

**NOVEMBRE 2017**

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



**Louvain  
médical**

**Hyperthyroïdie - Amiodarone**

**Thrombophilie - Occlusion veineuse  
rétinienne**

**Dermatologie - Endocrinologie**

**Cas cliniques**

Le 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 154,3 mg de lactose anhydre. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 107,4 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** Jardiance est indiquée chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous et rubrique 4.4). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8). **Populations particulières Insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine)  $\geq 60$  ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr  $< 60$  ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population (voir rubrique 5.2). **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP 4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale de événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). Liste des effets indésirables Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ) ou très rare ( $< 1/10000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Prix public
30 x 10 mg	49,29 €
30 x 25 mg	49,29 €
100 x 10 mg	146,44 €
100 x 25 mg	146,44 €

Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie\*

## LA MORTALITÉ CV A UN NOUVEL ENNEMI<sup>1\*</sup>

**38%**

**RRR DE MORTALITÉ CV**

**EN PLUS DU TRAITEMENT STANDARD<sup>1,2</sup>**

**HR=0.62**  
(95% IC: 0.49, 0.77)  
P < 0.001

**38% de réduction du risque de mortalité cardiovasculaire<sup>1\*</sup>**



**Jardiance®**  
(empagliflozine)

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales <sup>a</sup> Infection des voies urinaires <sup>a</sup>		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) <sup>b</sup>	Soif		Acidocétose diabétique <sup>c, b</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)		
Affections vasculaires			Hypovolémie <sup>a</sup>	
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions <sup>a</sup>	Dysurie	
Investigations			Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire <sup>a</sup> Augmentation de l'hématocrite <sup>a</sup> Augmentation des lipides sériques <sup>a</sup>	

\* Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires - <sup>1</sup> Issu des données après commercialisation - <sup>2</sup> Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont redevues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement. - <sup>3</sup> Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 %, pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %.

**1** Voir rubrique 4.4  
**Description de certains effets indésirables Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %, et tout au long des 52 semaines de l'étude). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes pré-définis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes pré-définis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, désydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Site internet: www.afmps.be / e-mail : adversereactions@afmps.be - Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-5216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018 Jardiance 25 mg comprimés pelliculés EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006 EU/1/14/930/007 EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 22 mai 2014 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président 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 c 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.

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M.P. HERMANS	E. SOKAL
B. BOLAND	F. HOUSIAU	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. LENGELÉ	G. VERELLEN
O. DESCAMPS	A. LUTS	J.C. YOMBI
O. DEVUYST	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

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	C. MINGUET	D. VANPEE
O.S. DESCAMPS	J. MORELLE	
C. HERMANS	R.J. OPSOMER	
Fr. HOUSIAU	A. PASQUET	

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

L'accès Internet est gratuit pour les maccs de 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> 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. Jamart, Fr. Zech

## RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

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

**www.louvainmedical.be**

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

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> 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

NOVEMBRE 2017

## CARDIOLOGIE

### Thyrotoxicose secondaire à la prise d'amiodarone : intérêts de la thyroïdectomie totale

Florence Dive, Dominique Maiter, Michel Mourad, Jean-Benoit le Polain de Waroux, Sébastien Marchandise, Cynthia Barbraud, Hélène Dano, Christophe Scavée ..... 516

## OPHTHALMOLOGIE

### Occlusion veineuse rétinienne: quel est le rôle de la thrombophilie ?

Gianfilippo Nifosi ..... 523

## PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

### Dermatologie et endocrinologie

Diane Declaye, Dominique Maiter, Marie Cuvelier, Alexia Vanden Daelen, Laurence de Montjoye, Marie Baeck ..... 529

#### Approche endocrinologique de l'hirsutisme

Dominique Maiter ..... 530

#### Indications du Laser épilatoire Alexandrite/Yag

Diane Declaye, Alexia Vanden Daelen ..... 536

## CHIRURGIE DIGESTIVE

### Cas clinique

#### Perforation spontanée d'un diverticule de Meckel

Nurcan Yilmaz, Daniel Leonard, Nora Abbes Orabi, Christophe Remue, Laurence Annet, Cristina Dragean, Andrea Penalozza, Alexandros Raptis, Alex Kartheuser ..... 537

## PNEUMOLOGIE

### Cas clinique

#### Carcinome neuroendocrine à petites cellules du sinus maxillaire : une localisation rare

Canelle Koutny Vincent Potmans ..... 544

## GASTRO-ENTÉROLOGIE

### Cas clinique

#### Tumeur stromale (GIST) au niveau de l'angle de Treitz

Jeremy Marchal, Zaynab Ouadi, Benjamin Alexandre, Aude Schillaci, Didier Deltour ..... 548



# Xarelto®

rivaroxaban

## THYROTOXICOSE SECONDAIRE À LA PRISE D'AMIODARONE : INTÉRÊTS DE LA THYROÏDECTOMIE TOTALE

Florence Dive, Dominique Maiter, Michel Mourad, Jean-Benoit le Polain de Waroux, Sébastien Marchandise,  
Cynthia Barbraud, Hélène Dano, Christophe Scavée

*Louvain Med 2017; 136 (9): 516-522*

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III selon la classification de Vaughan-Williams, fréquemment prescrit pour contrôler certains troubles du rythme supra-ventriculaires et ventriculaires, en particulier chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire. L'hyperthyroïdie sous amiodarone expose à des complications cardiologiques graves, comme illustré à travers les deux cas cliniques décrits. Son diagnostic n'est pas toujours évident et le traitement médical de l'hyperthyroïdie sous amiodarone est complexe.

La prise en charge chirurgicale de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone représente une option thérapeutique intéressante, pour corriger une thyrotoxicose chez des patients pour lesquels l'interruption de l'amiodarone est considérée comme hasardeuse en raison d'arythmies réfractaires menaçantes.

## OCCCLUSION VEINEUSE RÉTINIENNE : QUEL EST LE RÔLE DE LA THROMBOPHILIE ?

Gianfilippo Nifosi

*Louvain Med 2017; 136 (9): 523-528*

L'occlusion veineuse rétinienne est la deuxième affection vasculaire rétinienne la plus fréquente. Son incidence est plus élevée chez le sujet âgé avec des facteurs de risque cardiovasculaire. L'hypertonie oculaire est le principal facteur local. Le rôle de la thrombophilie est important chez les sujets jeunes, les personnes sans facteurs de risque, lorsque l'histoire personnelle est positive pour la maladie thromboembolique veineuse, pendant la grossesse et quand l'occlusion est bilatérale. Dans ces cas, une étude des facteurs congénitaux ou acquis prédisposants doit être menée. Le rôle des nouveaux traitements locaux, du traitement anticoagulant et de la prophylaxie à long terme est discuté.

## DERMATOLOGIE ET ENDOCRINOLOGIE

Diane Declaye, Dominique Maiter, Marie Cuvelier, Alexia Vanden Daelen,  
Laurence de Montjoye, Marie Baeck

*Louvain Med 2017; 136 (9): 529-536*

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 10 février 2017, organisée par le Service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux problèmes d'hirsutisme et aux indications des lasers épilatoires. Les orateurs étaient le Professeur Dominique Maiter, Chef du Service d'Endocrinologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc et le Docteur Diane Declaye, MACCS en Dermatologie.

## PERFORATION SPONTANÉE D'UN DIVERTICULE DE MECKEL

Nurcan Yilmaz, Daniel Leonard, Nora Abbas Orabi, Christophe Remue, Laurence Annet, Cristina Dragean, Andrea Penalzo, Alexandros Raptis, Alex Kartheuser

*Louvain Med 2017; 136 (9): 537-543*

Un patient âgé de 39 ans consulte pour de la fièvre accompagnée d'une douleur péri-ombilicale. Le scanner abdominal permet de poser le diagnostic d'un diverticule de Meckel inflammatoire. Le traitement consiste en une diverticulectomie par laparotomie au cours de laquelle une perforation est constatée.

Actuellement, il n'existe aucun consensus sur la technique radiologique à utiliser pour poser le diagnostic de cette pathologie. Le traitement est toujours chirurgical. Il n'y a pas d'accord quant à la technique opératoire à privilégier entre une diverticulectomie et une résection du segment intestinal comprenant le diverticule. De plus, le débat persiste sur la voie d'abord à entreprendre même si l'approche la moins invasive est à favoriser.

## CARCINOME NEUROENDOCRINE À PETITES CELLULES DU SINUS MAXILLAIRE : UNE LOCALISATION RARE

Canelle Koutny, Vincent Potmans

*Louvain Med 2017; 136 (9): 544-547*

Cet article présente un cas clinique de carcinome neuroendocrine à petites cellules (CNPC) du sinus maxillaire droit métastatique, révélé de manière atypique dans le cadre de lombalgies invalidantes.

En raison de la rareté de sa localisation, il existe peu de recommandations spécifiques quant au traitement du CNPC des sinus para-nasaux, qui s'extrapole d'après celui du CNPC du poumon.

Nous allons passer en revue les différentes présentations cliniques, caractéristiques d'imagerie et modalités de traitement décrits jusqu'à présent dans la littérature. Nous terminerons par quelques recommandations pratiques.

## TUMEUR STROMALE (GIST) AU NIVEAU DE L'ANGLE DE TREITZ

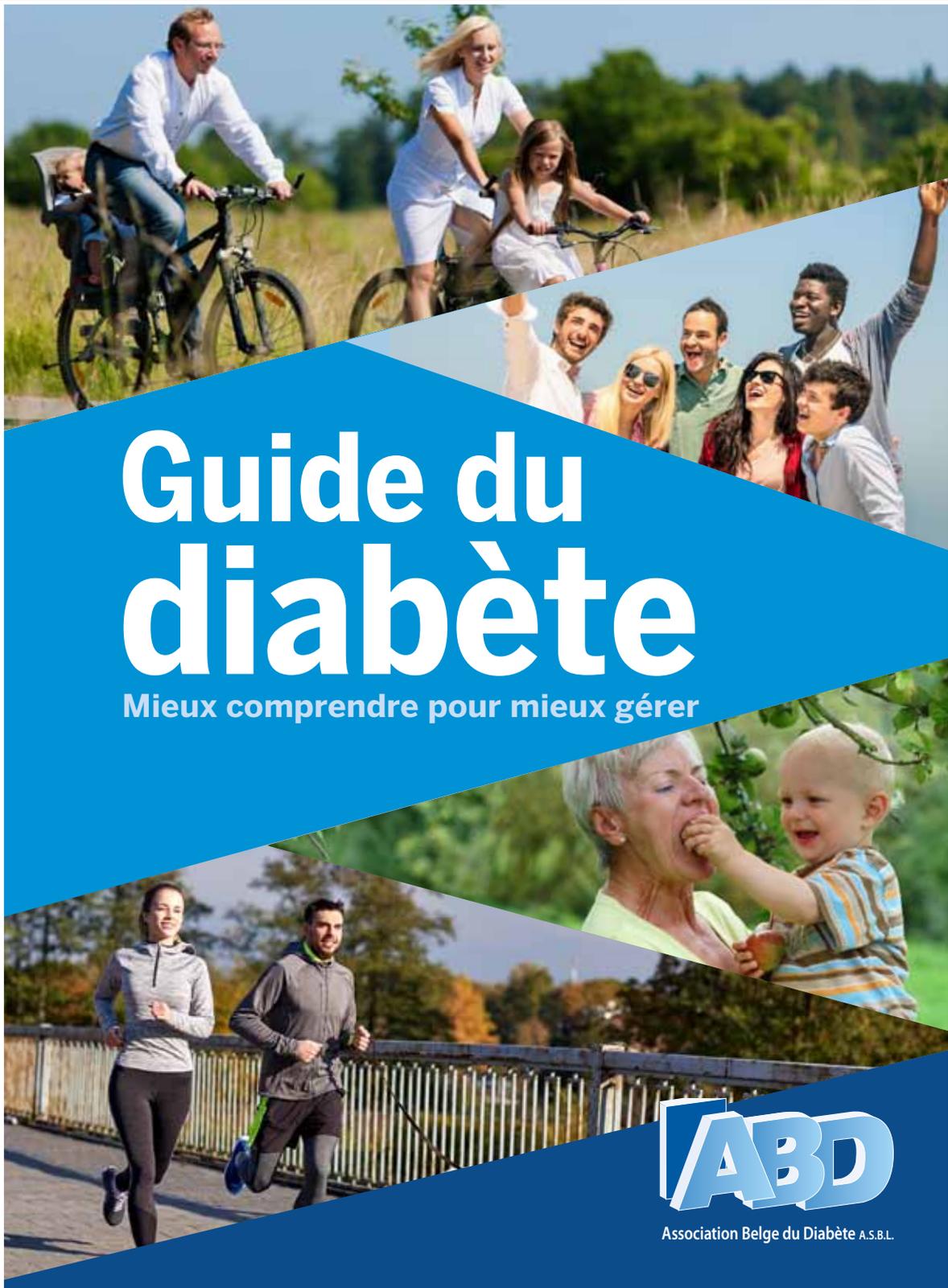
Jeremy Marchal, Zaynab Ouadi, Benjamin Alexandre, Aude Schillaci, Didier Deltour

*Louvain Med 2017; 136 (9): 548-554*

Les GIST sont des tumeurs mésenchymateuses rares et leur diagnostic préopératoire peut s'avérer difficile. Certaines localisations anatomiques moins accessibles, telles que le duodénum et notamment l'angle de Treitz, ainsi que l'obtention de biopsies peu contributives sont en cause. L'abord chirurgical permet habituellement d'acquiescer un diagnostic formel et reste la pierre angulaire du traitement. Devant toute possibilité d'un GIST, même sans diagnostic histologique obtenu, la chirurgie doit être encouragée.

Une palette dense d'informations cliniques, de résultats thérapeutiques et de données scientifiques nouvelles ont fait l'actualité en diabétologie au cours de ces derniers mois. Eu égard à ce constat positif, et cette évolution remarquable des connaissances, il devenait indispensable pour les responsables de l'ABD de vous proposer en 2017 une édition revisitée de notre (votre) guide. Avec ses étoiles... L'ambition et le périmètre de l'ouvrage sont de mettre à disposition un outil didactique qui se veut « passeur de savoir » à l'usage de toutes les personnes concernées par le diabète sucré. Quel type de diabète ? Quel(s) traitement(s) ? Pourquoi ? Quel suivi ? Répondre à ces interrogations et à d'autres sont la base d'une « éducation thérapeutique » performante. Elle est une clé du succès impliquant directement patients et acteurs de santé dans un partenariat, un interface, exemplaire et responsable. À condition aussi d'être à la pointe du progrès et de ne gommer aucune avancée.

Pr. Martin Buysschaert



# Guide du diabète

Mieux comprendre pour mieux gérer

**ABD**

Association Belge du Diabète A.S.B.L.

Disponible en Belgique dès Janvier 2018 à l'Association Belge du Diabète

**NovoRapid® 100 unités/ml**, solution injectable en flacon. **NovoRapid® Penfill® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **NovoRapid® FlexPen® 100 unités/ml**, solution injectable en stylo prérempli. **NovoRapid® PumpCart® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **Composition** : ml de solution contient 100 unités d'insuline aspartate (ADA). **NovoRapid flacon** : 1 flacon contient 10 ml équivalent à 1 000 unités. **NovoRapid Penfill** : 1 cartouche contient 3 ml équivalent à 300 unités. **NovoRapid Penfill** : 1 stylo prérempli contient 3 ml équivalent à 300 unités. **NovoRapid PumpCart** : 1 cartouche contient 1,6 ml équivalent à 160 unités. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. La solution est limpide, solution d'aspect blanc. **Indications** : NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La fréquence et l'insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline aspartate, est supérieure aux autres, ainsi que le temps d'insuline de l'insuline humaine adéquate à un nombre déterminé. La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action prolongée ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue (insuline PCS) dans une pompe. NovoRapid peut également être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical à dessein de contrôler glycémique et en ajustement de la dose de l'insuline en fonction des recommandations d'un autre spécialiste qualifié. **Contre-indications** : NovoRapid est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypoglycémie sévère. **Contre-indications** : NovoRapid est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypoglycémie sévère. **Effets indésirables** : NovoRapid peut provoquer des effets indésirables liés à son action prolongée. Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont les plus similaires à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est la malaise et l'hypoglycémie. Le traitement des hypoglycémies se fait en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du mode de contrôle glycémique. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réaction des estomac et des nausées au site d'injection peuvent survenir, ainsi que la formation d'œdème localisé au site d'injection. Les réactions cutanées peuvent survenir. Des réactions cutanées localisées transitoires de médullaires peuvent se manifester glycémique peut être associée à une réaction cutanée locale qui est habituellement observée. Une association de l'hypoglycémie avec une association transitoire de réactions glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la fréquence des nausées, ainsi que l'augmentation de la fréquence glycémique à long terme observé le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Une association glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la fréquence des nausées, ainsi que l'augmentation de la fréquence glycémique à long terme observé le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Une association glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la fréquence des nausées, ainsi que l'augmentation de la fréquence glycémique à long terme observé le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Prix public	
FlexPen® 5 x 3 ml	€ 42,52
Penfill® 5 x 3 ml	€ 39,32
Flacon 10 ml	€ 25,28
PumpCart® 5 x 1,6 ml	€ 23,98

# C'EST UN FAIT

## ...NovoRapid® est l'analogue de l'insuline rapide le plus utilisé à travers le monde<sup>1</sup>.

D'après nous, cela s'explique par une série d'autres faits – le fait que cette insuline agisse rapidement<sup>2</sup>, le fait qu'elle soit approuvée pour un large groupe de patients<sup>2</sup>, le fait qu'elle se conserve à température ambiante une fois ouverte<sup>2</sup>... ou peut-être le fait que Novo Nordisk propose des systèmes d'administration très pratiques.

Quelle qu'en soit la raison, Novo Nordisk remercie tous les médecins pour la confiance qu'ils portent à NovoRapid®. C'est une formidable motivation qui nous pousse à continuer à améliorer la vie des patients diabétiques.



de l'activité physique. En fonction du mode d'action plus rapide, NovoRapid peut généralement être administré immédiatement avant les repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté par injection intraveineuse. **Administration sous-cutanée continue (insuline PCS)** : NovoRapid peut être administré par PCS à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PCS doit être administrée dans le ventre abdominal. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre insuline. Les patients traités par PCS doivent lire attentivement les instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et s'assurer de l'absence de tout problème technique. Le matériel de perfusion (insuline et pompe) doit être remplacé conformément aux instructions données dans le notice d'information joint au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PCS le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline au cas où il y aurait un problème de pompe. Une attention particulière doit être accordée à NovoRapid peut être administré par un médecin ou un autre membre du personnel médical. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contiennent NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline aspartate allant de 225 unités/ml à 1 U/ml dans des volumes de perfusion de 200 ml ou de 500 ml à 0,9 % de débit à 5 %, de de débit à 10 % avec 40 ml/min de débit de perfusion. **Stabilité** : NovoRapid est stable à température ambiante pendant 24 heures dans une seringue à insuline en polypropylène. Ne pas l'exposer à la lumière. Une certaine stabilité d'insuline d'insuline de 50 à 100 à la pompe à

insuline. La glycémie est la corrélation la plus étroite de l'insuline. Pour des renseignements supplémentaires, veuillez vous référer à la notice NovoRapid flacon. **Administration sous-cutanée continue (insuline PCS)** : NovoRapid peut être administré par PCS à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PCS doit être administrée dans le ventre abdominal. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre insuline. Les patients traités par PCS doivent lire attentivement les instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et s'assurer de l'absence de tout problème technique. Le matériel de perfusion (insuline et pompe) doit être remplacé conformément aux instructions données dans le notice d'information joint au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PCS le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline au cas où il y aurait un problème de pompe. Une attention particulière doit être accordée à NovoRapid peut être administré par un médecin ou un autre membre du personnel médical. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contiennent NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline aspartate allant de 225 unités/ml à 1 U/ml dans des volumes de perfusion de 200 ml ou de 500 ml à 0,9 % de débit à 5 %, de de débit à 10 % avec 40 ml/min de débit de perfusion. **Stabilité** : NovoRapid est stable à température ambiante pendant 24 heures dans une seringue à insuline en polypropylène. Ne pas l'exposer à la lumière. Une certaine stabilité d'insuline d'insuline de 50 à 100 à la pompe à

insuline. La glycémie est la corrélation la plus étroite de l'insuline. Pour des renseignements supplémentaires, veuillez vous référer à la notice NovoRapid flacon. **Administration sous-cutanée continue (insuline PCS)** : NovoRapid peut être administré par PCS à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PCS doit être administrée dans le ventre abdominal. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre insuline. Les patients traités par PCS doivent lire attentivement les instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et s'assurer de l'absence de tout problème technique. Le matériel de perfusion (insuline et pompe) doit être remplacé conformément aux instructions données dans le notice d'information joint au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PCS le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline au cas où il y aurait un problème de pompe. Une attention particulière doit être accordée à NovoRapid peut être administré par un médecin ou un autre membre du personnel médical. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contiennent NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline aspartate allant de 225 unités/ml à 1 U/ml dans des volumes de perfusion de 200 ml ou de 500 ml à 0,9 % de débit à 5 %, de de débit à 10 % avec 40 ml/min de débit de perfusion. **Stabilité** : NovoRapid est stable à température ambiante pendant 24 heures dans une seringue à insuline en polypropylène. Ne pas l'exposer à la lumière. Une certaine stabilité d'insuline d'insuline de 50 à 100 à la pompe à

<sup>1</sup> Novo Nordisk. **NovoRapid® (insuline aspartate)**. **Mode d'administration** : Novo Nordisk AS, Sønderborg, Danemark. **Numéros d'AMM** : EU/1/99/018/01 (Novo), EU/1/99/018/02 (FlexPen), EU/1/99/018/03 (Penfill), EU/1/99/018/04 (PumpCart). **Date de mise à jour du texte** : 10/2016. **Source** : données de surveillance des effets indésirables - Sûreté. **Agence Nationale des médicaments et des produits de santé** - [www.ansm.fr](http://www.ansm.fr). **Source** : Direction de la Santé [www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabetes-mellitus](http://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabetes-mellitus). **NovoRapid® (insuline aspartate)** - FlexPen®, Penfill®, PumpCart®, FlexPen® et NovoRapid® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk AS, Danemark. **Acto-Owie®** est une marque appartenant à Novo Nordisk (Danemark) dans le monde entier de la Pharmaxi, Lenzburg, CH. **1** - Novo Nordisk. **NOVO Nordisk**. **Date** : Janvier 2017. **Date** : dernière mise à jour : 2. NovoRapid® (insuline aspartate) - [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com).

