pour établir le diagnostic. Ainsi, un patient coronarien de 55 ans chez qui est découvert un LDL-C à 330 mg/dl ou un patient de 42 ans sans antécédent chez qui est découvert un LDL-C de 250mg/dl et un arc cornéen (Figure 1) ont certainement une HF. Les xanthomes tendineux (Figure 1) sont parfois plus sensiblement détectés par échographie (le critère positif est une épaisseur antéro-postérieure de plus de 5,8 mm du tendon d'Achille)

Chez l'enfant, les critères qui permettent d'établir un diagnostic formel sont présentés aussi sur la fiche (voir condition de remboursement des statines chez l'enfant). Chez un enfant, un taux de plus de 190 mg/dl est très spécifique d'une HF, puisque les taux habituels de LDL-C chez un enfant de 10 ans tournent autour d'une moyenne de 90 mg/dL. Pour poser le diagnostic d'une HF chez un enfant avec des taux moins élevés que 190 mg/dL, il faudra l'association d'un autre argument, tel l'existence d'une hypercholestérolémie importante chez un des parents ou d'antécédents cardiovasculaires prématurés dans la famille. Chez l'enfant d'un parent avec une HF, un taux de LDL-C > 130 mg/dl indique une forte probabilité d'HF (95 %). Dans le cas d'un enfant, plus que dans celui d'un adulte, un test génétique est conseillé pour assurer la certitude d'un diagnostic qui va imposer un traitement médicamenteux pour la vie.

La démonstration d'une mutation fonctionnelle sur le gène du LDL récepteur, de l'apoB ou du PCSK9 prouve sans équivoque l'existence d'une HF. La demande d'une telle analyse (couteuse !) devra toutefois être justifiée : avoir déjà au moins un DLCN > 5 et des éléments tels qu'un taux de LDL-C très élevé et des antécédents familiaux.

TRAITEMENTS DE L'HF ET CIBLES DE LDL-C

Le traitement idéal est de commencer à corriger le taux de LDL-C dès l'enfance. Chez ces enfants, la cible de LDL-C visée est un taux en dessous de 130 mg/dL, ce que l'on obtiendra facilement à l'aide d'une faible dose de statine mais que l'on choisira puissante (telle qu'atorvastatine 10 ou rosuvastatine 10) car ce seront celles-ci qu'il continuera de prendre à plus forte dose une fois adulte.

Lorsque le diagnostic n'est découvert qu'à l'âge adulte, la cible recommandée est celle de la prévention de patients "à risque élevé", soit un LDL-C en dessous de 100 mg/dl, ou, en cas de complication(s) cardiovasculaire(s) (ou de diabète ou d'insuffisance rénale), celle de la prévention de patients "à risque très élevé", soit un taux de LDL-C en-dessous de 70mg/dl. Ceci nécessitera la prescription d'une statine puissante à bonne dose (atorvastatine 20-80 mg ou rosuvastatine 10-40 mg) souvent combinée à l'ézétimibe, soit séparément (Ezétrol®) ou en combinaison fixe (Atozet® et Inegy® (3)). Ces traitements tout en étant très efficaces ne permettent pas d'obtenir toujours la cible souhaitée chez un certain nombre de ces patients. Pour ceux-ci, il est possible actuellement, d'aller plus loin grâce à la prescription d'anticorps monoclonaux anti-PCSK9, tels que l'alirocumab (Praluent® de Sanofi) ou l'évolocumab (Repatha® de Amgen) qui se délivrent en sous-cutané (une injection tous les 15 jours) (4).

REMBOURSEMENT SPÉCIAL

Les traitements chez ces patients bénéficient d'un remboursement spécial en catégorie A comme certaines spécialités destinées aux traitements du diabète ou du cancer. Ces critères de remboursement ont été

modifiés pour les statines et l'Ezetrol® en octobre 2016, et correspondent maintenant aux critères de diagnostic d'HF validés internationalement : score DLCN > 8 pour les adultes et critères spécifiques chez l'enfant. Ces nouvelles conditions de remboursement apportent surtout un progrès indéniable dans le remboursement du traitement des enfants souffrant d'hypercholestérolémie familiale, mais pourraient contribuer à supprimer chez un certain nombre d'adultes, les remboursements en catégorie A obtenus précédemment (avant octobre 2016) avec les anciennes conditions qui ne sont plus d'actualité (cholestérol total > 300 mg/dL et un antécédent CV prématuré chez un parent du premier degré). Pour ceux qui perdront leur remboursement en catégorie A, il faudra avoir recours à la prescription en chapitre 1 pour les statines, et au remboursement en catégorie B pour l'Ezétrol®, l'Atozet® et l'Inegy®.