# Thyrotoxicose secondaire à la prise d'amiodarone : intérêts de la thyroïdectomie totale

Florence Dive, Dominique Maiter, Michel Mourad, Jean-Benoit le Polain de Waroux, Sébastien Marchandise, Cynthia Barbraud, Hélène Dano, Christophe Scavée

## Amiodarone-induced thyrotoxicosis: benefits of total thyroidectomy

Amiodarone, a class III antiarrhythmic agent according to the Vaughan-Williams classification, is commonly prescribed to control supraventricular and ventricular arrhythmias, especially in patients with ventricular dysfunction. Amiodarone-induced hyperthyroidism may provoke serious cardiovascular complications, as illustrated by our two clinical cases. The diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis may prove tricky at times, and its medical treatment complex. Surgical management of amiodarone-induced hyperthyroidism appears to be an attractive therapeutic option, particularly for patients with a risk of arrhythmias upon amiodarone discontinuation.

### KEY WORDS

Amiodarone, hyperthyroidism, thyroidectomy, electrical storm, thyrotoxicosis, atrial fibrillation, ventricular tachycardia

## What does this article bring up for us?

This article highlights the benefit of total thyroidectomy, based on two patients with severe amiodarone-induced hyperthyroidism resistant to medical treatment. It describes the different stages of this rather unusual therapeutic approach that allowed both patients, who were in a dangerous clinical condition, to be treated effectively.

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III selon la classification de Vaughan-Williams, fréquemment prescrit pour contrôler certains troubles du rythme supra-ventriculaires et ventriculaires, en particulier chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire. L'hyperthyroïdie sous amiodarone expose à des complications cardiologiques graves, comme illustré à travers les deux cas cliniques décrits. Son diagnostic n'est pas toujours évident et le traitement médical de l'hyperthyroïdie sous amiodarone est complexe.

La prise en charge chirurgicale de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone représente une option thérapeutique intéressante, pour corriger une thyrotoxicose chez des patients pour lesquels l'interruption de l'amiodarone est considérée comme hasardeuse en raison d'arythmies réfractaires menaçantes.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article montre le bénéfice apporté par une thyroïdectomie totale chez deux patients présentant une hyperthyroïdie sévère induite par l'amiodarone, et résistante au traitement médical. Il décrit les différentes étapes de cette prise en charge plutôt inhabituelle qui ont permis de traiter efficacement ces patients dont la situation clinique était périlleuse.

## INTRODUCTION

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III selon la classification de Vaughan-Williams qui a comme particularité d'être riche en composés iodés. Un comprimé de 200mg contient en effet 37% d'iode, ce qui correspond à environ plus de 25 fois la dose journalière recommandée. Une des complications majeures de la prise régulière d'amiodarone est le développement de troubles thyroïdiens. Ces troubles sont observés dans 15% à 20% des cas environ (1). Parmi eux, la prévalence de l'hyperthyroïdie est très diversement appréciée (entre 1 et 13% des patients) (2).

Deux mécanismes principaux sont impliqués : un hyperfonctionnement thyroïdien par surcharge iodée dans le cadre d'une pathologie nodulaire préexistante (type 1) ou une thyroïdite avec destruction folliculaire induite par l'iode ou l'amiodarone elle-même (type 2) (2). Le traitement de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone peut être hasardeux, car la dysfonction thyroïdienne majeure les risques rythmiques graves et

impose l'arrêt de l'antiarythmique qui dans certaines situations cliniques ne peut être adéquatement remplacé. Le traitement peut dans de rares cas nécessiter une thyroïdectomie. Nous rapportons deux cas cliniques illustrant cette complication et les difficultés de la prise en charge.

## CAS CLINIQUE 1

Un patient coronarien de 54 ans, porteur d'un défibrillateur automatique interne (DAI) se présente en salle d'urgence après avoir reçu trois chocs électriques internes pour des tachycardies ventriculaires soutenues rapides à 190/min et présyncopales (TV). Ce DAI a été implanté treize ans auparavant, pour des TV survenant sur une cardiopathie dilatée. Il y a trois ans, son évolution rythmique a été marquée par plusieurs épisodes de TV soutenues, traités avec succès par son DAI. Afin de minimiser les risques de récurrences, une tentative d'ablation du circuit de TV a été réalisée dans un autre centre. Cette dernière s'étant compliquée d'une insuffisance aortique importante traumatique, elle nécessita l'implantation d'une valve aortique mécanique. Dès lors, un traitement « alternatif » par amiodarone 200mg 1x/j a été instauré. À cette époque, le patient était euthyroïdien. Le traitement par amiodarone fut maintenu durant près de trois années.

Un mois avant l'admission en salle d'urgence, un diagnostic d'hyperthyroïdie avait été posé. Les signes cliniques du patient étaient les suivants : insomnies, majoration

de la fréquence cardiaque de repos de 60 à 80/minute, perte de 2 kilos. Un goitre net était mis en évidence à la palpation cervicale. On ne notait pas d'exophtalmie ou de myxœdème. La prise de sang révélait une TSH fortement abaissée à 0,01 mU/l (normale: 0.3-4.2mU/L), une T4 libre supérieure à 100 pmol/l (normale:12-22 pmol/L) et une T3 libre à 7 pmol/l (normale: 3-6.8 pmol/L). La thyroglobuline était majorée à 95 ng/ml (normale :<40 ng/mL). Les anticorps anti-thyroglobuline, anti-TPO, anti-récepteurTSH étaient quant à eux normaux. L'iodurie était fortement positive à 760,7µg/dl (normale : 6-20µg/dL) [Tableau 1].

La scintigraphie thyroïdienne réalisée était « blanche » et donc compatible avec une thyrotoxicose de type 2 induite par l'amiodarone. L'échographie thyroïdienne objectivait un goitre sans nodule avec une vascularisation normale.

Dans un premier temps, l'amiodarone fut arrêté, avec administration de corticoïdes (methylprednisolone 16 mg/j) et d'antithyroïdiens de synthèse (propylthouracile 100 mg 4x/j). Un traitement par metoprolol 40 mg/j précédemment pris avec l'amiodarone fut poursuivi. L'évolution clinique du patient étant favorable, il quitta l'hôpital après trois jours. Toutefois, environ deux semaines plus tard, le patient est de nouveau admis aux urgences via le SMUR pour palpitations et malaises lipothymiques. La télémétrie objectiva de très nombreux épisodes de TV, plus lentes que précédemment et par ce fait non détectées et non traitées par le DAI. À ce moment, la TSH était indosable, la T4 libre était >100 pmol/L et la T3 libre était de 17,9 pmol/L.

**Tableau 1 : Évolution au cours du temps des dosages hormonaux thyroïdiens, ainsi que les traitements instaurés pour l'hyperthyroïdie et le contrôle de réponse ventriculaire chez le patient n°1**

	J0 Découverte hyperthyroïdie	J+30 Hospit. pour 3 chocs électriques internes	J+39 Malaise sur rythme idioventriculaire lent	J+44 Hospitalisation pour thyroïdectomie	J+80 Suivi
TSH (nl : 0.3-4.2mU/L)	0.01	0.01	0.01	0.01	13.85
T4L (nl : 12-22 pmol/L)	>100	>100	>100	>100	21.3
T3L (nl : 3-6.8pmol/L)	7	8.8	17.9	14.3	
TG (nl :<40 ng/mL)	95				
Ac anti TG (nl :<115U/mL)	10.1				
Ac anti TPO (nl :<34U/mL)	<5				
Iodurie (nl : 6-20µg/dL)	760.7				
PTU (mg/j)	400	400	600	L Thyroxine 100µg	L Thyroxine 137µg
Methylprednisolone (mg/j)	16	16	32	8	0
Beta-bloquant (mg/j)	Metoprolol 40	Propranolol 80	Propranolol 120	Carvedilol 6.25 2x	Carvedilol 12.5 2x
Digoxine (mg/j)	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
Amiodarone (mg/j)	STOP	0	0	200	200

La stratégie thérapeutique est la suivante : le traitement par méthylprednisolone est majoré à 32 mg/j, tout comme le traitement par antithyroïdiens (PTU 150 mg 4x/j). La dose de propranolol est également augmentée à 40 mg 3x/j. Malgré ces modifications thérapeutiques, l'état du patient se dégrade et il garde des épisodes d'arythmies ventriculaires soutenues. L'échographie cardiaque transthoracique montre une cardiopathie dilatée, avec altération modérée de la fonction systolique du ventricule gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche estimée à 40%). La seule solution possible pour contrôler la tempête rythmique est la reprise de l'amiodarone. Il est donc décidé de réaliser une thyroïdectomie totale en urgence, sous anesthésie générale. La durée d'intervention fut de deux heures. Elle fut réalisée sans complication immédiate. L'analyse histopathologique confirme un tableau de thyroïdite, avec mise en évidence de nombreux macrophages, cadrant avec une hyperthyroïdie de type 2 sur amiodarone (Figures 1 et 2). Par la suite, l'évolution clinique fut très rapidement favorable avec disparition des arythmies ventriculaires. L'évolution biologique fut marquée par une hypocalcémie post opératoire transitoire (calcémie corrigée à 1,91 mmol/L (nl 2,15-2,5mmol/L)), associée à une hyperphosphorémie (1.76 mmol/L, (nl 0.81-1.45mmol/L)).

Un diagnostic d'hypoparathyroïdie post opératoire fut posé. Un traitement par calcium et vitamine D fut instauré.

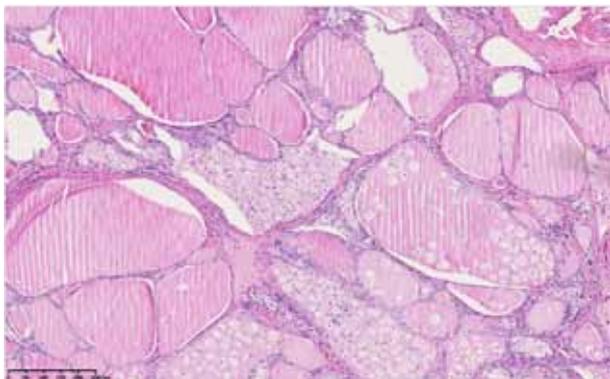
## CAS CLINIQUE 2

Un homme de 50 ans, habituellement soigné au Luxembourg, est transféré dans l'institution pour prise en charge d'une hyperthyroïdie floride et d'une fibrillation auriculaire (FA) survenant dans un tableau de décompensation cardiaque. Le patient était traité depuis un an par amiodarone pour un premier épisode de FA, compliqué également à l'époque par de l'insuffisance cardiaque. L'examen clinique à l'admission objective une fréquence cardiaque irrégulière aux alentours de 150/minute. La thyroïde est de volume normal, sans souffle ni thrill. La biologie d'admission montre une hyperthyroïdie avec surcharge iodée, attribuée à la prise d'amiodarone: la TSH est effondrée (<0.01mUI/L), la T4L est supérieure à 100pmol/L, la T3L est à 32.2pmol/L. L'iodurie est à 160µg/dL.

L'absence d'antécédent thyroïdien plaide plutôt en faveur d'une hyperthyroïdie de type 2.

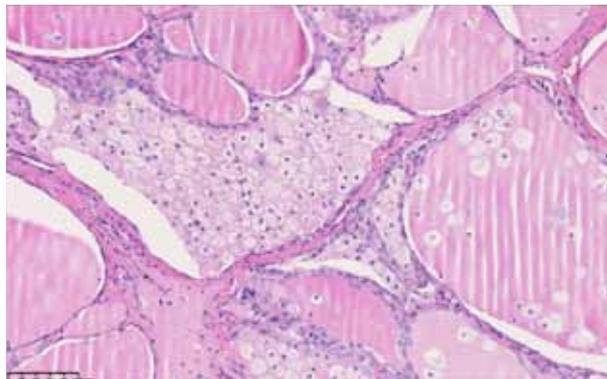
D'emblée, un traitement par triple association (thiamazole 60mg/j, perchlorate de potassium 900mg/j, méthylprednisolone 48mg/j) est instauré [Tableau 2]. La fibrillation auriculaire rapide est traitée par l'administration conjointe de 0.25 mg de digoxine et 120 mg de propranolol. L'échographie cardiaque montre un ventricule gauche non dilaté, avec discrète altération de la fonction gauche (FEVG : 45%).

**Figure 1 :** Coupe d'un lobe thyroïdien (grossissement 5x) du patient n°1



Parenchyme thyroïdien constitué de follicules de taille variable tapissés de thyrocytes cubiques ou pavimenteux.

**Figure 2 :** Coupe d'un lobe thyroïdien (grossissement 20x) du patient n°1



Follicules thyroïdiens tapissés par un épithélium cubique ou pavimenteux sans vésicule de résorption mais dont la lumière est remplie par du matériel colloïde et de nombreux macrophages spumeux. Autour des follicules, on note quelques éléments inflammatoires de type lymphocytes et des vaisseaux.

**Tableau 2 : Evolution au cours du temps des dosages hormonaux thyroïdiens, biologiques, ainsi que les traitements instaurés pour l'hyperthyroïdie et le contrôle de réponse ventriculaire chez le patient n°2**

	J0	J+8	J+33	J+42	J+49	J+94
TSH (nl 0.3-4.2mU/L)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.96
T4L (nl 12-22pmol/L)	>100	>100	>100	>100	>100	
T3L (nl:3-6.8pmol/L)	32.2	19.49	25.5	29.7	13.3	
Ac Anti TG (0-115U/mL)	145					
Ac Anti rec TSH (<2.5U/L)	<0.1					
Iodurie (6-20µg/dL)		160	110			
GPT (10-40UI/L)	311			180	124	
Perchlorate de potassium (mg/j)	900	900	1350	1350	1350	-
Thiamazole/PTU (mg/j)	Thiamazole 60	Thiamazole 40	Thiamazole 60	PTU 600	PTU 600	-
Methylprednisolone (mg/j)	48	64	96	96	32	Hydrocortisone 20
Colestyramine (g/j)	-	-	-	12	12	-
Carbonate de lithium (mg/j)	-	-	-	400	400	-
Plasmapherese			Plasmaphereses (4/7 – 6/7 – 8/7)			
Thyroidectomie					Thyroidectomie totale sous AG.	Levothroxine 150µg
Digoxine (mg/j)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Propranolol (mg/j)	120	120	240	240	240	Atenolol 50
Verapamil (mg/j)	-	-	-	120	120	-

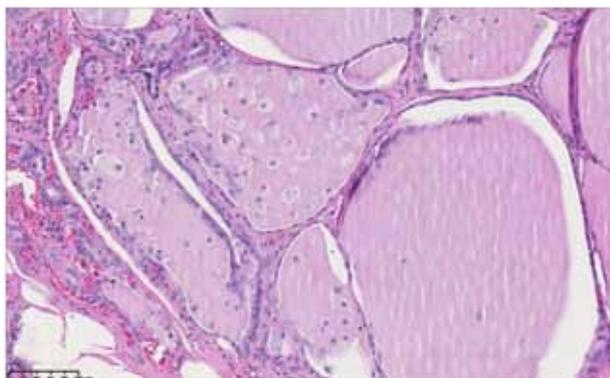
La situation clinique et l'hormonologie thyroïdienne n'évoluant pas favorablement, même après adaptation thérapeutique (majoration des doses de perchlorate de potassium et de corticoïdes), un traitement par trois séances de plasmaphérèse est proposé (échange moitié albumine, moitié plasma). Malgré cela, l'état du patient se dégrade avec des signes de décompensation cardiaque, nécessitant un traitement déplétif par voie intraveineuse.

Une thyroidectomie totale est réalisée en urgence sous anesthésie générale après intensification du traitement médical pendant une semaine (adjonction de colestyramine 12g/jour et de carbonate de lithium 400mg/jour). La durée totale de l'intervention fut de 1h40. Le patient fut surveillé durant 24 heures dans l'unité de soins intensifs. Les suites opératoires furent simples et l'évolution cardiologique satisfaisante. L'analyse microscopique de la glande thyroïde objective une thyroidite, cadrant avec une hyperthyroïdie sous amiodarone (Figure 3).

## DISCUSSION

Nous décrivons la prise en charge ultime par thyroidectomie totale de deux patients en hyperthyroïdie floride induite par la prise d'amiodarone. Cette dernière était administrée pour traiter des troubles du rythme sévères et résistants. L'amiodarone, anti-arythmique de classe III, selon la classification de Vaughan-Williams, est utilisée depuis des décennies. Elle exerce ses effets antiarythmiques par l'inhibition des canaux transmembranaires potassiques, sodiques et calciques. Cet antiarythmique aux effets complexes possède également des propriétés bêtabloquantes. Elle agit sur le rythme cardiaque par l'allongement de la repolarisation ventriculaire (phase III du potentiel d'action transmembranaire). Son utilité est reconnue dans la prise en charge de nombreux troubles du rythme automatiques ou réentrants tant auriculaires que ventriculaires. Elle n'est généralement pas un premier choix, sauf en cas de cardiopathie décompensée où son effet antiarythmique est obtenu sans majoration de la

**Figure 3 :** Coupe d'un lobe thyroïdien (grossissement x20) chez le patient n°2



Follicules de taille variable, souvent tapissés de thyrocytes de petite taille, non atypiques.

Il n'y a pas de vésicule de résorption. L'épithélium a disparu en bordure de certains follicules.

On observe d'assez nombreux macrophages dans le colloïde de nombreux follicules.

mortalité. Le premier patient recevait ce traitement dans le cadre d'arythmies ventriculaires létales compliquant une cardiopathie ischémique. Selon les recommandations de l'ESC (*European Society of Cardiology*), l'amiodarone peut être utilisée dans cette indication en combinaison avec le DAI (défibrillateur automatique interne), particulièrement lorsque un autre antiarythmique ne peut l'être, ce qui est le cas en présence d'une altération sévère de fonction cardiaque. Le choix et la nécessité d'utiliser l'amiodarone reposaient sur un choix bien éclairé après exclusion d'autres possibilités pharmacologiques, et après l'échec d'une ablation.

Le deuxième patient recevait quant à lui de l'amiodarone pour contrôler une FA compliquée d'une insuffisance cardiaque. Comme dans ce cas, lorsqu'une stratégie de maintien du rythme sinusal est privilégiée, l'amiodarone est recommandé en présence d'une cardiopathie structurale et/ou ischémique compliquée d'une insuffisance cardiaque (recommandations de classe I) (3,4). Dans d'autres cas où la FA est permanente et que la fréquence ventriculaire reste élevée malgré la prise d'un ralentisseur de la conduction auriculo-ventriculaire (anticalciques non thienopyridines type verapamil, bêtabloquant, voire digoxine), l'amiodarone peut être utile seule ou en association avec les ralentisseurs du nœud auriculo-ventriculaire (recommandation de classe IIa).

## HYPERTHYROÏDIE ET AMIODARONE

Sur le plan pharmacologique, l'amiodarone est un dérivé du benzofurane contenant deux noyaux d'iode organique. De ce fait, l'ingestion quotidienne d'un comprimé de 200 mg apporte 75 mg d'iode organique qui sont transformés en 6 mg d'iode libre, bien plus que l'apport iodé quotidien

nécessaire (5). La demi-vie de l'amiodarone extrêmement longue (environ 100 jours) est liée à son stockage dans le tissu graisseux et explique que les effets toxiques peuvent survenir bien après l'arrêt du traitement (6). Jusqu'à 75% des patients recevant de l'amiodarone présentent des effets secondaires extracardiaques à cinq ans, et 30% d'entre eux nécessitent une interruption du traitement (7). Sur le plan thyroïdien, l'amiodarone peut causer une hypo- ou une hyperthyroïdie. La première est plus fréquente et se traite assez aisément par une supplémentation en hormones thyroïdiennes. La deuxième est plus rare et plus sévère. Nos deux patients ont présenté cette forme de complication. Ils prenaient de l'amiodarone à la dose de 200mg par jour depuis de nombreux mois (33 mois et 12 mois respectivement). Dans l'étude de Houghton, la majorité des patients avaient reçu plus de vingt mois de traitement d'amiodarone avant de développer l'hyperthyroïdie (8). Un de nos deux patients avait interrompu le traitement antiarythmique avant la survenue du trouble thyroïdien. Ce fait n'est pas rare. Gough *et al.* rapportent dans leur série de 14 patients une situation similaire, avec quatre patients développant une hyperthyroïdie après l'arrêt de l'antiarythmique, parfois jusque treize mois plus tard (9).

L'hyperthyroïdie associée à l'amiodarone s'explique par plusieurs mécanismes : échappement à l'effet Wolff-Chaikoff induit par la surcharge iodée, analogie structurale de l'amiodarone avec les hormones thyroïdiennes, effets cytotoxiques directs et finalement propriétés immunomodulatrices (10, 11). La carence en iode et le sexe masculin (M/F : 3/1) sont parmi les facteurs de risque favorisant le développement de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone (12). Dans l'étude de Houghton, la majorité des patients étaient des hommes, âgés d'une cinquantaine d'années (8).

Il existe deux types d'hyperthyroïdie sous amiodarone et les distinctions sont importantes en ce qui concerne le traitement (2). Le type 1 est défini comme un état d'hyperthyroïdie induit par l'apport iodé, chez des individus ayant une maladie thyroïdienne sous-jacente (nodule chaud, goitre multi-nodulaire non toxique ou maladie de Basedow sous-jacents) et est provoqué par l'augmentation de synthèse et de libération d'hormones thyroïdiennes.

Le type 2 est une thyroïdite avec destruction de l'épithélium folliculaire et relargage d'hormone thyroïdienne, chez des individus sans maladie thyroïdienne sous-jacente. Ces patients n'ont généralement pas d'antécédents thyroïdiens. Dans la série de Houghton, seulement deux patients avaient des antécédents de goitre. La majorité des patients de Gough *et al.* présentaient une hyperthyroïdie de type 2, comme c'était le cas chez nos deux patients.

## BILAN DE L'HYPERTHYROÏDIE

Le diagnostic d'une hyperthyroïdie se base sur les symptômes observés classiquement dans ce contexte (perte de poids, tremblements, diarrhées, etc.), et sur l'abaissement de la TSH. La mesure de la TSH devrait être

en effet réalisée en premier pour sa haute sensibilité et spécificité. Une élévation des hormones thyroïdiennes (T4, T3) dans le sang est généralement observée. L'imagerie par échographie et scintigraphie aident pour faire la distinction entre l'hyperthyroïdie de type 1 et de type 2.

Une échographie thyroïdienne permet de diagnostiquer une maladie sous-jacente.

Au doppler, le type 1 est associé à un flux thyroïdien plus important que le type 2. La scintigraphie thyroïdienne montre dans le type 2 une captation de radio iode extrêmement faible, le plus souvent nulle, alors que dans le type 1 une fixation significative peut encore être observée dans certaines zones de la glande.

Dans l'hyperthyroïdie de type 2, le ratio T4/T3 est habituellement supérieur à 4, et les valeurs de l'interleukin-6 circulante (cytokine pro-inflammatoire) sont typiquement élevées (12).

## DÉFINITION ET CONSÉQUENCES DE LA THYROTOXICOSE

L'excès brutal d'hormones thyroïdiennes quel que soit son origine (apport exogène excessif, destruction tissulaire, ou excès de production endogène) s'accompagne d'un syndrome clinique qualifié de thyrotoxicose ou crise thyrotoxique. Cet épisode aigu d'hyperthyroïdie très sévère, souvent déclenché par un facteur précipitant (tels une infection, un stress, ...) met la vie du patient en danger, notamment sur le plan cardio-vasculaire.

Il est potentiellement responsable du déclenchement ou de l'aggravation d'arythmies préexistantes, souvent sévères et résistantes au traitement médical, comme cela fut le cas chez nos deux patients.

## PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

L'hyperthyroïdie légère sous amiodarone peut se corriger spontanément dans environ 20% des cas (12).

Devant une hyperthyroïdie secondaire à la prise d'amiodarone, le traitement médical est d'abord indiqué mais aucune étude randomisée ne permet de proposer un schéma thérapeutique préférentiel.

De plus, les effets du traitement pharmacologique classique par antithyroïdiens de synthèse visant à freiner la production d'hormones thyroïdiennes ne sont pas nécessairement immédiats, voire parfois inexistantes comme ce fut le cas chez nos deux patients et comme d'autres auteurs l'ont rapporté.

L'interruption de l'amiodarone sera recommandée dans le type 1. Cette interruption n'est pas sans conséquences particulièrement lorsque son emploi est jugé nécessaire. Dans l'étude d'Houghton, l'impossibilité d'arrêter le traitement par amiodarone pour des raisons cardiologiques était une des raisons majeures pour proposer une thyroïdectomie rapide. L'instauration d'un traitement antithyroïdien à dose élevée (methimazole 40-80mg/j ou PTU 400-800 mg/j) sous contrôle biologique (risque

d'agranulocytose) sera d'abord envisagé. Si après 2-3 mois, on constate une résistance au traitement, le perchlorate de potassium (inhibiteur compétitif du trapping de l'iode thyroïdien) à la dose de 200-1000 mg/j est fréquemment associé. Dans le type 2, les glucocorticoïdes sont utiles pour leurs effets anti-inflammatoires, et l'inhibition de la T4 en T3 (prednisolone 40-60mg/j). L'interruption de l'amiodarone quant à elle serait sujette à discussion. Comme il est parfois difficile de différencier entre type 1 et type 2, il est courant d'associer ces divers médicaments.

Au total, le freinage médicamenteux d'une hyperthyroïdie liée à l'amiodarone va nécessiter plusieurs semaines (10).

Dans tous les cas, il sera utile d'entamer en parallèle un traitement symptomatique dont l'objectif est entre autre de réduire les effets des hormones sur le muscle cardiaque (tachycardie). Le premier choix est la prise d'un bêtabloquant du type propranolol. Certains auteurs proposent en association un digitalique (5). Ce dernier se caractérise toutefois par une fenêtre thérapeutique étroite, et expose les patients à des risques d'intoxication. Des inhibiteurs calciques bradycardisants du type verapamil sont parfois utilisés en cas de diminution de la sensibilité ou d'intolérance au propranolol. En cas de défaillance cardiaque sévère, un support hémodynamique est très souvent nécessaire.

Le traitement ne devrait pas être interrompu avant normalisation des tests thyroïdiens, ce qui prend environ trois mois (13). Bien que le traitement de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone soit complexe, notamment en raison de formes « mixtes », et que des cas de mortalité sont décrits, l'état d'euthyroïdie est restauré dans la majorité des cas.

Le pronostic est influencé par la déstabilisation de l'état cardiaque, en particulier hémodynamique et rythmique. Dans la série de Gough *et al.* (8), la fraction d'éjection des patients était en moyenne de 39%, et 4 sur les 14 étaient en liste de greffe cardiaque. Leur statut hémodynamique était par ailleurs précaire. Dans une autre série (7), les signes d'insuffisance cardiaque étaient également présents dans 53% des cas. Cette dysfonction cardiaque aiguë pousse généralement l'équipe médicale à intervenir de façon radicale. Devant la détérioration clinique des patients malgré le traitement médical, une thyroïdectomie peut se présenter comme une solution thérapeutique efficace. Cette intervention se pratique sous anesthésie locale ou générale (AG), suivant l'état du patient, la préférence du chirurgien et de l'anesthésiste. Lorsque l'état hémodynamique du patient est altéré, il semble toutefois préférable de procéder à l'intervention sous anesthésie générale comme dans notre expérience. L'intervention dure en moyenne une centaine de minutes, comme illustré chez nos deux patients. Elle n'est toutefois pas sans risques. Dans la série de 34 patients d'Houghton, l'intervention se compliquait de trois décès (9%), la majorité de causes cardiaques.

Des complications tardives jusqu'à un mois ont également été observées : risques d'hypocalcémie symptomatique, de déshydratation, d'AVC, de sepsis, etc. Cet excès de morbidité (notamment observé chez un des patients,

avec un déficit en parathormone), touche près de 30% des patients (7). L'hypocalcémie peut conduire à des troubles rythmiques, et allonger l'intervalle QT sur l'ECG. La détection précoce d'une hypocalcémie requiert des évaluations fréquentes du calcium plasmatique.

Pour ce qui concerne notre expérience, les deux patients ont été traités avec succès, avec cependant une hypocalcémie transitoire chez l'un d'eux.

## RECOMMANDATIONS LORS D'UN TRAITEMENT PAR AMIODARONE

Il est recommandé de réaliser un bilan biologique avant l'instauration d'un traitement par l'amiodarone (TSH, T4 libre, T3 libre, Ac anti-TPO), afin d'identifier une éventuelle pathologie thyroïdienne sous-jacente. Il faut ensuite suivre ces patients tous les six mois en dosant la TSH et, en cas de diminution de celle-ci, les concentrations de T4 libre et T3 libre. Ces valeurs doivent être interprétées en tenant compte du fait que les valeurs de référence des tests thyroïdiens sont modifiées durant un traitement par amiodarone : la TSH peut augmenter transitoirement;

La T4 libre est habituellement plus élevée alors que la T3 libre est plus basse. On sait également que la probabilité de maintenir un dosage de TSH sérique dans les limites de la normale durant le suivi est très faible et qu'une TSH sérique diminuée se normalise spontanément dans la moitié des cas (13).

## CONCLUSION

L'hyperthyroïdie sous amiodarone expose, comme illustré à travers nos deux cas, à des complications rythmologiques et cardiologiques graves. Elle survient généralement après une exposition prolongée à l'antiarythmique, parfois même plusieurs mois après son arrêt. Le diagnostic n'est pas toujours aisé, les signes cliniques étant non spécifiques. Bien que le traitement de l'hyperthyroïdie induite par l'amiodarone soit complexe, notamment en raison de formes « mixtes », l'état d'euthyroïdie est restauré dans la majorité des cas, sous traitement médical. Le traitement chirurgical représente une option thérapeutique intéressante en cas de résistance au traitement médical, pour corriger rapidement une thyrotoxicose chez des patients pour lesquels l'interruption de l'amiodarone ne peut être envisagée.

## RÉFÉRENCES

1. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone- Induced Thyrotoxicosis . *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2529–2535.
2. Wemeau JL. Thyroïde et amiodarone. *Louvain Med* 2014 ; 133 :135-143.
3. Ponikowski P, Adriaan A. Voors *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
5. Thirion M, Percheron S, Mira J-P. Thyrotoxicose. *Reanimation* (2006) 15, 497-505.
6. Basaria S, Cooper D, Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005; 118, 706-714.
7. Fauchier L, Fauchier JP. Antiarrhythmic agents. *EMC-Cardiologie Angéiologie* 2005 ; 2 177–190.
8. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. 2004; 28 (11):1083-7.
9. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006; 30 (11):1957-61.
10. Mérat S, Perrier E, Lambert E, Lenoir B, Bonnevie L, Pats B. Anesthésie et hyperthyroïdie associée à l'amiodarone. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23 : 517-521.
11. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11: 511-9.
12. Macchia PE, Amiodarone Induced Thyrotoxicosis. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA) ; (2015).
13. Silvia A. Eskes, Wilmar M. Wiersinga, Amiodarone and thyroid. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 ; 23 : 735-751.

## CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

Email : christophe.scavee@uclouvain.be

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Diazetop 2 mg comprimés. Diazetop 5 mg comprimés. Diazetop 10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 2 mg de diazépam. Chaque comprimé contient 5 mg de diazépam. Chaque comprimé contient 10 mg de diazépam **Excipients à effet notoire** : Chaque comprimé de Diazetop 2 mg contient 168,1 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé de Diazetop 5 mg contient 165,1 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé de Diazetop 10 mg contient 160,1 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé Diazetop 2 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 2 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Diazetop 5 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 5 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Diazetop 10 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 10 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES Adultes** : - Traitement symptomatique de l'anxiété. Les benzodiazépines sont uniquement indiquées lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou s'ils soumettent l'individu une détresse extrême. - Traitement symptomatique du syndrome du sevrage alcoolique **Adultes et enfants de plus de 6 ans** : - Traitement symptomatique des spasmes musculaires squelettiques (inflammation des muscles ou des articulations, traumatismes), y compris la spasticité causée par des troubles du neurone moteurs supérieur (comme la paralysie cérébrale, paraplégie ainsi que l'athétose et le syndrome de la personne raide (stiff-person)), **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie** Les doses doivent être adaptées en fonction de chaque cas particulier. Il convient que le traitement débute par de faibles doses et que celles-ci soient ensuite progressivement augmentées jusqu'à l'obtention de l'effet optimal. Dans l'indication de l'anxiété, le traitement doit être aussi court que possible. Une réévaluation régulière de l'état du patient et de la nécessité de continuer le traitement s'impose, surtout si le patient ne présente pas de symptômes. En général, la durée du traitement ne dépassera pas les 8 à 12 semaines incluant la période de diminution progressive de la posologie. Dans certains cas, une extension au-delà de la durée maximale de traitement peut s'avérer nécessaire ; avant de décider de cette extension, il convient de procéder à une réévaluation de l'état du patient avec une expertise particulière. L'efficacité du traitement à long terme (> 6 mois) n'a pas été évalué par des études cliniques symptomatiques. Ce médicament doit être pris habituellement dans l'après-midi ou le soir. **Adultes - Symptômes de l'anxiété** : 10 mg par jour (2,5 mg le matin et 2,5 mg l'après-midi et 5 mg le soir). - **Syndrome du sevrage alcoolique** : 10 mg, 3 à 4 fois au cours des premières 24 heures, et réduisant, au besoin, à 5 mg 3 à 4 fois par jour. - **Traitement de la spasticité** : 2 mg à 10 mg, 3 à 4 fois par jour. Population pédiatrique Diazetop n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans en raison des possibles difficultés de déglutition. D'autres formes pharmaceutiques plus appropriées peuvent être disponibles pour les jeunes enfants. L'administration chez des enfants de moins de 6 ans n'aura lieu qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neurologue, psychiatre, anesthésiste et réanimateur), qui déterminera lui-même la dose. - **Traitement de la spasticité** : chez les enfants de plus de 6 ans et les adolescents : La dose habituelle pour : Enfant âgé de 6 à 12 ans : 5 mg, 2 fois par jour. Enfant âgé de 12 à 18 ans : 10 mg, 2 fois par jour. Une utilisation chronique à long terme est déconseillée. Populations particulières **Patients âgés** Le traitement doit être initié à la dose la plus faible possible (2 à 2,5 mg, une à deux fois par jour) et augmenté de manière progressive si nécessaire et toléré. Ces patients devront être réévalués régulièrement au début du traitement en vue de réduire la dose et/ou la fréquence des prises, afin d'éviter tout risque de surdosage dû à une accumulation. **Insuffisance rénale** Une adaptation de la posologie n'est habituellement pas nécessaire. Toutefois, la prudence est recommandée lorsque l'on traite avec du diazépam des patients atteints d'une insuffisance rénale. Les benzodiazépines avec métabolites actifs tels que le diazépam, doivent être évitées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale. **Insuffisance hépatique** Ces patients devront recevoir une dose réduite et seront réévalués régulièrement au début du traitement en vue d'adapter la dose et la fréquence des prises afin d'éviter tout risque de surdosage dû à une accumulation. **Patients en surpoids** Diverses études ont démontré que les cinétiques sont modifiées chez les patients en surpoids, par rapport à ceux qui ont un poids normal. Les patients en surpoids nécessitent une période de traitement significativement plus longue que les patients ayant un poids normal, avant que l'effet maximal du médicament ne se produise lors d'un traitement à long terme. De la même façon, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se produire durant des périodes plus longues après

l'interruption du traitement à plus long terme des patients en surpoids **Mode d'administration** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Diazetop est contre-indiqué chez les patients présentant :

DIAZETOP® 30 x 5 mg 30 comp.	4,35 €
DIAZETOP® 60 x 5 mg 60 comp.	7,67 €
DIAZETOP® 30 x 10 mg 30 comp.	5,99 €
DIAZETOP® 60 x 10 mg 60 comp.	11,68 €

- une hypersensibilité au diazépam ou à l'un des excipients ; - une myasthénie grave ; - une insuffisance respiratoire sévère ; - un syndrome des apnées du sommeil ; - une insuffisance hépatique sévère (risque d'encéphalopathie). **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence, des émotions engourdies et la faiblesse musculaire. Ils sont habituellement liés à la dose. Ces phénomènes surviennent surtout au début du traitement et disparaissent avec la poursuite de celui-ci. Les effets indésirables suivants peuvent aussi survenir : Affections du système nerveux Ataxie, dysarthrie, céphalées, tremblements, étourdissements. Une amnésie antérograde peut survenir aux doses

thérapeutiques, le risque augmentant avec des doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié. Affections psychiatriques Confusion, émotion figée, vigilance réduite, dépression, augmentation ou diminution de la libido. Des réactions psychiatriques et paradoxales telles que agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres altérations du comportement. Diazépam doit être interrompu si de tels symptômes se produisent. Les enfants et les personnes âgées sont plus exposés à ce type de réaction. L'utilisation chronique (même à des doses thérapeutiques) peut conduire au développement d'une dépendance physique. Une fois la dépendance physique développée, un arrêt brutal du traitement sera accompagné par des symptômes d'abstinence. Une dépendance psychique peut se produire. Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures. Une augmentation du risque de chutes et de fractures a été rapportée chez les personnes âgées utilisant des benzodiazépines. Affections gastro-intestinales. Nausées, sécheresse de la bouche, hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux. Affections oculaires. Diplopie, vision trouble. Affections vasculaires Hypotension, dépression circulatoire. Investigations Modification du rythme des pulsations, élévation des transaminases (très rarement) et élévation de la phosphatase alcaline dans le sang. Affections du rein et des voies urinaires Incontinence, rétention urinaire. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés. Les réactions les plus fréquentes sont les éruptions cutanées, l'urticaire, les démangeaisons et l'éruption érythémateuse. Dans la plupart des cas de réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), la médication concomitante et les patients avec une condition physique générale réduite ont été considérés comme des facteurs

importants de perturbation. Affections de l'oreille et du labyrinthe Vertiges. Affections cardiaques Insuffisance cardiaque y compris arrêt cardiaque. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire. Affections hépatobiliaires Jaunisse (très rare). Affections musculo-squelettiques et systémiques Faiblesse musculaire. Affections hématologiques et du système lymphatique Des cas isolés de dyscrasie sanguine et d'agranulocytose ont été rapportés. Déclaration des effets indésirables suspects. La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) Luxembourg Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> DUREE DE CONSERVATION 3 ans **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Pays-Bas **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Diazetop 2 mg comprimés : BE502657 Diazetop 5 mg comprimés : BE502666 Diazetop 10 mg comprimés : BE502675 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Date de mise à jour du texte : 05/2015 Date d'approbation du texte : 09/2016

\* Comparaison sur base des prix du CBIP



# Occlusion veineuse rétinienne : quel est le rôle de la thrombophilie ?

Gianfilippo Nifosi

## Retinal vein occlusion: what is the role of thrombophilia?

Retinal vein occlusion is the second most common retinal vascular disease, with an increased incidence in elderly patients with cardiovascular risk factors. While ocular hypertension appears to be the main local factor, thrombophilia plays a major role in young subjects, in people without risk factors, in the presence of positive personal history for venous thromboembolic disease, during pregnancy, as well as in the event of bilateral occlusion. In these circumstances, congenital or acquired predisposing factors should be searched for. The role of new local treatments, anticoagulant therapy, and long-term prophylaxis is discussed in the present article.