Les anticorps anti-PCSK9 tels que le Praluent® (Sanofi) ou le Repatha® (Amgen), sont remboursés respectivement depuis septembre 2016 et mai 2017 (Fiche) chez des patients avec une HF confirmée sur base d'un score DLCN > 8 en présence de taux trop élevés de LDL-C : LDL-C ≥ 130mg/dL ou même ≥ 100 mg/dL en cas d'antécédent de syndrome coronarien aigu. Le Repatha® bénéficie de deux autres conditions. Celle des patients adultes avec un taux entre 100 et 130 mg/dl et ayant souffert d'accident vasculaire cérébral ou ayant bénéficié d'une revascularisation artérielle (cérébrale ou périphérique). Mais aussi les adultes et enfants (de plus de 12 ans) souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote : une forme très sévère et très rare (1/1,000,000) d'HF due à la présence des deux allèles mutés au niveau d'un des trois gènes de l'HF.

WWW.BELCHOL.BE

Une association de patients pour l'hypercholestérolémie familiale s'est constituée afin de sensibiliser le grand public et les politiques à prendre conscience de cette maladie trop souvent mal connue et banalisée dans la masse des taux de cholestérol communément élevé. Elle a également pour objectif de promouvoir le dépistage familial et particulièrement des enfants, de fournir des informations et de défendre les patients auprès des autorités de santé (pour les remboursements, ...).

CONCLUSIONS

Le pronostic désastreux de l'hypercholestérolémie familiale (HF) peut actuellement être enrayé dans les familles qui en souffrent. Mais cela demandera la participation et la collaboration de tous pour identifier et traiter les plus de 25,000 patients qui en sont atteints dans notre pays : médecins spécialistes, médecins généralistes, pharmaciens, mutuelles, patients et leurs familles.

Figure 1 Xanthômes tendineux et arcs cornéens

Les xanthômes tendineux se retrouvent sur les tendons extenseurs mais sont surtout visibles aux tendons d'Achille et plus rarement sur la face externe des mains. Parfois seulement un épaissement du tendon d'Achille est perceptible à la palpation (comparez avec vos propres tendons). Les arcs cornéens sont pathognomoniques lorsqu'ils sont détectés avant l'âge de 45 ans. Ils sont souvent incomplets et nécessitent de lever la paupière pour être vus.



RÉFÉRENCES

- 1 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016;135 (9):613-620.
- 2 Farnier-M, Civeira F, Descamps OS and the FH expert working group. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolemia diagnosis and treatment. *Atherosclerosis Supplements* 2017 ; 26 : 25–35.
- 3 Descamps OS. ATOZET, Nouvelle Combinaison fixe d'atovastatine et d'ezetimibe. *Louvain Med* 2016; 135 (1): 1-11.
- 4 Descamps OS. Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 291-297.

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS

Département de Médecine Interne des Centres Hospitaliers Jolimont
7100 Haine Saint-Paul - Tel 064/23 31 67
et Service de cardiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc
1200 Bruxelles - Tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com

Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale chez l'adulte

selon le 'Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH' (DLCN)

- Exclure une hypercholestérolémie secondaire (hypothyroïdie, maladie hépatique, autre).
- Additionnez le score de chaque catégorie (1 à 5). Si un patient a deux critères dans une catégorie, seul le score le plus élevé est compté.
- Selon le nombre total de points, le diagnostic est : **"certain"** (> 8 pts); **"probable"** (6-8 pts); **"possible"** (3-5 ps).