### KEY WORDS

Thrombophilia, retinal circulation, hyperviscosity, anticoagulation

L'occlusion veineuse rétinienne est la deuxième affection vasculaire rétinienne la plus fréquente. Son incidence est plus élevée chez le sujet âgé avec des facteurs de risque cardiovasculaire. L'hypertonie oculaire est le principal facteur local. Le rôle de la thrombophilie est important chez les sujets jeunes, les personnes sans facteurs de risque, lorsque l'histoire personnelle est positive pour la maladie thromboembolique veineuse, pendant la grossesse et quand l'occlusion est bilatérale. Dans ces cas, une étude des facteurs congénitaux ou acquis prédisposants doit être menée. Le rôle des nouveaux traitements locaux, du traitement anticoagulant et de la prophylaxie à long terme est discuté.

## INTRODUCTION

Les occlusions vasculaires rétinienne comprennent l'occlusion veineuse rétinienne (OVR) et l'occlusion artérielle rétinienne (OAR). La neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIA) est secondaire à une souffrance microvasculaire de la tête du nerf optique, cette portion étant vascularisée par un réseau issu de l'artère centrale de la rétine, des artères piales et des artères ciliaires courtes postérieures. Leur prévalence est indiquée dans la tableau 1.

**Tableau 1 : Prévalence des maladies vasculaires rétinienne**

Occlusion veineuse rétinienne	5.2/1000
Neuropathie optique antérieure	2.6/100.000
Occlusion de l'artère centrale rétinienne	1/100.000

L'OVR, deuxième affection vasculaire rétinienne la plus fréquente après la rétinopathie diabétique, est une cause majeure de perte de l'acuité visuelle. Selon Hayreh, on peut distinguer l'occlusion de la veine centrale rétinienne (OVCR), l'occlusion de la branche d'une veine rétinienne (OBVR), et l'occlusion veineuse hémirétinienne (OVHR) (1). L'occlusion de la branche est quatre fois plus fréquente que l'occlusion centrale. La prévalence augmente avec l'âge.

La pathogénèse n'est pas entièrement élucidée. En règle générale, elle représente le résultat d'événements multifactoriels, dont les principaux mécanismes incluent une lésion endothéliale, un ralentissement circulatoire et un état d'hypercoagulabilité. L'occlusion de branche semble

être liée à la compression de la branche veineuse par une artériole rétinienne sclérotique et rigide aux points de croisement artério-veineux, l'artère et la veine partageant la même adventice à leur croisement. L'occlusion centrale est habituellement associée à la formation d'un thrombus fibrineux-plaquettaire dans la veine (2). Les principaux facteurs de risque associés au développement d'une OVR sont des facteurs locaux, notamment l'hypertonie oculaire, et systémiques, tels que les facteurs de risque cardiovasculaire (3).

**Tableau 2 : Facteurs de risque selon the Royal College of Ophthalmologist (4)**

Hypertension artérielle
Hyperlipidémie
Diabète sucré
Hypertonie oculaire
Hyperhomocystéinémie
Thrombophilie
Syndrome des anticorps antiphospholipides
Déficit en protéine C, en protéine S et en antithrombine III, facteur V Leiden et mutation G20210A du gène de la prothrombine
Contraceptifs oraux
Syndromes myéloprolifératifs
Hyperviscosité
Associations rares
Vascularites rétinienne
Insuffisance rénale chronique
Hypothyroïdie

## DISCUSSION

Dans la pathogénèse de l'OVR peuvent être affectées les plaquettes, la coagulation, la fibrinolyse et la viscosité.

## FONCTION PLAQUETTAIRE

Elle a une place importante dans l'athérosclérose. Elle est difficile à étudier et l'a très peu été dans les OVRs, avec des résultats discordants. Une augmentation de la réponse plaquettaire à la thrombine (5), au collagène (6) et plus récemment à l'adénosine diphosphate (7) ont été signalées.

## COAGULATION

Dans la méta-analyse de Janssen (2005), les odds ratio (OR) étaient 1.5 pour le facteur V Leiden (FVL), 1.6 pour la mutation G20210A du gène de la prothrombine, 3.9 pour le syndrome des anticorps antiphospholipides (APL) et 8.9 pour l'hyperhomocystéinémie (8). Dans celle de Rehak (2008) l'OR pour le FVL était 1.66 (9). Plus récemment, dans 132 cas d'OVRs, Glueck a trouvé une association avec APL, déficit en protéine S, augmentation du Facteur VIII et hyperhomocystéinémie (10). Schockman a découvert au moins 1 facteur de thrombophilie sur 7 dans 50% d'OVRs. L'hyperhomocystéinémie et le facteur VIII étaient les deux plus importants facteurs de risque. Les patients avec FVL et G20210A n'avaient pas d'antécédents de maladie thromboembolique veineuse mais étaient sujets à une maladie vasculaire ischémique (11). Parmi les patients les plus jeunes (< 60 ans), sans facteur de risque cardiovasculaire, Arsene a trouvé 22 cas de thrombophilie sur 234 cas d'OVRs (9.4%). Le FVL, l'APL, le déficit en antithrombine III/protéine C/protéine S constituaient les anomalies les plus fréquentes (12). Les déficits thrombophiliques multiples semblent être plus fréquents chez les patients âgés de moins de 65 ans. L'augmentation du facteur VIII, le taux plasmatique élevé de lipoprotéine (a) (LpA) et la résistance à la protéine C activée sont les marqueurs de risque les plus courants (13). Une grande étude rétrospective récente menée en Suède sur un échantillon de 6.007.042 personnes a souligné que la maladie thromboembolique veineuse ne partage pas la familiarité avec l'OVR et le glaucome (14). Une fréquence particulière d'OVR a été signalée chez des jeunes femmes coréennes enceintes, la pré-éclampsie/éclampsie représentant un facteur de risque (15). L'hyperhomocystéinémie et le facteur VIII élevé sont d'importants facteurs de risque d'OVRs et de complications de la grossesse (16) (17). Le fait que l'OVR puisse constituer un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral est un sujet très controversé. Il semble que les plaques carotidiennes athéroscléreuses y soient plus fréquemment associées, tandis que l'incidence des accidents vasculaires cérébraux est la même avant et après le diagnostic d'une OVR. Elle est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients en dessous de 70 ans (HR 2.5) (18). Enfin, le score de Framingham à 10 ans est de 10.1% (19) (6% dans la population générale).

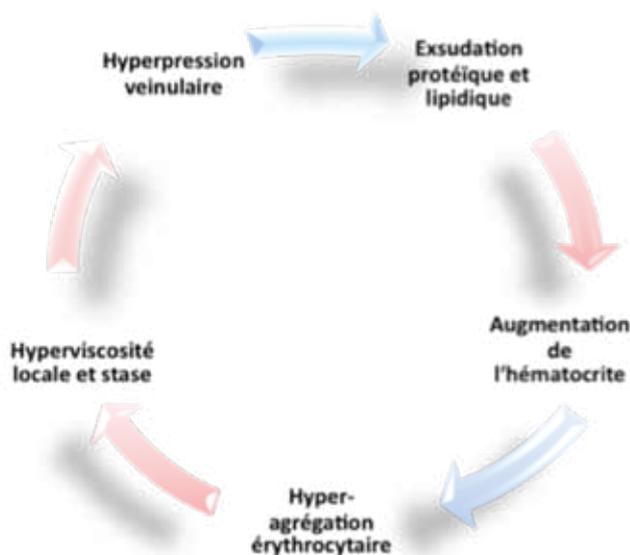
## FIBRINOLYSE

Une altération de la fibrinolyse peut être responsable d'un état de thrombophilie (20). L'inhibiteur type 1 du plasminogène activé (PAI 1) augmente dans le diabète et l'obésité. Il a aussi été retrouvé augmenté dans 15% des cas d'OVRs (21). La lipoprotéine A (LpA) est une lipoprotéine de basse densité qui a un rôle athérogène et thrombotique, également lié à son effet anti-fibrinolytique. Vu qu'elle est structurellement similaire au plasminogène, elle entre en concurrence au niveau de la fibrine et sa dégradation en est alors bloquée. Ce qui expliquerait pourquoi l'hypercholestérolémie est un facteur de risque d'OVR. Les résultats des études récentes sont contradictoires, mais un niveau de LpA > 300 mg/L semble être un facteur de risque indépendant pour une maladie thromboembolique veineuse (22).

## VISCOSITÉ DU SANG

Un syndrome d'hyperviscosité peut être influencé par différents facteurs, tels que l'augmentation des éléments figurés du sang (polyglobulie, leucocytose, thrombocytose), le taux élevé des protéines plasmatiques (macroglobulinémie de Waldenstrom, myélome multiple), l'hyperviscosité plasmatique (paraprotéïnémies et crioglobulinémies), l'altération de l'élasticité de la membrane et de l'agrégation des globules rouges. La rétinopathie du syndrome d'hyperviscosité est caractérisée par la dilatation et la tortuosité de l'ensemble des veines rétiniennes (aspect "saucisse-like") et une présentation la plus souvent bilatérale. Une OVCR peut compliquer ce tableau et peut s'améliorer suite à un traitement de plasmaphérèse (23). L'augmentation de la viscosité dans la microcirculation rétinienne et la stase consécutive déclenchent ce que Stoltz a défini un « double cercle vicieux hémorhéologique » (24) (Figure 1).

Figure 1 : Double cercle vicieux hémorhéologique



Wautiers *et al.* ont trouvé que l'adhésion aux cellules endothéliales était significativement augmentée chez 20 patients atteints d'OVCr par rapport aux sujets normaux. Elle peut être induite par une surexpression de la phosphatidylsérine à la surface des globules rouges qui se lie aux cellules endothéliales exprimant des récepteurs pour une telle molécule d'adhésion (25). En dehors d'un syndrome d'hyperviscosité, l'ischémie rétinienne, qui est secondaire à l'occlusion veineuse rétinienne et au ralentissement du flux sanguin rétinien, conduit à la synthèse accrue du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) intraoculaire par les cellules gliales périvasculaires (26). Ce dernier induit une leucostase qui entretient un cercle vicieux ischémique local. Le VEGF est une cytokine primaire qui inhibe la synthèse des protéines structurales des jonctions serrées de l'endothélium, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité trans-endothéliale en contribuant au développement de l'œdème maculaire, une cause fréquente de déficience visuelle (27). L'utilisation d'agents anti-facteur de croissance endothélial vasculaire (anti-VEGF), ranibizumab et aflibercept, a révolutionné le traitement des conditions vasogéniques rétiniennes et notamment de l'œdème maculaire après occlusion de la veine rétinienne (28). La pharmacothérapie intravitréale avec agents anti-VEGF est efficace et de bon profil de sécurité (29). Le pronostic de l'acuité visuelle et le déclin de l'œdème maculaire dépendent d'une mise sous traitement rapide et de son maintien constant, à la fois dans l'OVCr et dans l'OBVR (30) (31).

## CONCLUSIONS

Le dépistage systématique de la thrombophilie chez les patients présentant une occlusion veineuse rétinienne n'est pas recommandé (32). Une thrombophilie est à suspecter en présence d'au moins une de ces conditions (33) :

- patient jeune ;
- absence de facteurs de risque cardiovasculaire ;
- histoire personnelle de maladie thromboembolique veineuse ;
- occlusion bilatérale ;
- grossesse.

La recherche d'une thrombophilie devra alors comprendre la détermination de l'ATIII, des protéine C et S, des APL, de l'homocystéine, de la résistance à la protéine C activée, de la mutation G20210A, du FVIII et de la LpA.

Un traitement anti-thrombotique de routine n'est pas indiqué, mais peut être envisagé chez certains patients présentant un début de symptômes et aucun facteur de risque local ou présentant des facteurs de risque prothrombotique majeur tels que le syndrome des anticorps antiphospholipides. L'aspirine et le clopidogrel ont montré une tendance favorable à la récupération de l'acuité visuelle (34). L'héparine de bas poids moléculaire initiée à l'apparition des symptômes et poursuivie pendant 1-3 mois a montré un effet favorable sur la récupération

de l'acuité visuelle et une réduction du 78% du risque relatif des effets indésirables oculaires, sans entraîner une augmentation d'hémorragie vitréenne (35). Un traitement fibrinolytique à faible dose doit être réservé à des cas très sélectionnés, par exemple chez les sujets avec une perte totale de la vision. Le rôle des anticoagulants directs reste indéterminé. Un traitement prophylactique avec de l'aspirine à long terme est justifié par le risque de récurrence dans le même œil (2,5% après 4 ans) et dans l'œil controlatéral (11,9% après 4 ans) et par le risque accru de mortalité cardiovasculaire (36).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Une étude systématique de la thrombophilie dans l'OVR est à faire chez les sujets jeunes, en absence de facteurs de risque cardiovasculaire, en cas d'histoire personnelle de maladie thromboembolique veineuse, dans les occlusions bilatérales et en grossesse.
- Les anomalies les plus fréquentes sont le syndrome des anticorps antiphospholipides et l'hyperhomocystéinémie.
- Aucune mutation de JAK2 a été signalée.
- Des altérations plaquettaires, de la fibrinolyse et de la viscosité sont possibles.
- Un traitement anticoagulant peut être proposé en phase aiguë, en cas d'occlusion centrale de la veine rétinienne.
- Un traitement antiagrégant prophylactique à long terme est justifié.
- L'usage des anti-VEGF par voie intravitréenne a une place de plus en plus importante dans la prise en charge de cette pathologie, permettant d'interrompre un cercle vicieux de stase veineuse et d'ischémie rétinienne.

ABRÉVIATIONS	SIGNIFICATION
OVR	occlusion veineuse rétinienne
OAR	occlusion artérielle rétinienne
NOIA	neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique
OVCR	occlusion de la veine centrale rétinienne
OBVR	occlusion de la branche d'une veine rétinienne
OVHR	occlusion veineuse hémi-rétinienne
OR	odds ratio
FVL	facteur V Leiden
G20210A	mutation du gène de la prothrombine
APL	syndrome des anticorps antiphospholipides
LpA	lipoprotéine A
PAI 1	inhibiteur type 1 du plasminogène activé
VEGF	facteur de croissance endothélial vasculaire
ATIII	anti-thrombine III
FVIII	facteur VIII
JAK 2	gène Janus-kinase 2

## RÉFÉRENCES

1. Hayreh SS. Retinal vein occlusion. *Indian J Ophthalmol* 1994 Sep;42(3):109-32.
2. Glacet-Bernard A, Coscas G, Pournaras CJ. Occlusions veineuses rétinienne. *Bulletin des Sociétés d'Ophthalmologie de France. Rapport annuel 11/2011*.
3. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol* 2014;2014:724780.
4. The Royal College of Ophthalmologist. Retinal vein occlusion (RVO) guidelines. July 2015
5. Leoncini G, Signorello MG, Segantin A *et al*. In retinal vein occlusion platelet response to thrombin is increased. *Thromb Res* 2009 Dec;124(6):e48-55.
6. Leoncini G, Bruzzese D, Signorello MG *et al*. Platelet activation by collagen is increased in retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 2007 Feb;97(2):218-27.
7. Kuhli-Hattenbach C, Hellstern P, Kohnen T *et al*. Platelet activation by ADP is increased in selected patients with anterior ischemic optic neuropathy or retinal vein occlusion. *Platelets* 2017 Feb;16:1-4.
8. Janssen MC, den Heijer M, Cruysberg JR *et al*. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost* 2005 Jun;93(6):1021-6.
9. Rehak M, Rehak J, Müller M *et al*. The prevalence of activated protein C (APC) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors. Case-control study and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008 May;99(5):925-9.
10. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J *et al*. Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1377-84.
11. Schockman S, Glueck CJ, Hutchins RK. Diagnostic ramifications of ocular vascular occlusion as a first thrombotic event associated with factor V Leiden and prothrombin gene heterozygosity. *Clin Ophthalmol* 2015 Apr 3;9:591-600.
12. Arsène S, Delahousse B, Regina S *et al* Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005 Jul;94(1):101-6.
13. Kuhli-Hattenbach C, Hellstern P, Miesbach W *et al*. Multiple thrombophilic risk markers in patients < 65 years of age with retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2017 Feb 9.
14. Zöller B, Li X, Sundquist J *et al*. Venous thromboembolism does not share familial susceptibility with retinal vascular occlusion or glaucoma: a nationwide family study. *J Thromb Thrombolysis* 2016 Nov;42(4):505-12.
15. Park SJ, Choi NK, Seo KH *et al*. Retinal vein occlusion and pregnancy, pre-eclampsia, and eclampsia: the results from a nationwide, population-based study using the national claim database. *PLoS One* 2015 Mar 16;10(3):e0120067.
16. Dixon SG, Bruce CT, Glueck CJ. Retinal vascular occlusion: a window to diagnosis of familial and acquired thrombophilia and hypofibrinolysis, with important ramifications for pregnancy outcomes. *Clin Ophthalmol* 2016 Aug 9;10:1479-86.
17. Kurtz WS, Glueck CJ, Hutchins RK *et al*. Retinal artery and vein thrombotic occlusion during pregnancy: markers for familial thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Clin Ophthalmol* 2016 May 23;10:935-8.
18. Cugati S, Wang JJ, Knudtson MD *et al*. Retinal vein occlusion and vascular mortality. *Ophthalmology* 2007;114:520-4.
19. Khan Z, Almeida DR, Rahim K *et al*. 10-year Framingham risk in patients with retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2013;48:40-45.
20. Glueck CJ, Wang P, Bell H *et al*. Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis, and retinal vein occlusion. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005 Oct;11(4):375-89.
21. Gori AM, Marcucci R, Fatini C *et al*. Impaired fibrinolysis in retinal vein occlusion: a role for genetic determinants of PAI-1 levels. *Thromb Haemost* 2004 Jul;92(1):54-60.
22. Kuhli-Hattenbach C, Hellstern P, Miesbach W *et al*. Elevated lipoprotein (a) levels are an independent risk factor for retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2017 Mar;95(2):140-145.
23. Rajagopal R, Apte RS. Seeing through thick and through thin: Retinal manifestations of thrombophilic and hyperviscosity syndromes. *Surv Ophthalmol* 2016 Mar-Apr;61(2):236-47.
24. Stoltz J. Les grands déterminants de la viscosité sanguine: étiologie des syndromes d'hyperviscosité. *Conv Méd* 1982;1:225-31.
25. Wautiers MP, Héron E, Picot J *et al*. Red blood cell phosphatidylserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost* 2011 9:1049-1055.
26. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG *et al*. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
27. Fujikawa M, Sawada O, Miyake T *et al*. Correlation between vascular endothelial growth factor and nonperfused areas in macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1497-501.
28. Tah V, Orlans HO, Hyer J *et al*. Anti-VEGF Therapy and the Retina: An Update. *J Ophthalmol*. 2015;2015:627674.
29. Ho M, Liu DT, Lam DS, *et al*. Retinal vein occlusion, from basic to the latest treatment. *Retina* 2016 Mar;36(3):432-48.
30. Gerding H. Intravitreal anti-VEGF Treatment in Central Retinal Vein Occlusion (CRVO): a Meta-Analysis of One Year Results. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017 Apr;234(4):546-550.
31. Ehlers JP, Kim SJ, Yeh S *et al*. Therapies for Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017 Sep;124(9):1412-1423.
32. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas AM. No evidence for thrombophilia in patients with retinal venous occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmol* 2017 Feb;95(1):12-19.

## RÉFÉRENCES

33. Kuhli-Hattenbach C, Miesbach W, Scharrer I *et al.* Thrombophilic and systemic risk factors in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2011 Feb;108(2):104-10.
34. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA *et al.* Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:129-143.
35. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W *et al.* Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trial. *Haematologica* 2010; 95(9):1587-1593.
36. Squizzato A, Manfredi E, Bozzato S *et al.* Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: a systematic review and a call for action. *Thromb Haemost* 2010 Feb;103(2):271-6.