CATÉGORIES	POINTS
1. Antécédents familiaux	
1. un parent au premier degré (père, mère, enfant, fratrie) présentant:	
a. maladie coronarienne/vasculaire précoce (<55 a. chez hommes ; <60 a. chez femmes)	1
b. taux de LDL-C plasmatique > percentile 95 pour l'âge et le sexe	
i. à l'âge adulte (> 190 mg/dl)	1
ii. à un âge < 18 ans (> 135 mg/dl)	2
c. arc cornéen avant 45 ans et/ou xanthomes tendineux	2
2. Antécédents personnels	
Pathologie précoce (<55 ans chez les hommes ; <60 ans chez les femmes)	
a. coronarienne	2
b. vasculaire cérébrale ou périphérique	1
3. Examen clinique	
Xanthômes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
4. Taux de LDL-C non traité (avant tout traitement)*	
LDL-C ≥ 330mg/dl	8
LDL-C entre 250 et 329mg/dl	5
LDL-C entre 190 et 249mg/dl	3
LDL-C entre 150 et 189mg/dl	1
5. Analyse ADN	
Montrant une mutation fonctionnelle du récepteur LDL (LDL-R) ou d'un autre gène lié à une HeFH	8

* valeurs de LDL-C : si on dispose de donnée avant tout traitement (des patients non traités), il faut tenir compte de deux mesures successives. A partir du taux de LDL-C sous traitement, il est possible d'utiliser une formule de correction pour estimer le taux basal de LDL-C avant traitement (Haralambos et al Atherosclerosis 2015;240:190-6).

FACTEURS DE CORRECTION DE LDL-C

TYPE DE STATINE ET SA DOSE PAR JOUR	SANS EZETROL	
	SANS	AVEC
Aucune	-	1,2
Pravastatine	10	1,2
	20	1,3
	40	1,7
Simvastatine	10	1,4
	20	1,6
	40	1,7
	80	1,9
Atorvastatine	10	1,6
	20	1,8
	40	2
	80	2,2
Rosuvastatine	5	1,8
	10	1,9
	20	2,1
	40	2,4

Pour obtenir la valeur basale (avant traitement), il faut multiplier le taux de LDL-C sous traitement par le facteur de correction correspondant. Pour les doses intermédiaires de statine, prendre la valeur moyenne entre les doses voisines.

Facteur de correction :	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	3,3
LDL traité																		
70	77	84	91	98	105	112	119	126	133	140	147	154	161	168	175	182	189	231
80	88	96	104	112	120	128	136	144	152	160	168	176	184	192	200	208	216	264
90	99	108	117	126	135	144	153	162	171	180	189	198	207	216	225	234	243	297
100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	330
110	121	132	143	154	165	176	187	198	209	220	231	242	253	264	275	286	297	363
120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264	276	288	300	312	324	396
130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	273	286	299	312	325	338	351	429
140	154	168	182	196	210	224	238	252	266	280	294	308	322	336	350	364	378	462
150	165	180	195	210	225	240	255	270	285	300	315	330	345	360	375	390	405	495
160	176	192	208	224	240	256	272	288	304	320	336	352	368	384	400	416	432	528
170	187	204	221	238	255	272	289	306	323	340	357	374	391	408	425	442	459	561
180	198	216	234	252	270	288	306	324	342	360	378	396	414	432	450	468	486	594
190	209	228	247	266	285	304	323	342	361	380	399	418	437	456	475	494	513	627
200	220	240	260	280	300	320	340	360	380	400	420	440	460	480	500	520	540	
210	231	252	273	294	315	336	357	378	399	420	441	462	483	504	525			
220	242	264	286	308	330	352	374	396	418	440	462	484	506	528				
230	253	276	299	322	345	368	391	414	437	460	483	506	529					
240	264	288	312	336	360	384	408	432	456	480	504	528						
250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550						
260	286	312	338	364	390	416	442	468	494	520								
270	297	324	351	378	405	432	459	486	513	540								
280	308	336	364	392	420	448	476	504	532									
290	319	348	377	406	435	464	493	522	551									
300	330	360	390	420	450	480	510	540	570									
310	341	372	403	434	465	496	527	558	589									
320	352	384	416	448	480	512	544	576	608									

1 point: LDL-C entre 150 et 189mg/dL
 3 points: LDL-C entre 190 et 249mg/dL
 5 points: LDL-C entre 250 et 329mg/dL
 8 points: LDL-C ≥ 330mg/dL
 Homozygote si LDL-C > 500 mg/dL

Conditions de remboursement des hypolipémiants en catégorie Af chez des patients (adultes ou enfants) avec une HF

Dans tous les cas, il faut avoir exclu une cause secondaire (hypothyroïdie, maladie hépatique, autre) et tenir les éléments de preuve à la disposition du médecin-conseil. Certaines demandes (STATINE pour 2, 3 et 4, REPATHA® et PRALUENT®) ne peuvent être faites initialement que par un médecin spécialiste (médecine interne, cardiologie; mais aussi, en pédiatrie pour STATINE (4) et pour REPATHA® chez HoFH \geq 12 ans) tandis qu'un avis préalable d'un spécialiste (documenté dans le dossier) est requis pour les bithérapies (addition d'EZETROL®, ou prescription d'ATOZET® ou d'INEGY®).