L'auteur déclare aucun conflit d'intérêts

## CORRESPONDANCE

Dr. GIANFILIPPO NIFOSÌ

CHU Brugmann  
Hémato-Oncologie  
Place Van Gehuchten 4  
B-1020 Bruxelles

**DÉMONSTRATION DU MÉDICAMENT :** Prevenar 13 suspension injectable. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** 1 dose (0,5 ml) contient : Polyside pneumococcique sérotype 1 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 3 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 4 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 5 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 6A 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 6B 4,4µg ; Polyside pneumococcique sérotype 7F 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 9V 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 14 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 18C 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 19A 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 19F 2,2µg ; Polyside pneumococcique sérotype 23F 2,2µg, conjugué à la protéine vectrice CRM<sub>197</sub> et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **POSÉOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Poséologie Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :** Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. **Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois Primovaccination en trois doses :** Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Primovaccination en deux doses :** Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Prématurés (< 37 semaines de gestation) :** Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. **Nourrissons et enfants non vaccinés âgés > 7 mois Nourrissons âgés de 7 à 11 mois :** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. **Enfants âgés de 12 à 23 mois :** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses. **Enfants âgés de 2 à 17 ans :** Une seule dose de 0,5 ml. Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar 7-valent (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*) : Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM<sub>197</sub>. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) :** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'inclure une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). **Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans :** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent). **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées :** Une seule dose. La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin polysidique 23-valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier. **Populations particulières :** Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumococque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysidique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13. Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (rappel) est recommandée 6 mois après la troisième dose. **Mode d'administration :** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antéro-latérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez un enfant présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDÉSIRABLES :** L'analyse des taux de déclaration depuis la commercialisation suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotonie-hyoreactivité (EH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Inflinrix hexa par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/10 000), rare (≥1/10 000, <1/100 000), et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans :** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels. La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre > 38 °C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Inflinrix hexa (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Inflinrix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, le taux de fièvre > 38 °C était de 50,0 % chez les nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Inflinrix hexa, contre 33,6 % chez ceux vaccinés avec Inflinrix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. **Effets indésirables au cours des études cliniques :** Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études

cliniques Prevenar 13 et considérés comme liés à la vaccination : Affections du système immunitaire : Rare - Réaction d'hypersensibilité tout ou partie de l'organisme, bronchospasme Affections du système nerveux : Peu fréquent - Convulsions (y compris convulsions fébriles), Rare - épisode d'hypotonie-hyoreactivité Affections gastro-intestinales : Très fréquent - Perte d'appétit Fréquent - Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent - Eruption ; urticaire ou éruption de type urticarienne Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent - Fièvre ; irritabilité ; érythème, induration/tumefaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité Erythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm – 7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés (âgés de 2 à 5 ans)) Fréquent ; Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/tumefaction au site de vaccination de 2,5 cm – 7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson) Peu fréquent ; Erythème, induration/tumefaction > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non communes. Affections hématologiques et du système lymphatique : Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angioedème Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Erythème polymorphe Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice Information supplémentaire chez les populations particulières : Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins). **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans :** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants âgés de 6 à 17 ans et 294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar et chez 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique. Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : Affections du système

**neveux :** Fréquent ; Céphalées Affections gastro-intestinales : Très fréquent ; Diminution de l'appétit Fréquent ; Vomissement ; diarrhée Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent ; Eruption cutanée ; urticaire ou éruption de type urticarienne Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent ; Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/gonflement ou douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements) Fréquent ; Fièvre Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. **Informations supplémentaires dans les populations particulières :** Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées :** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes ; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études incluait un groupe d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polysidique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysidique. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé, et les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieure) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âges, à l'exception des vomissements, très fréquents (> 1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âges, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âges. Effets indésirables au cours des études cliniques Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables considérés comme liés à la vaccination avec Prevenar 13 chez l'adulte : Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent ; Diminution de l'appétit Affections du système nerveux : Très fréquent ; Céphalées Affections gastro-intestinales : Très fréquent ; Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans) Fréquent ; Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus) Peu fréquent ; Nausée Affections du système immunitaire : Peu fréquent ; Réaction

d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent ; Eruption Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent ; Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/gonflement au site de vaccination ; douleur/sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) Fréquent ; Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans) Peu fréquent ; Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. Troubles musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent ; Arthralgies, myalgies Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysidique. **Informations supplémentaires dans les populations particulières :** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables ; à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient fréquents. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **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 : par mail au BEL.AEreporting@pfizer.com ou par téléphone au 08007-8614 (gratuit) ou +32 2 554-0606 ou 0800 26191 (LUX). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NU Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/09/590/002. **MÉTHODE DE DÉLIVRANCE :** sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 02/2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

# Prevenar 13\*

Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)

## Le premier et seul VACCIN CONJUGUÉ CONTRE LE PNEUMOCOQUE pour tous les groupes d'âge<sup>1,2</sup>



- 1. PREVENAR 13\* Summary of Product Characteristics
- 2. <http://www.cmp.be>

\* Marque déposée

Veillez vous référer à la notice ci-jointe pour les données de sécurité du produit.

PREVENAR 13® ne protège pas contre les maladies causées par les sérotypes du *Streptococcus pneumoniae* qui ne sont pas inclus dans le vaccin. L'efficacité de PREVENAR 13® administré moins de 5 ans après un vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent est inconnue. PREVENAR 13® n'offre pas 100% de protection contre les sérotypes vaccinaux ni ne protège contre les sérotypes non vaccinaux. En cas d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie) à l'un ou l'autre des composants de PREVENAR 13® ou à tout vaccin contenant une anatoxine diphtérique, l'administration de PREVENAR 13® est contre-indiquée. Parmi les réactions indésirables locales et/ou systémiques les plus fréquemment signalées sur demande lors d'essais cliniques (≥ 20 %) portant sur le PREVENAR 13® chez les adultes de ≥ 18 ans, citons une rougeur, une tuméfaction, une sensibilité à la pression, un durcissement et une douleur au point d'injection, une limitation du mouvement du bras, une perte d'appétit, des maux de tête, de la diarrhée, des frissons, de la fatigue, des éruptions cutanées et des douleurs articulaires ou musculaires. Chez des adultes de 18 à 49 ans non précédemment vaccinés contre les pneumocoques les pourcentages de réactions locales et systémiques étaient en général plus importantes que chez des personnes plus âgées (50-59 et 60-64 ans). Le seuil de concentration en anticorps lié à la protection contre les maladies pneumococciques invasives et non invasives n'a pas été défini. La signification clinique des différences en termes de titres fonctionnels d'anticorps entre les sérotypes, les groupes d'âges, et entre PREVENAR 13® et le vaccin polysaccharidique pneumococcique est inconnue. Les données d'immunogénicité et d'innocuité ne sont pas disponibles pour les adultes âgés de < 68 ans précédemment vaccinés avec un vaccin pneumococcique polysaccharidique. Des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du PREVENAR 13® sont disponibles pour les patients atteints de drépanocytose, transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques ou d'infection par le VIH mais ne sont pas disponibles pour les autres groupes de patients immunocompromis. La vaccination doit être envisagée au cas par cas. Les personnes immunocompromises ou celles qui présentent un déficit immunitaire à cause d'un traitement immunosuppresseur pourraient présenter une réponse immunitaire plus faible au PREVENAR 13®. Les études n'ont pas été développées pour identifier les différences de réponses immunitaires entre des adultes en bonne santé et des adultes immunocompromis présentant des comorbidités stables. Des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité du PREVENAR 13® sont disponibles pour les adultes immunocompromis de 18-49 ans avec des comorbidités sous-jacentes. Les réponses en anticorps au PREVENAR 13® en combinaison avec le vaccin trivalent contre la grippe, sont diminuées comparé au PREVENAR 13® seul. L'importance clinique de ceci est inconnue. La production de cellules mémoire B grâce au PREVENAR 13® n'a pas été étudiée chez les adultes.

170811 – Août 2017 © 2017 Pfizer Tous droits réservés.



d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent ; Eruption Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent ; Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/gonflement au site de vaccination ; douleur/sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) Fréquent ; Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans) Peu fréquent ; Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. Troubles musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent ; Arthralgies, myalgies Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysidique. **Informations supplémentaires dans les populations particulières :** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables ; à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient fréquents. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **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 : par mail au BEL.AEreporting@pfizer.com ou par téléphone au 08007-8614 (gratuit) ou +32 2 554-0606 ou 0800 26191 (LUX). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NU Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/09/590/002. **MÉTHODE DE DÉLIVRANCE :** sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 02/2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.



# Dermatologie et endocrinologie

Diane Declaye<sup>1</sup>, Dominique Maiter<sup>2</sup>, Marie Cuvelier<sup>1</sup>, Alexia Vanden Daelen<sup>1</sup>, Laurence de Montjoye<sup>1</sup>, Marie Baeck<sup>1</sup>

## Dermatology and endocrinology

We report on the "PEAU'se dermatologique" meeting of February 10, 2017, which was organized by the Department of dermatology of the Cliniques universitaires Saint-Luc and addressed the problem of hirsutism, along with the indications of laser hair removal. The speakers were Professor Dominique Maiter, head of the Department of endocrinology of the Cliniques Saint-Luc, and Doctor Diane Declaye, MACCS in Dermatology.

### KEY WORDS

Hirsutism, estrogen, progesterone, micropolycystic ovary syndrome, hyperpilosity, laser, epilation, Alexandrite / Yag

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 10 février 2017, organisée par le Service de Dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux problèmes d'hirsutisme et aux indications des lasers épilatoires. Les orateurs étaient le Professeur Dominique Maiter, Chef du Service d'Endocrinologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc et le Docteur Diane Declaye, MACCS en Dermatologie.

## Que savons-nous à ce propos ?

L'hirsutisme est un symptôme fréquent pour lequel beaucoup de jeunes femmes hésitent à consulter. En plus d'être un problème de santé, il s'agit également d'un problème psycho-social important. Il faut encourager les patients à consulter pour ce motif et les mettre à l'aise : c'est déjà un effort pour elles d'en parler. Les différentes étiologies à rechercher et les traitements médicaux appropriés seront décrits dans cet article. N'oublions pas l'association utile des traitements cosmétiques.

## Que nous apporte cet article ?

- Faire le point sur le bilan (notamment dosages hormonaux) et les traitements de l'hirsutisme
- Les indications du laser épilatoire qui ne sont pas que purement esthétiques
- Ne pas négliger le retentissement psychologique et social d'une hyperpilosité

## What is already known about the topic?

Hirsutism is a common symptom for which many young women are reluctant to consult. In addition to being a health problem, it also represents a major psychosocial problem. Patients should thus be encouraged to consult and be put at ease: Simply talking about this problem requires an effort from them. This article describes the various etiologies to be searched for and the appropriate medical treatments, without forgetting the useful combination with cosmetic treatments.

## What does this article bring up for us?

- Provides an overview of the medical assessments (including hormonal assays) and treatments of hirsutism
- Reviews the indications of laser hair removal that are not only purely esthetic
- Highlights the psychological and social impact of hyperpilosity that must not be neglected

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Dermatology departement, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels
- <sup>2</sup> Endocrinology departement, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels

**Dominique Maiter**

## INTRODUCTION ET DÉFINITION

L'hirsutisme est un symptôme et non une maladie. Il s'agit du développement excessif de poils terminaux (épais et foncés) dans les zones androgéno-dépendantes, normalement glabres chez la femme, à savoir, le visage, le torse, la ligne blanche abdominale, le dos et les régions fessières ainsi que les cuisses. Ainsi défini, l'hirsutisme est toujours en rapport avec une exposition accrue des follicules pilo-sébacés à l'action des **androgènes** : soit androgènes en quantité accrue, soit sensibilité excessive des poils aux androgènes. L'hirsutisme est à différencier de l'hypertrichose. Cette dernière se manifeste par un développement diffus de poils villoeux sur les zones non androgéno-dépendantes. Ses causes principales sont métaboliques (anorexie mentale, porphyrie cutanée), médicamenteuses (diphénylhydantoïne, minoxidil, corticostéroïdes, cyclosporine, pénicillamine), génétiques et paranéoplasiques.

L'hirsutisme peut être isolé, ou accompagné d'autres manifestations cutanées d'hyperandrogénisme (acné, hyperséborrhée, alopecie temporaire), de virilisme (augmentation de la taille du clitoris et de la masse

musculaire, raucité de la voix) ou d'autres symptômes en fonction de l'étiologie.

L'hirsutisme est un symptôme assez fréquent pour lequel pas mal de jeunes filles et femmes hésitent à consulter. En plus d'être un problème de santé, il s'agit également d'un problème psycho-social important. Sa prévalence est élevée : selon les régions, 3 à 10% des femmes en âge de procréer seraient affectées à des degrés divers. On note une nette influence de facteurs raciaux et ethniques. En Belgique, environ 5% de la population féminine jeune est atteinte d'hirsutisme.

## MÉCANISME DE L'HIRSUTISME

Le cycle du poil est composé de trois phases : une phase anagène, permettant la croissance du poil ; une phase catagène, où le poil est en cessation d'activité et une phase télogène, phase de latence et d'élimination. Les androgènes stimulent la croissance et l'épaississement des poils ainsi que la production de sébum par les glandes sébacées. Au niveau des cheveux, c'est le contraire: les androgènes stimulent la phase télogène et donc la perte des cheveux. Ceci explique que les hommes ont moins de cheveux, en particulier dans les régions temporales, mais une pilosité plus marquée en périphérie.

Deux organes produisent les androgènes chez la femme : les ovaires et les surrénales (Figure 1). L'androgène le plus

Figure 1 : Production des androgènes chez la femme

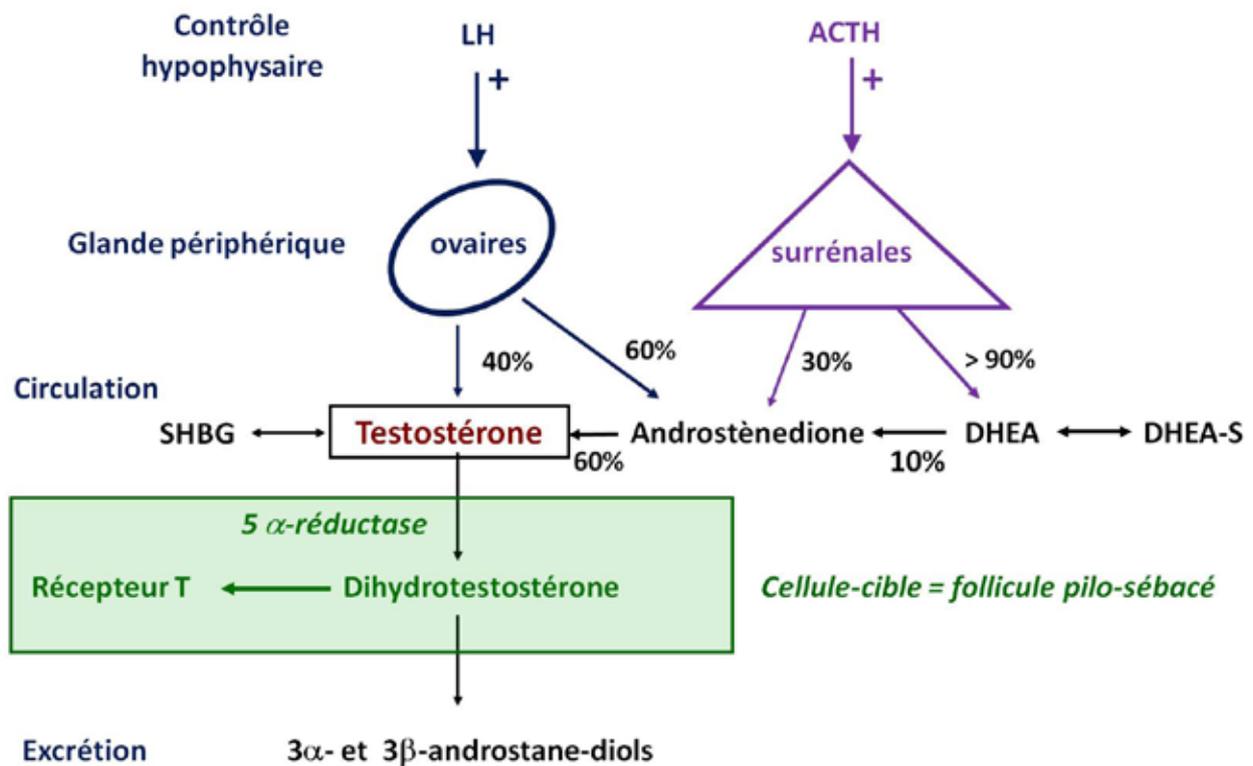


Tableau 1 : Concentrations en androgènes circulants chez la femme

	Femme pré-ménopausée	Femme post-ménopausée	Femme sous pilule oestro-progestative
DHEA-S	2-8 µmol/L (75-300 µg/dl)	↓ avec âge	↓ de 20-30%
Androstènedione	3,5-7,0 nmol/L (100-200 ng/dl)	idem	↓ de 50%
Testo totale	0,7-2,1 nmol/L (20-60 ng/dl)	idem	↓ de 50-70%
Testo libre	< 0,080 nmol/L (< 230 ng/ml)	idem	↓ de 80% (SHBG ↑)

actif est la testostérone. La testostérone se retrouve sous trois formes : liée à la SHBG, liée à l'albumine ou libre. La testostérone libre est transformée en dihydrotestostérone (DHT) par la 5 alpha-réductase au niveau de la cellule cible. C'est la DHT qui stimule localement les follicules pilo-sébacés (Tableau 1)

Cinq mécanismes principaux sont à l'origine de l'hirsutisme :

1. une **production ovarienne excessive** de testostérone et d'androstènedione sous l'influence de la LH ;
2. une **production surrénalienne excessive** d'androstènedione, de DHEA et de DHEA-S sous l'influence de l'ACTH ;
3. une **sensibilité périphérique excessive aux androgènes** avec une activité augmentée de la 5 α-réductase = hirsutisme idiopathique ;
4. une **prise exogène d'androgènes** = hirsutisme iatrogène ;
5. une diminution de la SHBG qui induit une augmentation de la testostérone libre.

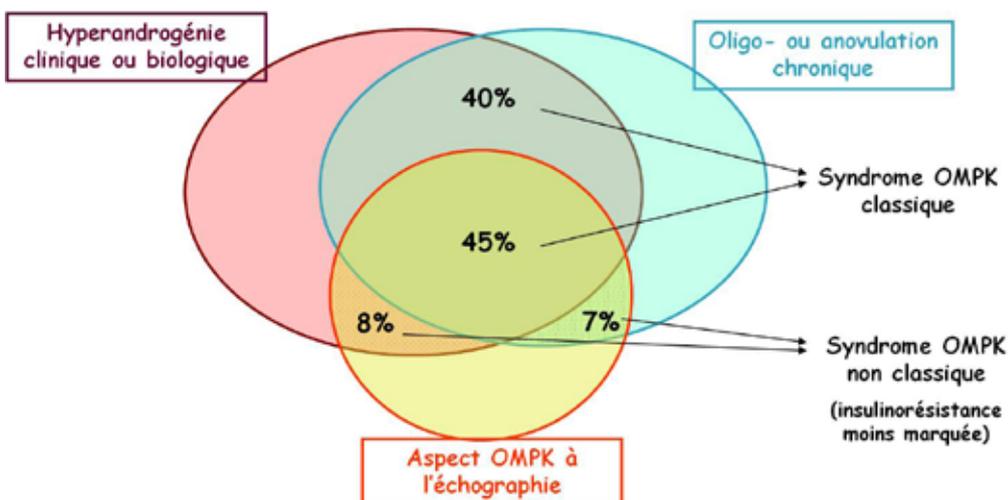
## ÉTIOLOGIES

Les causes les plus fréquentes d'hirsutisme sont le syndrome des ovaires micro-polykystiques (75%), l'hirsutisme idiopathique (20%) et l'hyperplasie congénitale des surrénales = « late onset » (1-5%). Les autres causes sont plus rares, le syndrome de Cushing (< 1%), les tumeurs surrénaliennes androgéno-sécrétantes (< 1%), les tumeurs ovariennes androgéno-sécrétantes (< 1%), l'hyperthécose ovarienne (< 1%) et l'hirsutisme iatrogène (< 1%). Enfin, le prolactinome, l'acromégalie et de rares syndromes d'insulino-résistance peuvent engendrer également un hirsutisme.