STATINE OU EZETROL® (ÉZÉTIMIBE)

1. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) avérée chez un adulte

- Un Score $>$ 8 points au "Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria" pour le diagnostic de HeFH

2. Hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH)

- soit un typage génétique positif SANS antécédent cardiovasculaire prématuré
- soit LDL-C non-traité $>$ 500 mg/dL OU LDL-C traité $>$ 300 mg/dL

3. Dyslipidémie de type génétique autre que celles décrites en 1 et 2

- Cholestérol total $>$ 300 mg/dl avec/sans hypertriglycéridémie (2 mesures malgré régime)
ET - Antécédents cardiovasculaires prématurés (Homme $<$ 55 ans, Femme $<$ 60 ans)

4. Hypercholestérolémie familiale avérée chez un patient âgé de moins de 18 ans

- soit LDL-C \geq 190 mg/dl (2 mesures successives après 3 mois d'un régime adéquat)
- soit LDL-C \geq 160 mg/dl (idem ci-dessus) ET une des conditions suivantes :
 - o Antécédents familiaux coronariens prématurés (hommes $<$ 55 ans, femmes $<$ 60 ans)
 - o Cholestérolémie élevée chez un parent au premier degré (père, mère, fratrie)
- soit LDL-C \geq 135 mg/dl (idem ci-dessus) ET une des conditions suivantes :
 - o Un parent au premier degré (père, mère, fratrie) avec diagnostic génétique d'HF
 - o Diagnostic génétique d'une HF

Cette hypercholestérolémie familiale est de type hétérozygote homozygote non déterminée

ATOZET® (ATORVASTATINE + ÉZÉTIMIBE 10 MG)

Pour l'INEGY® (simvastatine + ézétimibe 10 mg), les taux de LDL-C considérés comme trop élevés ($>$ 115 mg/dl et $>$ 100 mg/dl en cas d'antécédent de syndrome coronarien aigu ou de diabète) sont différents de ceux définis pour l'ATOZET® :

1. Traitement après monothérapie:

- le patient a reçu le remboursement d'une statine en catégorie A pour une HF
ET - LDL-C trop élevé malgré cette statine (dose la plus efficace et la mieux tolérée)

- soit LDL-C $>$ 100 mg/dl SANS antécédent cardiovasculaire prématuré
- soit LDL-C $>$ 70 mg/dl AVEC antécédent cardiovasculaire prématuré (H $<$ 55 ans; F $<$ 60 ans)

2. Traitement après bi-thérapie:

- le patient a un remboursement d'ézétimibe (association fixe ou non avec statine) en catégorie A pour HF

ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-PCSK9 (PRALUENT® et REPATHA® sous des conditions différentes)

Hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH) chez l'adulte

- Score $>$ 8 points au "Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria" pour le diagnostic d'HeFH
ET - LDL-C trop élevé malgré de l'ézétimibe en association avec une statine à dose maximale tolérée ou de l'ézétimibe seul (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines)

- soit LDL-C \geq 100 mg/dl AVEC antécédent de Syndrome Coronarien Aigu (PRALUENT® et REPATHA®)
- soit LDL-C \geq 130 mg/dl SANS antécédent de Syndrome Coronarien Aigu (PRALUENT® et REPATHA®)
- soit LDL-C \geq 100 mg/dl ET LDL-C $<$ 130 mg/dl AVEC antécédent d'accident ischémique cérébral OU revascularisation artérielle (coronaire ou périphérique), dans ce cas aussi avec seulement une statine (si intolérance ou contre-indication à l'ezetimibe) (REPATHA® uniquement)

Hypercholestérolémie familiale homozygote (HoFH) chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans (REPATHA® uniquement et sous certaines conditions)

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 **prénom et du nom du ou des auteurs**. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de paracétamol. Excipients: Noyau du comprimé: Amidon, pré-gélatinisé - Amidon de maïs - Povidone K-30 - Acide stéarique - Talc - Enrobage: Opadry blanc (Y 1 7000) contenant: Dioxyde de titane (E171) - Macrogol 400 - Hypromellose 5cP. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 1000 mg de paracétamol. Excipients: Noyau du comprimé: Amidon, pré-gélatinisé - Amidon de maïs - Povidone K-30 - Acide stéarique - Talc - Enrobage: Opadry blanc (Y 1 7000) contenant: Dioxyde de titane (E171) - Macrogol 400 - Hypromellose 5cP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule, dont une face porte les indications "P" et "500", ainsi qu'une barre de cassure, et dont l'autre face est lisse. Le comprimé peut être divisé en doses égales. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés blancs, en forme de capsule, biconvexes, avec une barre de cassure sur une face et l'autre face lisse. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **DONNÉES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: Traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, légères et modérées. **Posologie et mode d'administration:** Posologie Adultes (y compris les patients âgés) (Paracetabs

avec un verre d'eau. **Contre-indications:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés ne convient pas aux enfants de moins de 8 ans. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés ne convient pas aux enfants de moins de 12 ans. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge. **Effets indésirables:** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: On observe peu d'effets indésirables à la posologie thérapeutique. On a cependant rapporté les effets indésirables suivants dans de rares occasions. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par l'effet indésirable le plus fréquent, et en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique: Ané-

Paracetabs® 500 mg 30 cpr:	3,52€
Paracetabs® 500 mg 100 cpr:	7,56€
Paracetabs® Forte 1000 mg 10 cpr:	2,06€
Paracetabs® Forte 1000 mg 30 cpr:	6,19€
Paracetabs® Forte 1000 mg 60 cpr:	8,18€

500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés): La dose habituelle est de 500 à 1000 mg toutes les 4 à 6 heures, selon les besoins, avec un maximum de 3 g par jour. La prise individuelle maximale est de 1000 mg. Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale à cause du risque de dommage hépatique grave. Population pédiatrique (poids de 25-50 kg) (Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés): La dose quotidienne totale recommandée de paracétamol est d'environ 60 mg/kg, divisée en 4 ou 6 prises séparées, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale à cause du risque de dommage hépatique grave. La posologie pédiatrique doit être basée sur le poids corporel et il convient d'utiliser une posologie adéquate. Les informations présentées ci-dessous sur l'âge des enfants dans chaque groupe de poids doivent être considérées exclusivement comme des lignes directrices. Il convient de faire attention à ne pas dépasser le nombre maximal d'administrations sur une période de 24 heures, c'est-à-dire 4 administrations par période de 24 heures. Le paracétamol ne doit être administré qu'en cas de claire nécessité, et en utilisant la plus petite dose efficace. Enfants et adolescents d'un poids de 43-50 kg (environ 12-15 ans): La dose habituelle est de 500 mg toutes les 4 heures, selon les besoins, avec un maximum de 4 comprimés par jour. Enfants d'un poids de 26-34 kg (environ 8-11 ans): La dose habituelle est d'environ 1/2 comprimé toutes les 4 heures ou 1 comprimé toutes les 6 heures, selon les besoins, avec un maximum de 3 comprimés par jour. Enfants de moins de 8 ans: Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés n'est pas destiné aux enfants de moins de 8 ans parce que la concentration de la formulation ne convient pas à cette classe d'âge. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge. Population pédiatrique (Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés): Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés n'est pas destiné aux enfants de moins de 16 ans parce que la concentration de la formulation ne convient pas à cette classe d'âge. D'autres concentrations et/ou formulations sont disponibles pour cette classe d'âge. Insuffisance de la fonction hépatique ou rénale (Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés): Il convient de réduire la dose ou d'allonger l'intervalle entre les prises chez les patients avec insuffisance hépatique ou rénale, ou syndrome de Gilbert. Patients avec insuffisance rénale (Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés): Insuffisance rénale: La posologie doit être réduite chez les patients avec insuffisance rénale: Filtration glomérulaire 10-50 ml/min: Posologie 500 mg toutes les 6 heures - Filtration glomérulaire < 10 ml/min: Posologie 500 mg toutes les 8 heures. Ces prises ne doivent pas être répétées plus souvent que toutes les 4 heures et il ne faut pas dépasser plus de 4 prises par période de 24 heures. Durée maximale d'utilisation continue sans prescription médicale: 3 jours. Il faut utiliser la dose efficace la plus faible possible pendant la durée la plus brève possible. Patients alcooliques: Ne pas dépasser une dose quotidienne maximale de 4 comprimés sur 24 heures. Mode d'administration (Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés): Voie orale. Le comprimé doit être avalé