## LE SYNDROME DES OVAIRES MICRO-POLYKYSTIQUES

Le SOMPK est défini selon les **Critères de Rotterdam** (2008) : tous les critères étant requis (Figure 2).

Figure 2 : SOMK : une entité hétérogène



- Signes cliniques ou biologiques d'hyperandrogénie.
- Signes de dysfonction ovarienne : oligo-anovulation et/ou OMPK à l'échographe ( $\geq 12$  follicules de 2-9 mm et volume ovarien augmenté  $> 10$  mL).
- Exclusion d'autres causes d'hyperandrogénie (bloc surrénalien, syndrome de Cushing, tumeur virilisante, ...).

Les patientes atteintes du SOMPK possèdent souvent un phénotype d'insulino-résistance. Leur sensibilité à l'insuline est diminuée et la plupart sont en surpoids (environ 1/2). Celles-ci sont alors plus à risque de développer un syndrome métabolique, un diabète de type 2 et des complications cardiovasculaires.

Le SOMPK se manifeste également par des anomalies neuroendocrines : augmentation de la sécrétion pulsatile de LH favorisée par l'hyper-oestrogénémie et la diminution de la FSH. Cela entraîne des troubles des cycles (infertilité), une hyperprolactinémie fréquente et modérée par feedback positif sur l'hypophyse, une hyperplasie endométriale et une augmentation du risque de cancers de l'endomètre et du sein par excès chronique d'oestrogènes non opposés par la progestérone (Figure 3).

Il existe également des anomalies de la synthèse ovarienne des stéroïdes avec augmentation des cellules thécales et de l'activité 17-hydroxylase mais également, une diminution de l'activité aromatasase et un blocage de la maturation folliculaire. Ces anomalies conduisent à une production d'androgènes favorisant l'hirsutisme, l'acné et l'alopécie.

Le tableau clinique est marqué par un hirsutisme, un virilisme, une infertilité, une aménorrhée ou oligospanioménorrhée, une obésité, un aspect pseudo-Cushing.

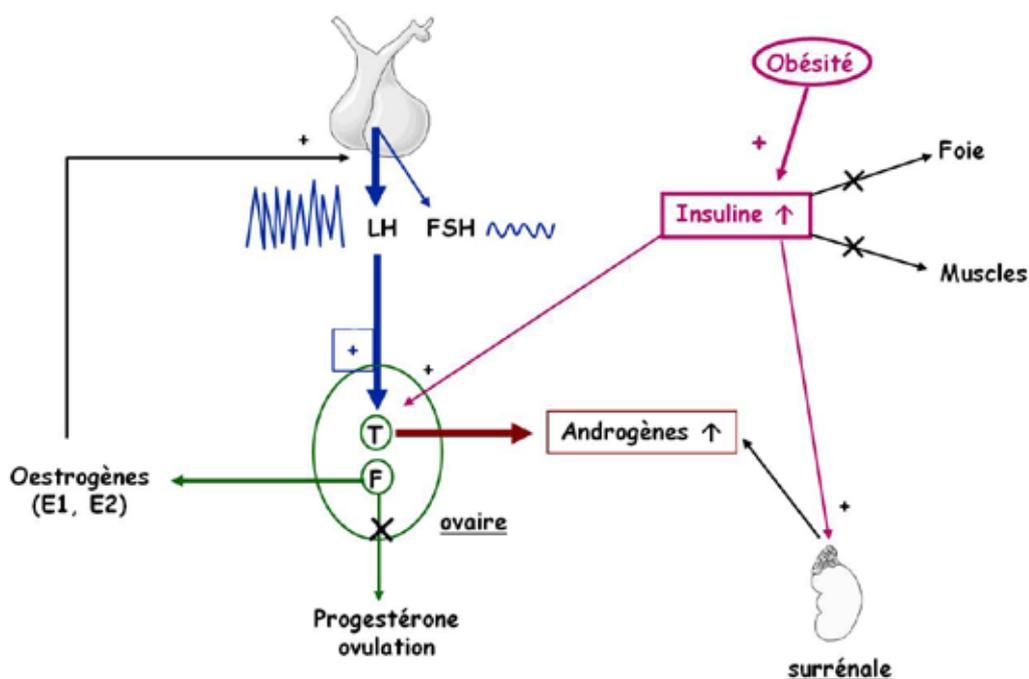
Sur le plan biologique, on observe :

- une augmentation de la LH avec FSH normale et un rapport LH/FSH  $> 2$ .
- une progestérone basse ;
- un oestradiol normal ou légèrement augmenté pour une phase folliculaire (30 à 60 pg/mL) ;
- un hyperandrogénisme ovarien (androstènedione et testostérone), accompagné d'un dérèglement surrénalien secondaire dans la moitié des cas (augmentation de la DHEA-S) ;
- une insulino-résistance mise au point pas test HOMA. On retrouve aussi fréquemment une dyslipidémie athérogène (hypertriglycéridémie et cholestérol-HDL bas).

## HIRSUTISME IDIOPATHIQUE

L'hirsutisme idiopathique est une hypersensibilité des cellules-cibles des bulbes pileux aux androgènes circulants produits en quantité normale. Il est dû à une augmentation de l'activité de la 5  $\alpha$ -réductase (type 1 et 2). Il évolue de façon lente, parfois familiale, sans virilisme. Les cycles menstruels sont réguliers et ovulatoires, avec ovaires normaux à l'échographie. La biologie est tout à fait normale, sauf la testostérone libre, qui est parfois « borderline ». Il existe probablement un continuum entre l'hirsutisme idiopathique et l'OMPK.

Figure 3 : Mécanisme pathogéniques des OMK



## LE BLOC PARTIEL EN 21-HYDROXYLASE

Elle représente la troisième cause d'hirsutisme. Le bloc partiel de la 21-hydroxylase diminue la formation de cortisol et d'aldostérone ce qui provoque une stimulation de l'ACTH et une accumulation d'androgènes. L'hirsutisme est souvent précoce et progressif et on retrouve fréquemment des antécédents familiaux.

Le diagnostic est posé par dosage de la 17-OH-progesterone (idéalement en phase folliculaire), principal androgène accumulé. Un déficit enzymatique est suspecté lorsque la 17OHP > 6nmol/L. Un test de stimulation par ACTH (Synacthen® 250 µg IV) peut être réalisé pour confirmer les formes partielles ou hétérozygotes (pic normal < 30 nmol/L, pic > 45 nmol/L lors de déficit partiel en 21-hydroxylase).

### QUAND FAUT-IL SUSPECTER UNE TUMEUR ?

Lorsque l'hirsutisme est d'apparition brutale, survient à un âge inhabituel, et est de progression rapide. Egalement en cas d'hirsutisme sévère avec ou sans signe de virilisation (testostérone > 5.2nmol/L, DHEA-S > 19 µmol/L).

## ÉVALUATION CLINIQUE DE L'HIRSUTISME

L'anamnèse permet de préciser l'origine ethnique, l'âge d'apparition de l'hirsutisme et son évolution, la présence d'antécédents familiaux et les troubles des cycles menstruels.

Le score de Ferriman et Gallwey permet d'évaluer la sévérité de l'hirsutisme (Figure 4). Pour chaque région du corps (9 en tout), on distingue un score allant de 0 (pas de poils terminaux) à 4 (toute la région est couverte de façon drue). On définit l'hirsutisme par un score  $\geq 8/36$  (Figure 5).

### ÉVALUATION BIOLOGIQUE DE L'HIRSUTISME ET AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les dosages hormonaux sont à réaliser si possible en début de cycle (phase folliculaire) et en dehors de tout traitement oestro-progestatif. En cas d'aménorrhée, ils peuvent être réalisés à n'importe quel moment.

Dans un premier temps, seuls les androgènes plasmatiques doivent être dosés : testostérone totale ou libre, androstènedione, DHEA-S (marqueur d'hyperandrogénie surrénalienne), 17-OH-progesterone.

En cas de perturbations de cycle, les dosages de l'hCG, la prolactine, de la prolactine, de la LH, de la FSH et de la TSH sont recommandés. En cas d'élévation de certains androgènes, il sera utile d'effectuer les dosages complémentaires de la SHBG (permettant le calcul de l'index de testostérone libre), de l'oestradiol, de la progesterone, de la glycémie, de l'insulinémie à jeun (test HOMA, surtout si BMI > 25), de la T4 libre, et de la TSH. Le bilan sera éventuellement complété, selon le tableau clinique, par le dosage de la cortisolurie de 24h et de l'IGF-I.

Figure 4 : Score de Ferriman et Gallwey

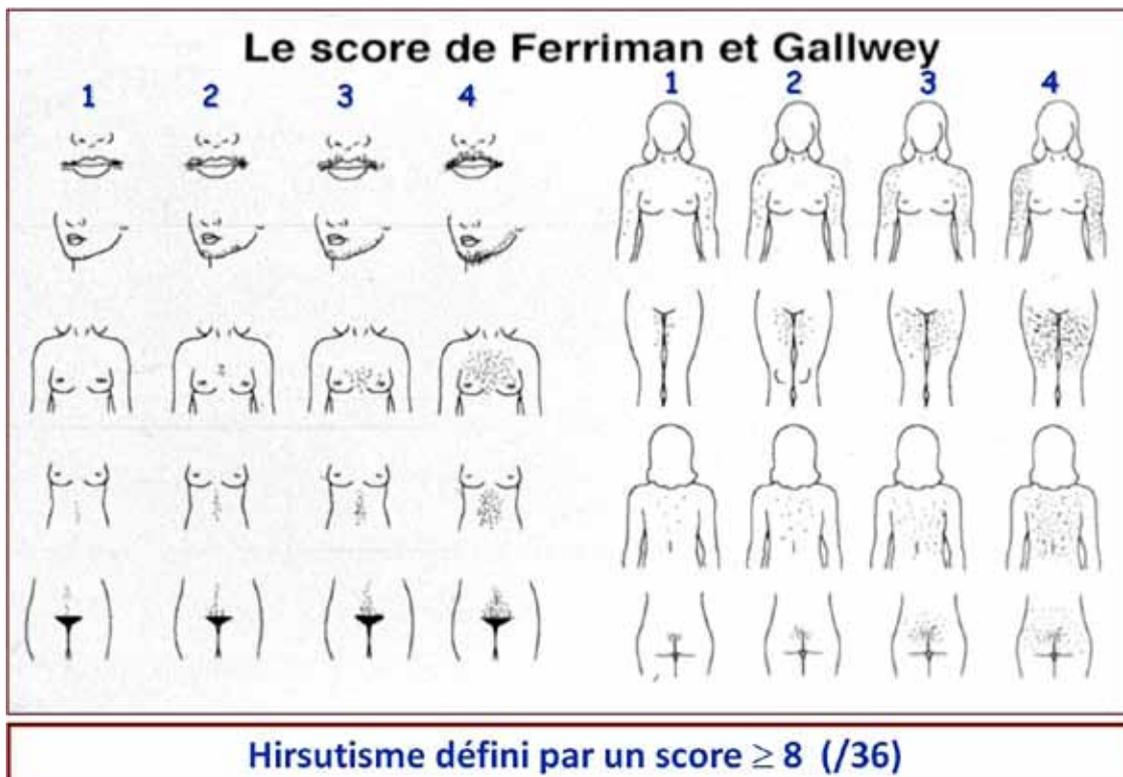


Figure 5 : Score de Ferriman et Gallwey



Un test à l'ACTH en cas de suspicion d'hyperplasie congénitale des surrénales, une échographie ovarienne en cas de suspicion d'OMPK et un CT-scan abdominal et/ou une laparoscopie diagnostique en cas de forte suspicion de tumeur surrénalienne ou ovarienne peuvent également être réalisés.

## TRAITEMENTS

Le traitement comporte quatre volets: étiologiques, anti-androgéniques, cosmétiques et les traitements de l'infertilité. Ces derniers ne seront pas abordés ici.

### TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Lorsqu'il est possible d'identifier une cause, un traitement étiologique de celle-ci doit-être privilégié : une exérèse chirurgicale accompagnée ou non d'une chimiothérapie dans les cas de tumeur surrénalienne ou ovarienne ; une chirurgie trans-sphénoïdale dans la maladie de Cushing ; éventuellement la prescription de glucocorticoïdes dans

les formes tardives de bloc en 21-hydroxylase, avec déficit en cortisol et augmentation d'ACTH (notons toutefois que ce traitement a peu d'effet sur l'hirsutisme).

### TRAITEMENT OESTROGESTATIF

Le traitement oestrogestatif de type contraceptif (à visée anti-gonadotrope) est très utile en cas de syndrome des OMPK et sera en principe prescrit sauf contre-indication. Il permet de diminuer la LH et la production ovarienne d'androgènes, d'augmenter la SHBG et de diminuer la fraction libre des androgènes. Il permet également de diminuer partiellement les androgènes surrénaliens, de régulariser les cycles et de diminuer l'hyperplasie endométriale. Ne négligeons pas cependant l'augmentation du risque thromboembolique et les effets secondaires que ces traitements peuvent entraîner et on choisira de préférence une pilule de 2<sup>ème</sup> génération faiblement dosée en 17- $\beta$ -oestradiol (30 $\mu$ g).

## TRAITEMENT ANTI-ANDROGÉNIQUE

Un traitement anti-androgénique sera idéalement prescrit en association avec un oestroprogestatif dans les cas d'hirsutisme significatif. Font également partie de l'arsenal thérapeutique : l'acétate de cyprotérone (Androcur® 10 et 50 mg), la spironolactone (Aldactone® 25 et 100 mg), la finastéride (Proscar® 5 mg – finastéride 1 ou 2 mg en magistral) et la flutamide (Eulexin® 250 mg).

L'Acétate de cyprotérone doit être prescrit en association avec une contraception OP durant les dix premiers jours du cycle ou en association avec l'oestradiol durant les 21 premiers jours. L'efficacité maximale n'est obtenue qu'après 1 an. Les effets secondaires principaux sont : fatigue, diminution de la libido, mastodynie, et retard ou absence de règles. La grossesse est une contre-indication car l'acétate de cyprotérone est tératogène pour le fœtus masculin. Une surveillance des enzymes hépatiques est à effectuer. L'Androcur® est remboursé en catégorie B si le score de FG est supérieur à 8. En cas de contre-indication des oestrogènes l'acétate de cyprotérone peut être administré en continu à la dose de 12.5 à 25mg/j. Le risque trombo-embolique est alors très faible.

La spironolactone est une alternative un peu moins efficace. C'est un antiandrogène pur qui doit être associé à une pilule contraceptive sous peine d'irrégularités importantes du cycle. La dose quotidienne recommandée est de 50 à 100mg.

La finastéride 5mg/j (alopécie : 1 à 2 mg/j) est un inhibiteur de la 5 alpha-réductase. Elle inhibe donc spécifiquement la production de DHT et n'induit pas ou peu de suppression des effets androgéniques généraux.

La metformine présente une efficacité nulle dans l'hirsutisme mais améliore la fréquence des cycles et la fertilité en cas d'insulino-résistance.

## TRAITEMENTS COSMÉTIQUES

Les traitements cosmétiques sont un volet indispensable du traitement de l'hirsutisme. Il n'y a pas de méthode épilatoire « de choix », la meilleure solution doit être trouvée par la patiente notamment en fonction de la zone à épiler, des caractéristiques de sa peau, de la tolérance au traitement. Les traitements médicamenteux mettent du temps avant d'agir (> 6 mois) et ne sont jamais totalement efficaces. Les traitements cosmétiques doivent donc être proposés en parallèle. Une épilation définitive est utile mais ne doit être envisagée qu'après correction de la cause de l'hirsutisme notamment en présence d'un dérèglement hormonal.

### Diane Declaye, Alexia Vanden Daelen

De nombreux lasers épilatoires sont disponibles sur le marché, avec en particulier les lasers de type diode, et les lasers Alexandrite/Yag. Ce dernier comporte deux longueurs d'onde, Nd-YAG long pulse 1064 nm et Alexandrite 755nm. Cette double longueur d'onde permet l'utilisation du laser sur tous les phototypes, des plus clairs aux plus foncés.

La destruction du follicule pileux est réalisée par photothermolyse. Les photons sont absorbés par la mélanine (chromophore sélectif) présente dans la tige et le bulbe pileux durant la phase anagène du poil et convertis en énergie thermique qui sera transmise par conduction aux structures permanentes impliquées dans le renouvellement pileux, à savoir la gaine épithéliale externe et la papille dermique.

Le laser épilatoire est indiqué dans le traitement des hirsutismes, des hypertrichoses (lanugineuses, iatrogènes, secondaires à des affections systémiques), des pseudo-folliculites de la barbe et de la nuque, des pili incarnati. L'utilisation du laser épilatoire en périphérie de la cicatrice des exérèses des kystes pilonidaux réduit le risque de récurrence. Son intérêt dans les hidradénites suppurées est en cours d'évaluation mais les premiers résultats sont encourageants. Il peut également être utilisé dans les hamartomes de Becker afin d'améliorer l'aspect esthétique de la lésion. Il ne faut donc pas réduire son usage aux épilations esthétiques ou « de confort » (Figure 6, 7).

**Figure 6 :** Hirsutisme lèvre blanche supérieure de score Ferriman et Gallaway 4



**Figure 7 :** Hirsutisme du menton



Notons que ce laser ne montre aucune efficacité dans l'épilation des poils roux, blanc, gris et décolorés. L'efficacité du traitement dépendra de la zone à traiter et du type de poils. Elle est maximale pour les poils terminaux, il est donc recommandé d'attendre la puberté.

Les complications sont rares et transitoires et sont essentiellement des hypo ou hyperpigmentations suite à des paramètres trop fort ou un bronzage méconnu. Des cas de stimulation de la pilosité initiale sont décrits, essentiellement chez les personnes de phototype foncé, sur les zones androgéno-dépendantes, résultant de la transformation de duvet ou poils intermédiaires en poils terminaux.

Le nombre de séances et l'espacement de celles-ci dépendront du temps de repousse des poils, des régions et du type de poils. Un minimum de 6 séances est recommandé avec un espacement variant entre 4 à 8 semaines.

# COTISATION 2018

Revue du Secteur des Sciences de la Santé  
de l'Université catholique de Louvain

## Médecins :

revue papier et électronique  
+ application mobile..... 110 € TVAC  
online uniquement :  
site internet + application mobile .. 95 € TVAC

## Médecins retraités :

revue papier et électronique + application  
mobile ..... 55 € TVAC

## Etudiants, Maccs 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année :

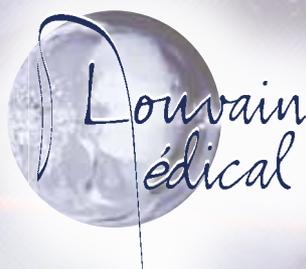
accès en ligne ..... gratuit  
revue papier ..... 55 € TVAC

## Affiliation automatique au réseau Alumni - UCL

*Cotisations déductibles fiscalement*

## CONTACT

Isabelle ISTASSE  
Av E. Mounier 52/B1.52.14  
B-1200 Bruxelles - Belgique  
Tél. : 02-764-52 65  
Fax : 02-764 52 80  
Isabelle.Istasse@uclouvain.be  
www.louvainmedical.be



## EN 2018, UNE SEULE COTISATION POUR L'AMA ET LOUVAIN MÉDICAL

### Profitez des avantages que vous offre la nouvelle cotisation unique 2018 !

- ➔ 10 numéros par an de Louvain Médical et Ama-contact
- ➔ Formation continue de qualité
- ➔ Actualités facultaires
- ➔ Réduction du prix d'inscription aux Congrès ECU-UCL
- ➔ Un site Internet [www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be) et ses applications mobiles (IOS et Android)
- ➔ D'autres avantages dont une aide aux anniversaires de promotion
- ➔ L'affiliation automatique au réseau Alumni UCL

Merci pour votre soutien et votre fidélité qui sont indispensables pour poursuivre nos missions d'information, de formation et d'enseignement et garantir la pérennité de notre nouvelle association regroupant l'AMA et Louvain Médical.

Pr M. Buysschaert  
Président  
Pr C. Hermans  
Rédacteur en chef





# Perforation spontanée d'un diverticule de Meckel

Nurcan Yilmaz<sup>1</sup>, Daniel Leonard<sup>1</sup>, Nora Abbes Orabi<sup>1</sup>, Christophe Remue<sup>1</sup>, Laurence Annet<sup>2</sup>, Cristina Dragean<sup>2</sup>, Andrea Penalzoza<sup>3</sup>, Alexandros Raptis<sup>4</sup>, Alex Kartheuser<sup>1</sup>

## Spontaneous perforation of Meckel's diverticulum

A 39-year-old man presented with a history of fever and acute peri-umbilical pain. A computed tomographic scan of the abdomen revealed inflammation of Meckel's diverticulum. The treatment was a laparotomic diverticulectomy. A perforation was observed during the procedure.

There is no consensus yet on the radiological imaging technology considered to be the gold standard for diagnosis. The treatment is at all times surgical. Moreover, there is no agreement yet on the optimal surgical technique, be it a diverticulectomy or a resection of the segment containing the diverticulum. Although there is still uncertainty about the best approach, laparotomy versus laparoscopy, using the less invasive approach appears preferable.

### KEY WORDS

Meckel's diverticulum, intestinal perforation, surgery

## What is already known about the topic?

The Meckel's diverticulum is an embryonic residue, which is the most common gastrointestinal malformation in the general population. Being subject to various complications, its treatment is always surgical.

## What does this article bring up for us?

There is no consensus yet for the best radiological imaging technology to detect an inflammation of the Meckel's diverticulum. An abdominal CT scan may allow for detecting this pathology.

To date, there is no surgical technique that is considered the gold standard in the management of the complications of Meckel's diverticulum.

Un patient âgé de 39 ans consulte pour de la fièvre accompagnée d'une douleur péri-ombilicale. Le scanner abdominal permet de poser le diagnostic d'un diverticule de Meckel inflammatoire. Le traitement consiste en une diverticulectomie par laparotomie au cours de laquelle une perforation est constatée.

Actuellement, il n'existe aucun consensus sur la technique radiologique à utiliser pour poser le diagnostic de cette pathologie. Le traitement est toujours chirurgical. Il n'y a pas d'accord quant à la technique opératoire à privilégier entre une diverticulectomie et une résection du segment intestinal comprenant le diverticule. De plus, le débat persiste sur la voie d'abord à entreprendre même si l'approche la moins invasive est à favoriser.

## Que savons-nous à ce propos ?

Le diverticule de Meckel est un reliquat embryonnaire constituant la malformation gastro-intestinale la plus fréquente dans la population générale. Il est sujet à diverses complications dont le traitement est toujours chirurgical.

## Que nous apporte cet article ?

Un scanner abdominal peut permettre la détection de l'inflammation du diverticule de Meckel même s'il n'existe pas de consensus quant à la technique radiologique à privilégier dans la détection de cette pathologie. À ce jour, il n'existe pas de technique ou d'abord chirurgical de référence dans la prise en charge des complications du diverticule de Meckel.

## INTRODUCTION

Le diverticule de Meckel a été décrit pour la première fois en 1598 par un chirurgien allemand, Wilhelm Fabricius Hildanus (1). Cependant, ce n'est qu'en 1809 qu'il reçoit son nom suite aux travaux d'un anatomiste et chirurgien allemand du nom de Hohann Friedrich Meckel qui en décrit non seulement l'anatomie mais aussi l'origine embryologique (2).

Le diverticule de Meckel est le vestige d'une fermeture incomplète de la partie proximale du canal omphalo-mésentérique également appelé canal vitellin. Ce canal relie la vésicule vitelline à l'intestin primitif et se ferme généralement entre les sixième et neuvième semaines du développement embryonnaire (3).

Il constitue la malformation gastro-intestinale la plus fréquente. Elle est présente chez 2% de la population générale et se complique dans environ 4% des cas (4). Bien qu'elle soit retrouvée dans une même proportion dans les deux sexes (5), les complications sont plus fréquentes chez l'homme (6). On y retrouve des occlusions, des diverticulites simples ou perforées, des hémorragies, des néoplasies et des fistules. L'inflammation avec perforation représente environ 7% de l'ensemble des complications, ce qui en fait une pathologie rare (7).

## CAS CLINIQUE

Un patient âgé de 39 ans se présente aux urgences pour des douleurs péri-ombilicales présentes depuis deux jours, accompagnées de fièvre et de diarrhée. Dans ses antécédents médico-chirurgicaux, nous relevons une thalassémie mineure, des coliques néphrétiques à répétition, une appendicectomie et une arthroscopie du genou droit.

À l'examen clinique, l'abdomen est souple et dépressible mais présente une défense au niveau péri-ombilical. Le péristaltisme est présent. Le reste de l'examen clinique est par ailleurs sans particularité.

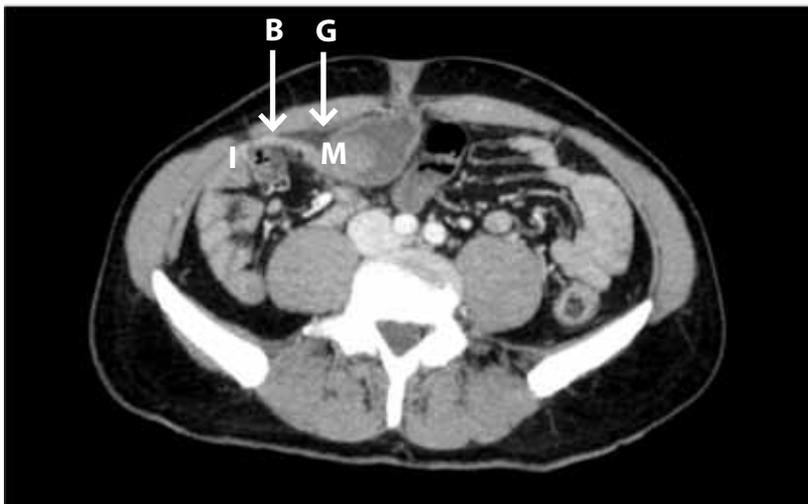
La biologie ne révèle qu'un syndrome inflammatoire avec une C-Reactive Protein (CRP) à 53,0 mg/L (N <5).

Le scanner met en évidence une image ovale, borgne, rétro-ombilicale latéralisée à droite en communication avec une anse grêle et entouré de graisse inflammatoire, compatible avec un diverticule de Meckel inflammatoire (Figure 1).

Des clichés réalisés cinq ans auparavant dans le cadre d'une colique néphrétique montraient déjà l'existence de ce diverticule de Meckel. Ses dimensions étaient évaluées à 5,5 x 3,5 x 3,0 centimètres (Figure 2).

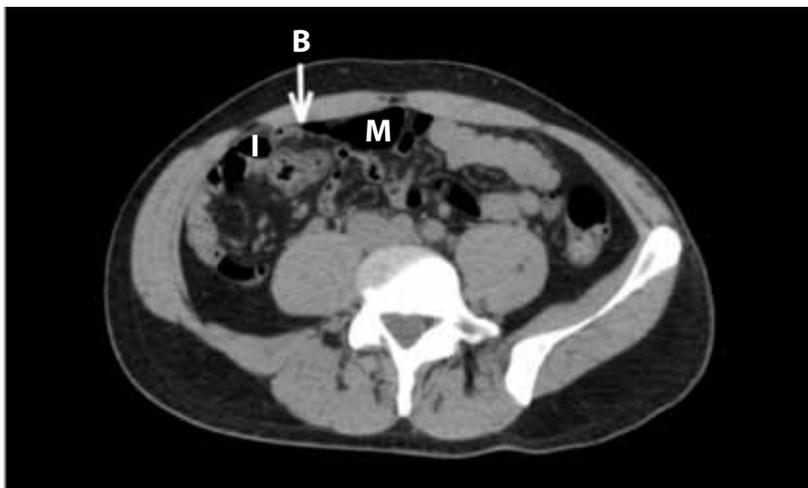
L'attitude thérapeutique consiste en l'administration d'un traitement antalgique par paracétamol et tramadol, d'une antibiothérapie par amoxicilline et acide clavulanique pendant une semaine ainsi qu'un régime pauvre en

**Figure 1 :** Scanner abdominal avec injection de produit de contraste iodé, coupe 5.0 mm, coupe oblique obtenue par reconstruction multiplannaire



Diverticule de Meckel (**M**) avec sa base d'implantation (**B**) sur l'intestin grêle (**I**). Graisse péridiverticulaire infiltrée (**G**) signant l'inflammation du diverticule de Meckel.

**Figure 2 :** Scanner abdominal sans injection de produit de contraste iodé, coupe 1.5 mm, coupe oblique obtenue par reconstruction multiplannaire



Diverticule de Meckel (**M**) avec sa base d'implantation (**B**) sur l'intestin grêle (**I**). Graisse péridiverticulaire non-infiltrée (scanner réalisé 5 ans avant l'épisode inflammatoire dans un contexte de colique néphrétique).

résidus. Des recommandations de surveillance à domicile sont données.

Le patient se représente aux urgences 48 heures après son retour à domicile en raison d'une persistance de la fièvre et des douleurs abdominales. De plus, de nouvelles douleurs sont apparues au niveau périnéal.

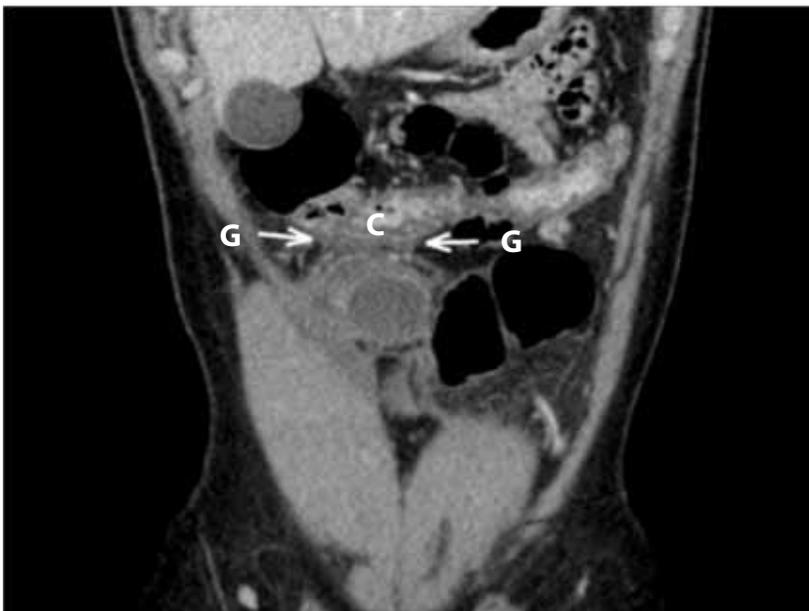
À l'examen clinique, l'abdomen est souple et dépressible. Une douleur avec défense au niveau hypogastrique et en fosse iliaque droite sont mises en évidence à la palpation. Le péristaltisme est présent.

La biologie montre une légère majoration du syndrome inflammatoire avec une CRP à 61,0 mg/L (N <5). Le second scanner révèle une majoration des signes inflammatoires du diverticule associée à l'apparition d'un épaississement pariétal inflammatoire de contiguïté du côlon transverse (Figure 3).

Devant ce tableau clinique, une prise en charge chirurgicale est décidée. Lors de l'intervention, une approche laparoscopique est tentée en première intention mais une conversion est rapidement nécessaire en raison de la présence d'adhérences. À l'exploration, une masse inflammatoire plastronnée par l'épiploon est mise en évidence et semble correspondre au diverticule de Meckel (Figure 4). Celle-ci présente deux orifices, le premier à la base du diverticule et le second au niveau de l'apex, signant ainsi une perforation (Figure 5). Après sa dissection, l'exérèse du diverticule est réalisée par section et agrafage de sa base d'implantation parallèlement au segment grêle sous-jacent (Figure 6).

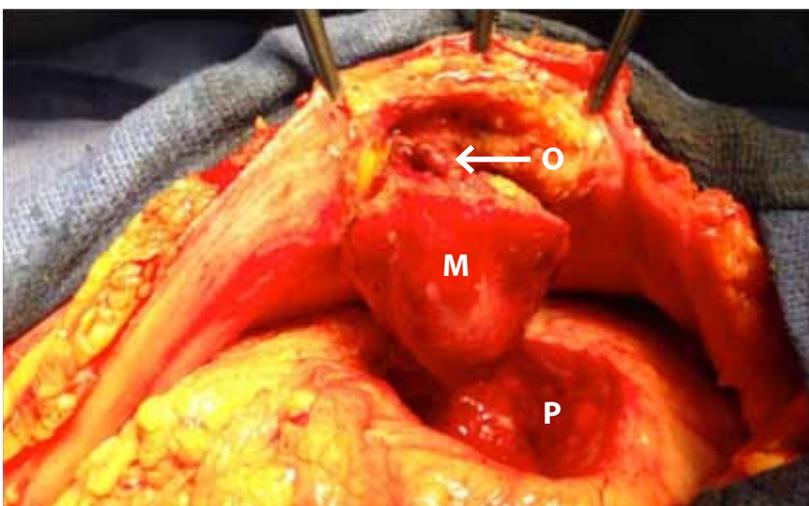
Les suites opératoires sont simples et le patient retourne à domicile après quelques jours de surveillance en hospitalisation.

**Figure 3 :** Scanner abdominal avec injection de produit de contraste iodé, coupe 1.5mm, coupe frontale obtenue par reconstruction multiplanaire



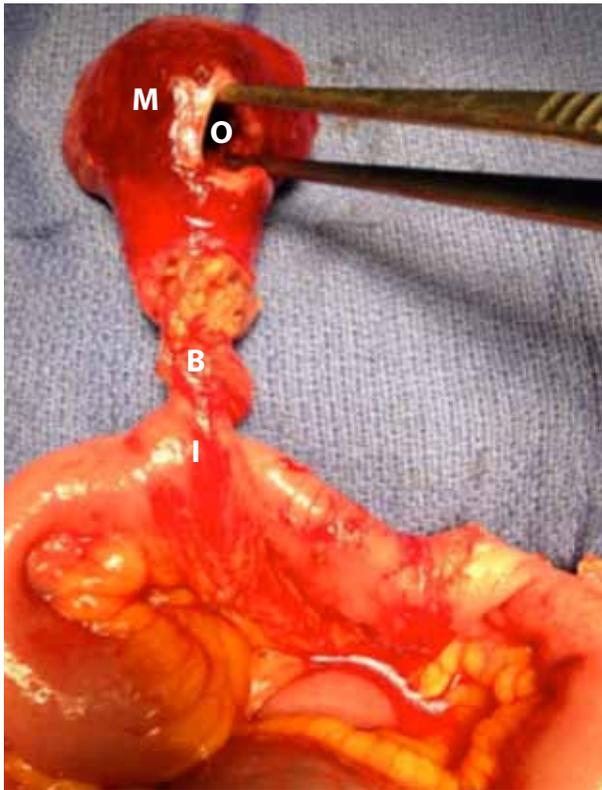
Perte du liseré graisseux entre le côlon et le diverticule de Meckel signant l'inflammation de la graisse péri-diverticulaire (G). Le côlon transverse (C) présente un épaississement pariétal attribuable à une inflammation de contiguïté.

**Figure 4 :** Image peropératoire



Zone inflammatoire plastronnée péri-diverticulaire (P). Diverticule de Meckel inflammatoire (M). Orifice à la base du diverticule (O).

Figure 5 : Image peropératoire



Diverticule de Meckel (**M**) avec sa base d'implantation (**B**) sur l'intestin grêle (**I**). Orifice au niveau de l'apex du diverticule (**O**).

Figure 6 : Image peropératoire



Ligne d'agrafage (**A**).

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire révèle une abcédation avec remaniement inflammatoire et deux orifices au niveau du diverticule, l'un inflammatoire et l'autre probablement chirurgical. Il n'y a pas de signe de malignité relevé, ni de tissu ectopique (Figures 7 et 8).

## DISCUSSION

Le diverticule de Meckel est un résidu embryonnaire que l'on retrouve sur le bord anti-mésentérique de l'iléon situé habituellement à moins de 100 cm de la valvule iléo-caecale de Bauhin (8). De plus, Il s'agit d'un vrai diverticule étant donné qu'il présente toutes les couches de la paroi intestinale (9).

Du point de vue anatomo-topographique, l'implantation du diverticule de Meckel se trouve au niveau de la terminaison de l'artère mésentérique supérieure. Ce repère est en outre utilisé en chirurgie pour son identification formelle (10).

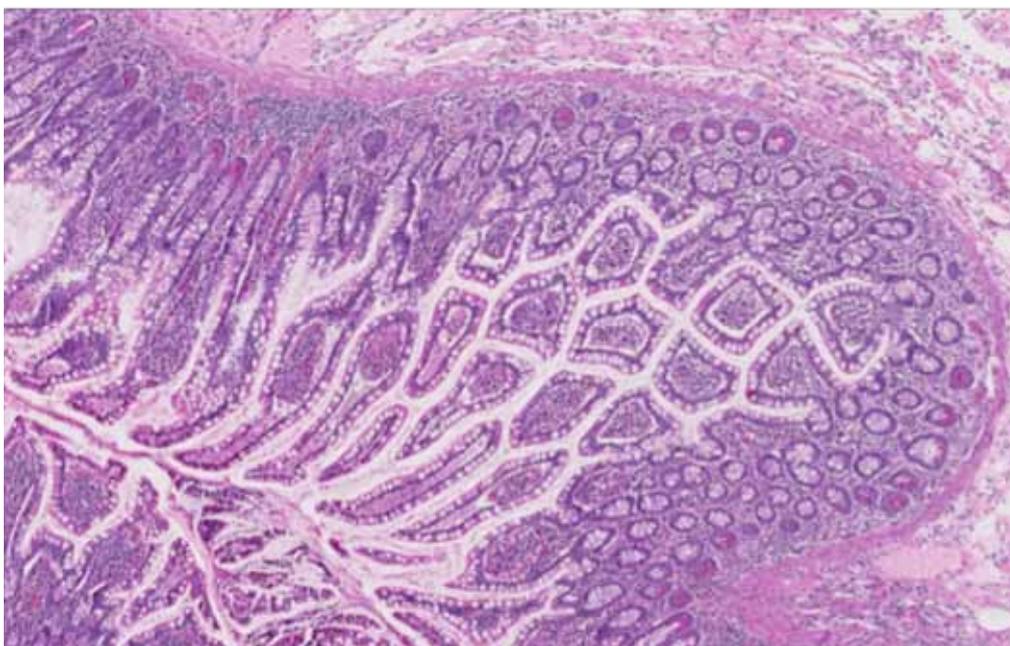
Dans la plupart des cas, il contient de la muqueuse iléale typique mais il peut également contenir divers tissus de localisation ectopique. On peut y retrouver ainsi de la muqueuse gastrique, duodénale, colique, pancréatique, endométriale mais aussi du tissu hépato-biliaire (11,12).

Les complications du diverticule de Meckel sont difficiles à diagnostiquer cliniquement et radiologiquement étant donné la faible spécificité des symptômes, des signes cliniques et des caractéristiques à l'imagerie (13,14).

La clinique des complications du diverticule de Meckel est variable et dépend du processus pathologique sous-jacent. L'hémorragie intestinale est la présentation clinique la plus fréquente, surtout dans la population pédiatrique. Celle-ci peut être indolore, insidieuse, intermittente ou se manifester par l'apparition brutale de rectorragie. L'inflammation de ce diverticule est habituellement retrouvée chez l'adulte. Celle-ci se manifeste par des douleurs abdominales avec une sensibilité se situant habituellement au niveau péri-ombilical ou au niveau de la fosse iliaque droite, pouvant ainsi mimer une appendicite aigue. À tout âge, cette malformation peut être responsable d'une occlusion due à une intussusception du diverticule éversé, un volvulus, une strangulation de l'iléon distal sur une bride connectant le diverticule à l'ombilic, une incarceration du diverticule dans le canal inguinal, une dilatation du diverticule contenant un corps étranger, un entéroliithe ou une tumeur (15).