PARACETABS®

PARACETABS® FORTE

Le paracétamol en comprimés pelliculés au prix le plus bas*

Paracetabs® 500 mg 30 cpr
Paracetabs® 500 mg 100 cpr

Paracetabs® Forte 1000 mg 10 cpr
Paracetabs® Forte 1000 mg 30 cpr
Paracetabs® Forte 1000 mg 60 cpr



* Comparaison sur base des prix du CBIP

mie, anémie non hémolytique et dépression médullaire, dépression médullaire, thrombocytopenie (rare) - Affections du système immunitaire: Anaphylaxie, syndrome de Stevens-Johnson (très rare) - Affections cardiaques: Œdème (rare) - Affections vasculaires: Œdème (rare) - Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Bronchospasme chez des patients hypersensibles à l'acide acétylsalicylique et aux autres AINS (très rare) - Affections gastro-intestinales: Troubles du pancréas exocrine, pancréatite aiguë ou chronique, hémorragie, douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissement, insuffisance hépatique, necrose hépatique, ictère (rare) - Affections hépatobiliaires: Dysfonction hépatique (très rare) - Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Prurit, rash, sudation, purpura, œdème de Quincke, urticaire (rare) - Affections du rein et des voies urinaires: Néphropathies, néphropathies et troubles tubulaires (rare). Le paracétamol a été largement utilisé et les rapports d'effets indésirables sont rares; ils sont généralement associés à un surdosage. Les effets néphrotoxiques sont peu fréquents et n'ont pas été rapportés avec des doses thérapeutiques, sauf en cas d'administration prolongée. 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 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> Durée de conservation Paracetabs 500 mg et Paracetabs forte 1 g comprimés pelliculés: 30 mois **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés Apotex Europe BV - Darwinweg 20 - 2333 CR Leiden - Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés: BE469137 (plaquette) - BE469146 (flacon) Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: BE469155 (plaquette) - BE469164 (flacon). **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés Date de première autorisation: 30/01/2015 - Date de renouvellement de l'autorisation: 18/08/2019 (CRD). **MODE DE DELIVRANCE:** Paracetabs 500 mg comprimés pelliculés: Plaquettes: 10, 12, 20 comprimés pelliculés: délivrance libre - 24, 30, 50, 60 et 100 comprimés pelliculés: demande écrite ou prescription médicale. Flacons: 30 et 100 comprimés pelliculés: demande écrite ou prescription médicale. Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés: Plaquettes: 5, 6, 10 comprimés pelliculés: délivrance libre - 12, 20, 24, 30, 50, et 60 comprimés pelliculés: demande écrite ou prescription médicale Flacons: 30 et 100 comprimés pelliculés: demande écrite ou prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Paracetabs 500 mg et Paracetabs Forte 1 g comprimés pelliculés. Date de mise à jour du texte: 01/2016 - Date d'approbation du texte: 07/2016.

MG-20170307-01

AFFORDABLE HEALTHCARE SOLUTIONS



▼ 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 la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable (injection) (Sureclick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **4. DONNÉES CLINIQUES :** **4.1 Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte : Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozygote : Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Avant de débuter le traitement par Repatha, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. **Posologie :** Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte :

teux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la

Spécialité pharmaceutique	Prix Public (TVAC)
Repatha® 140 mg 6 stylos préremplis	€ 1255,37

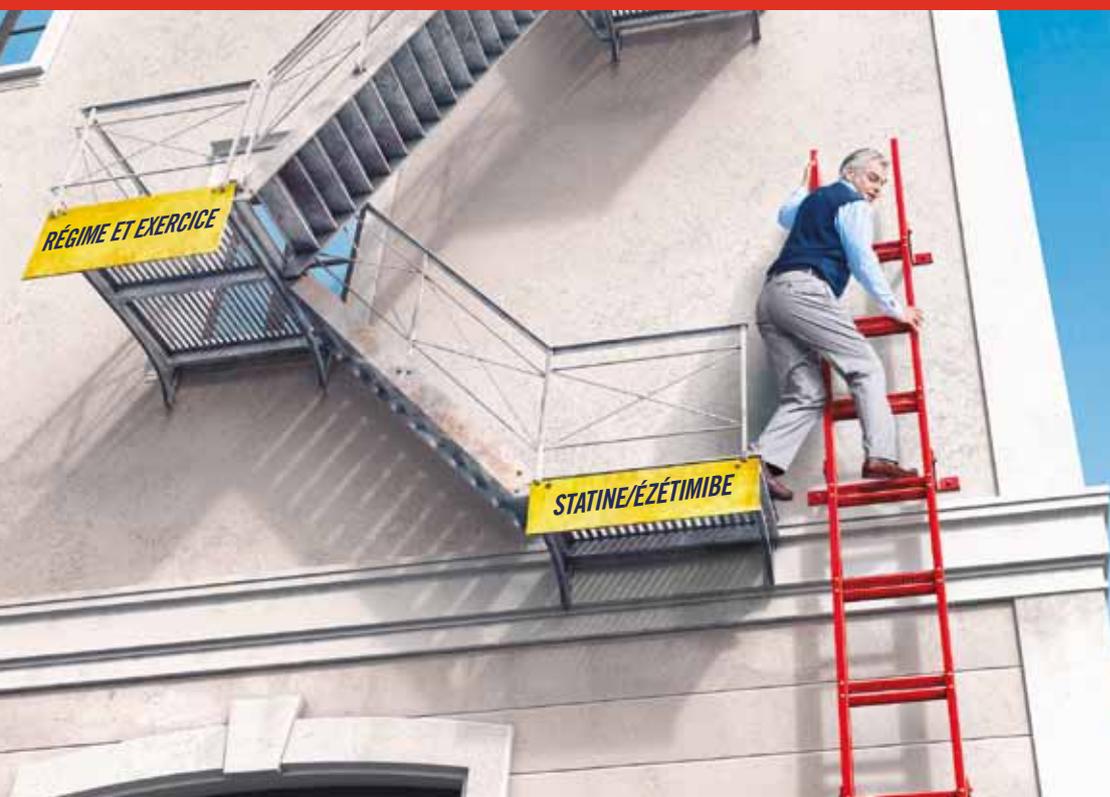
dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %), et des nausées (2,1 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. **Tableau résumé des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, de dyslipidémie mixte et chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). **Tableau 1.** Effets indésirables observés sous Repatha : **Infections et infestations :** Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. **Affections du système immunitaire :** Fréquent : Éruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Dorsalgie, arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Réactions au site d'injection. **Description de certains effets indésirables :** **Réactions au site d'injection :** Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient un érythème, une douleur et une ecchymose au site d'injection. **Population pédiatrique :** Les données concernant l'administration de Repatha chez l'enfant sont

Repatha®
(evolocumab)

REMBOURSÉ DÈS LE 1^{er} MAI 2017

LAISSEZ LES TAUX
DE LDL-C ÉLEVÉS
DERRIÈRE VOUS

AJOUTEZ REPATHA®
POUR UNE RÉPONSE
MAXIMALE DÈS
LE DÉPART¹



La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. **Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans :** La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphaïre peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphaïre. **Patients insuffisants rénaux :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²). **Patients insuffisants hépatiques :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée et sévère. **Patients âgés (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie sous-cutanée. Repatha doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Repatha ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose de 420 mg une fois par mois ou toutes les deux semaines doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration de Repatha peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. Chaque stylo prérempli est à usage unique. Pour plus d'instructions concernant l'administration, voir la rubrique 6.6 et le mode d'emploi fourni dans l'emballage. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables médicamenteux

limités. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des études cliniques. Aucune différence en matière de tolérance n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. La sécurité et l'efficacité de Repatha au sein de la population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte n'ont pas été établies. **Sujets âgés :** Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez des patients de plus de 75 ans, les données sont limitées dans cette tranche d'âge. Parmi les 6026 patients inclus dans des essais cliniques avec Repatha, 1779 (30 %) avaient ≥ 65 ans, et 223 (4 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. **Immuno-généricité :** Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie primaire et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de Repatha ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentaient une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de Repatha. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance ; EUROSTATION II ; Place Victor Horta, 40/40 ; B-1060 Bruxelles ; www.afmps.be ; adversereactions@afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg ; <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, 5 Avenue Ariane, B-1200 Bruxelles, tél 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1016/002-005. **Statut légal de déiuvance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** septembre 2016.

1. Repatha® Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

AMGEN®
Cardiovascular