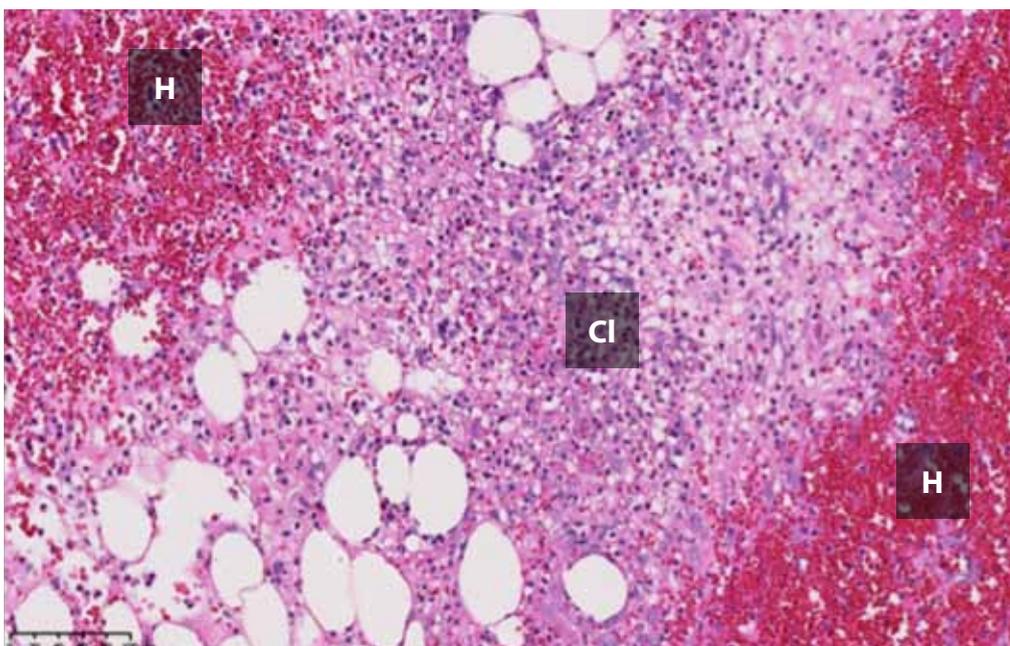
Le diagnostic peut être confirmé dans certains cas par l'imagerie même si les caractéristiques radiologiques

**Figure 7 :** Aspect anatomopathologique de la pièce opératoire. Coupe au niveau de la base d'implantation. Coloration hématoxyline-éosine, x 100



Muqueuse intestinale normale.

**Figure 8 :** Aspect anatomopathologique de la pièce opératoire. Coupe au niveau de l'apex du diverticule de Meckel. Coloration hématoxyline-éosine, x 200



Infiltration de la paroi du diverticule de Meckel par de nombreuses cellules inflammatoires (CI) accompagnée de plaques hémorragiques (H).

sont peu spécifiques. L'échographie abdominale et le scanner abdominal peuvent être normaux ou montrer des changements non-spécifiques. Pour diagnostiquer des hémorragies issues du diverticule, la scintigraphie au technetium-99 pertechnetate est très utile ainsi que l'angiographie mésentérique (16). À ce jour, il n'existe donc aucune technique radiologique de référence pour détecter cette entité et ses complications.

Le traitement d'un diverticule de Meckel symptomatique est toujours une résection chirurgicale (17).

En termes de technique chirurgicale, il n'existe pas de consensus universel. Certains auteurs préfèrent réaliser une résection intestinale du segment contenant le diverticule afin d'éviter de laisser du tissu ectopique au niveau de la base de celui-ci. D'autres préconisent plutôt une diverticulotomie car celle-ci comporte un taux de morbidité plus faible (9,18-20). Cependant, dans le cas où une masse palpable est identifiable à la base du diverticule de Meckel, il faut veiller à ce que les marges de résection soient saines et donc préférer une résection segmentaire

grêle. Par contre, en l'absence de masse palpable à la base du diverticule, une simple diverticulectomie peut être suffisante (21).

En ce qui concerne le choix de l'abord chirurgical, le débat persiste. La laparoscopie semble être une bonne approche diagnostique dans les cas où la clinique et la radiologie n'ont pas permis d'établir le diagnostic. Elle est également une bonne approche thérapeutique (22,23). Ceci reste vrai pour la prise en charge des diverticules perforés (24). Cependant, la laparoscopie ne peut être définie comme l'abord chirurgical de référence dans le traitement des diverticules de Meckel symptomatiques étant donné le faible nombre d'études réalisées sur le sujet (22). Il convient d'utiliser en priorité la voie d'abord la moins invasive dans la mesure du possible. Mais les deux approches, la laparotomie et la laparoscopie, ont leurs limites. Le choix reste dépendant des conditions du patient et de l'expérience du chirurgien (25).

Enfin, il n'existe aucun consensus quant à la prise en charge des diverticules de Meckel non-complicés découverts fortuitement. Cependant, dans le cadre d'une intervention électorale et entreprise pour une autre pathologie, chez des patients en bonne santé, la résection laparoscopique se révèle être sûre (26). Certains auteurs recommandent leur résection systématique dans le cas où au moins l'une des quatre caractéristiques les plus souvent associées à des complications est retrouvée. Les caractéristiques en question sont les suivantes : les patients âgés de moins de 50 ans, le sexe masculin, un diverticule supérieur à 2 cm et la présence d'anomalies histologiques (21).

Concernant notre patient, la prise en charge initiale n'était pas tout à fait adaptée à sa pathologie. Un traitement conservateur a été entrepris alors qu'un traitement chirurgical était nécessaire conformément à la littérature. Cependant, ceci n'a eu aucune conséquence sur notre patient si ce n'est un délai du traitement curatif.

Initialement, la laparoscopie a été entreprise mais a dû rapidement être abandonnée au profit d'une laparotomie en raison d'une adhésion importante du diverticule à la paroi abdominale antérieure. Une diverticulectomie a été réalisée avec section et agrafage de la base d'implantation du diverticule. Les suites opératoires ont été simples. Notons que notre patient présentait trois des quatre facteurs de risque associés à la survenue de complications d'un diverticule de Meckel. Il s'agit, en effet, d'un homme, ayant moins de cinquante ans et dont le diverticule mesurait plus de deux centimètres.

## CONCLUSIONS

L'inflammation accompagnée d'une perforation du diverticule de Meckel est une pathologie rare. Elle se manifeste par de la fièvre et des douleurs abdominales souvent centrées sur la région péri-ombilicale. À la biologie, on peut retrouver un syndrome inflammatoire. En termes d'imagerie, il n'y a pas de consensus sur la technique radiologique à utiliser. Toutefois, un scanner abdominal peut confirmer le diagnostic. Le traitement est, dans tous les cas, chirurgical. Il n'y a pas d'accord sur la technique chirurgicale et sur l'abord chirurgical à adopter. Cependant, il faut privilégier, dans la mesure du possible, la voie d'abord la moins invasive.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les complications issues de la présence d'un diverticule de Meckel ne doivent pas être omises dans le diagnostic différentiel des douleurs abdominales.
- La prise en charge d'un diverticule de Meckel compliqué est toujours chirurgicale.

## RÉFÉRENCES

1. Jay GD 3rd, Margulis RR, McGraw AB, Northrip RR. Meckel's diverticulum; a survey of one hundred and three cases. *Arch Surg* 1950; 61: 158-69.
2. Meckel JF. Uber die divertikel am darmkanal. *Arch Physiol* 1809; 9: 421-53.
3. Edmonson JM. Johann Friedrich Meckel the younger: Meckel's diverticulum. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 19A-20A.
4. Soltero MJ, Bill AH. The natural history of Meckel's Diverticulum and its relation to incidental removal. A study of 202 cases of diseased Meckel's Diverticulum found in King County, Washington, over a fifteen-year period. *Am J Surg* 1976; 132 (2): 168-73.
5. Martin JP, Connor PD, Charles K. Meckel's diverticulum. *Am Fam Physician* 2000; 61 (4): 1037- 42.
6. Arnold JF, Pellicane JV. Meckel's diverticulum: A Ten-year experience. *Am Surg* 1997; 63(4): 354-5.
7. Ymaguchi M, Takeuchi S, Awazu S. Meckel's diverticulum. Investigation of 600 patients in Japanese literature. *Am J Surg* 1978; 136 (2): 247-9.
8. Rossi P, Gourtsoyiannis N, Bezzi M, Raptopoulos V, Massa R, Capanna G, et al. Meckel's diverticulum: imaging diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166 (3): 567-73.
9. Piñero A, Martínez-Barba E, Canteras M, Rodriguez JM, Castellanos G, Parrilla P. Surgical management and complications of Meckel's diverticulum in 90 patients. *Eur J Surg* 2002; 168(1): 8-12.
10. Chevrel JP, Guerand JP. Les artères de l'iléon terminal. *Surg Radiol Anat* 1978; 1 (2): 95-108.
11. Yahouchy EK, Marano AF, Etienne JC, Fingerhut AL. Meckel's diverticulum. *J Am Coll Surg* 2001; 192 (5): 658-62.
12. Uppal K, Tubbs RS, Matusz P, Shaffer K, Loukas M. Meckel's diverticulum: a review. *Clin Anat* 2011; 24 (4): 416-22.
13. Pantongrag-Brown L, Levine MS, Buetow PC, Buck JL, Elsayed AM. Meckel's enteroliths: clinical, radiologic, and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167 (6): 1447-50.

## RÉFÉRENCES

- Groebli Y, Bertin D, Morel P. Meckel's diverticulum in adults: retrospective analysis of 119 cases and historical review. *Eur J Surg* 2001; 167 (7): 518-24.
- Clark JK, Paz DA, Ghahremani GG. Imaging of Meckel's diverticulum in adults: pictorial essay. *Clin Imaging* 2014; 38 (5): 557-64.
- Thurley PD, Halliday KE, Somers JM, Al-Daraji WI, Ilyas M, Broderick NJ. Radiological features of Meckel's diverticulum and its complications. *Clin Radiol* 2009; 64 (2): 109-18.
- Dumper J, Mackenzie S, Mitchell P, Sutherland F, Quan ML, Mew D. Complications of Meckel's diverticula in adults. *Can J Surg* 2006; 49 (5): 353-57.
- Malik AA, Shams-ul-Bari, Wani KA, Khaja AR. Meckel's diverticulum - Revisited. *Saudi J Gastro* 2010; 16: 3-7.
- Varcoe RL, Wong YW, Taylor CFM, Newstead CL. Diverticulotomy is inadequate treatment for short Meckel's diverticulum with heterotopic mucosa. *ANZ J Surg* 2004; 74: 869-72.
- Fa-Si-Oen RP, Roumen RMH, Croiset van Uchelen FAAM. Complications and management of Meckel's diverticulum: a review. *Eur J Surg* 1999; 165: 674-8.
- Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel Diverticulum: The Mayo Clinic Experience with 1476 Patients (1950-2002). *Ann Surg* 2005; 241 (3): 529-33.
- Hosn MA, Lakis M, Faraj W, Khoury G, Diba S. Laparoscopic approach to symptomatic Meckel diverticulum in adults. *JLS* 2014; 18 (4): pii: e2014.00349.
- Palanivelu C, Rangarajan M, Senthilkumar R, Mandankumar MV, Kavalakat AJ. Laparoscopic management of symptomatic Meckel's diverticula: a simple tangential stapler excision. *JLS* 2008; 12 (1): 66-70.
- Ding Y, Zhou Y, Ji Z, Zhang J, Wang Q. Laparoscopic management of perforated Meckel's diverticulum in adults. *Int J Med Sci* 2012; 9(3):243-7.
- Sharma RK, Jain VK. Emergency surgery for Meckel's diverticulum. *World J Emerg Surg* 2008; 3: 27.
- Bona D, Schipani LS, Nencioni M, Rubino B, Bonavina L. Laparoscopic resection for incidentally detected Meckel diverticulum. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (31): 4961-3.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## AFFILIATIONS

- Unité de Chirurgie Colorectale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.
- Service de Radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.
- Service des Urgences, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.
- Service d'Anatomie Pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique.

## CORRESPONDANCE

Pr. ALEX KARTHEUSER

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Unité de Chirurgie Colorectale  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles – Belgique  
Alex.Kartheuser@uclouvain.be

**INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP** ▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide\* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide\* dans 0,5 ml de solution. \*Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : **Monothérapie** Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. **Association** En association avec d'autres hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'autosurveillance de la glycémie. Une autosurveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale. **Patients âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée (voir rubrique 5.1), la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKDEPI] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée, Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **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** Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; très rare : ≥ 1/10 000 ; < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

	PRIX PUBLIC
4 x 1,5 mg/0,5 ml	111,93 €
4 x 0,75 mg/0,5 ml	111,93 €



# trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire



Une injection hebdomadaire<sup>(1)</sup>



Un stylo prêt à l'emploi sans reconstitution<sup>(2)</sup>



Diminution de l'HbA<sub>1c</sub> comparable avec liraglutide aux doses les plus hautes<sup>(1)</sup>

Diabète de type 2

**UNE PREMIÈRE OPTION**  
après échec aux antidiabétiques oraux

**100% remboursé en trithérapie<sup>§</sup>**



Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine <sup>§</sup> ou de la metformine plus glibépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée, diarrhée, vomissement <sup>†</sup> , douleur abdominale <sup>†</sup>	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue	Réactions au site d'injection	
<b>Investigations</b>		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1er degré		

\* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l<sup>†</sup> Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % et 10,9 % ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 % et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observés avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédicament dulaglutide sur les changements de l'HbA<sub>1c</sub>. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédicament dulaglutide. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières 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 en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (site web : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) ; adresse e-mail : [adversedrugreactions@afgg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afgg-afmps.be)), ou, au Luxembourg, via la 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** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : jan 2016 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. Trulicity® Résumé des Caractéristiques du Produit. Janvier 2016.  
2. Trulicity® Instructions pour l'utilisation. Janvier 2016.  
§ metformine + sulfonyles ou metformine + thiazolidinedione après au moins 3 mois de bithérapie et un contrôle insuffisant (HbA<sub>1c</sub> > 7,5%)



# Carcinome neuroendocrine à petites cellules du sinus maxillaire : une localisation rare

Canelle Koutny<sup>1</sup>, Vincent Potmans<sup>2</sup>

## Small cell neuroendocrine carcinoma of the maxillary sinus: an uncommon localization

This case report describes a metastatic small cell neuroendocrine carcinoma (SCNC) of the right maxillary sinus, which first manifested as atypical low back pain.

Due to the rarity of this localization, specific therapeutic recommendations for SCNC of paranasal sinuses are still lacking. Current treatment modalities are extrapolated based on similar tumors of pulmonary origin.

This contribution comprises a case description, along with a review of clinical presentations, imaging characteristics, and treatments available to date. This article will eventually end with a series of practical recommendations.

### KEY WORDS

Small cell neuroendocrine carcinoma, paranasal sinus, extra-pulmonary, metastatic

Cet article présente un cas clinique de carcinome neuroendocrine à petites cellules (CNPC) du sinus maxillaire droit métastatique, révélé de manière atypique dans le cadre de lombalgies invalidantes.

En raison de la rareté de sa localisation, il existe peu de recommandations spécifiques quant au traitement du CNPC des sinus para-nasaux, qui s'extrapole d'après celui du CNPC du poumon.

Nous allons passer en revue les différentes présentations cliniques, caractéristiques d'imagerie et modalités de traitement décrits jusqu'à présent dans la littérature. Nous terminerons par quelques recommandations pratiques.

### Que savons-nous à ce propos ?

1. La localisation du CNPC au niveau des sinus paranasaux est rare (moins de 100 cas décrits dans la littérature)
2. Le CNPC des sinus paranasaux est associé à un mauvais pronostic en raison d'une rapide expansion, de rechutes fréquentes et de métastases à distance
3. Le traitement actuel s'extrapole d'après celui CNPC du poumon

### Que nous apporte cet article ?

1. Le traitement du CNPC des sinus paranasaux non métastatique consiste en une chimiothérapie (Cisplatine-VP16) suivie d'une radiothérapie ou d'une chirurgie, selon les cas
2. Le traitement du CNPC des sinus paranasaux métastatique inclut une chimiothérapie (cisplatine-VP16) ainsi qu'une éventuelle radiothérapie palliative
3. Le CNPC des sinus paranasaux peut se manifester par des symptômes atypiques tels que des lombalgies sur métastases

### What is already known about the topic?

1. CNPC localization at the paranasal sinus level is rare, with less than 100 cases described in the literature
2. The CNPC of paranasal sinuses is associated with a poor prognosis due to rapid expansion, frequent relapses, and distant metastases
3. The current treatment is extrapolated based on CNPCs of pulmonary origin

### What does this article bring up for us?

1. CNPC treatment of non-metastatic paranasal sinuses consists of chemotherapy (cisplatin-VP16) followed by radiotherapy or surgery, as appropriate
2. CNPC treatment of metastatic paranasal sinuses consists of chemotherapy (cisplatin-VP16), as well as palliative radiotherapy, if possible
3. The CNPC of paranasal sinuses may manifest as atypical symptoms, such as low back pain due to metastases

## RAPPORT DU CAS

Un patient de 41 ans sans antécédents particuliers (tabac : néant, alcool : néant, profession : électricien) se présente pour lombalgies invalidantes apparues deux mois auparavant (10/10 à l'échelle visuelle analogique). L'IRM lombaire montre une spondylolyse bilatérale de L5 responsable d'un antélisthésis ainsi qu'une hernie discale L5-S1, et le bilan préopératoire de cette hernie discale décèle une thrombopénie.

Lors du bilan hématologique de cette thrombopénie, l'anamnèse rapporte une perte de poids de 25kg en 3 mois ainsi que des épistaxis et hémoptysies sans toux ni dyspnée ou température. L'examen physique trouve un patient pâle, algique à la palpation des épines vertébrales à partir du niveau L5, ainsi qu'un signe de Lasègue positif. La biologie sanguine montre une anémie normocytaire régénérative avec une hémoglobine à 8,4g/dL (valeurs normales : 13-18 g/dL), une thrombocytopenie à 48000 plaquettes/mm<sup>3</sup> (valeurs normales : 150000-400000/mm<sup>3</sup>), une légère perturbation des tests hépatiques ainsi qu'une CRP à 86mg/L (valeurs normales : <5mg/L).

Le PET-Scan au FDG F18 montre un hypermétabolisme intense et diffus de la moelle osseuse du squelette axial, des humérus et fémurs, ainsi qu'une vaste masse sinusale maxillaire supérieure droite, associée à une lyse des parois osseuses, y compris du plancher orbitaire. Cet examen rapporte également une infiltration hypermétabolique très hétérogène du parenchyme hépatique, associée à de multiples lésions hypodenses. Au niveau pulmonaire, on trouve de multiples nodules pulmonaires bilatéraux ainsi que quelques adénopathies bilatérales hypermétaboliques au niveau hilair. Des adénopathies sont également détectées dans la région des vaisseaux rénaux gauches.

Le scanner des sinus montre un comblement complet du sinus maxillaire droit avec lyse des parois osseuses, en particulier de la paroi postérieure et surtout du plancher orbitaire, avec protrusion de matériel au niveau de l'orbite et au niveau de la fosse ptérygomaxillaire. Les fosses nasales y apparaissent également en grande partie comblées, de même que le sinus frontal droit.

Enfin, l'IRM cérébrale ne montre pas de prise de contraste cérébro-méningée anormale pouvant évoquer une lésion secondaire.

La biopsie médullaire révèle en anatomopathologie un carcinome neuroendocrine à petites cellules métastatique, TTF-1 (thyroid transcription factor) positif. La biopsie du sinus maxillaire droit montre une compatibilité avec un carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules nécrotique, très prolifératif. Est également noté un signal diffus en immunohistochimie pour la cytokératine avec co-expression pour les marqueurs neuroendocrines chromogranine et synaptophysine. Il existe également un marquage significatif pour le TTF-1. Le Ki67 montre un index prolifératif de plus de 80%.

Le TNM clinique est établi : cTxN3M1b. Le patient commence alors une cure de chimiothérapie à base de Cisplatine

et de VP16 (Etoposide). Lors de son troisième cycle de traitement, il présente les effets secondaires suivants : anémie ayant nécessité une transfusion sanguine, alopécie et nausée, ainsi qu'une neutropénie fébrile nécessitant une hospitalisation pour antibiothérapie intraveineuse.

Le Pet-Scan de contrôle réalisé après trois cycles de chimiothérapie ne montre pas de signe objectif de réponse au traitement au niveau ostéo-médullaire ni hépatique. Les nodules pulmonaires apparaissent en régression, mais on observe une augmentation des foyers ganglionnaires hilaires droits ainsi que du volume de la lésion primitive et de l'ostéolyse des parois des sinus, avec apparition d'une symptomatologie à ce niveau : douleur de l'hémiface droite, diplopie due à une paralysie du nerf crânien VI droit. Le patient commence alors une cure de radiothérapie palliative faciale ainsi que de corticoïdes pour soulager ses symptômes.

Suite à la mauvaise réponse de la tumeur à la chimiothérapie, une scintigraphie à l'octroétide (injection de 200 MBq de Pentétréotide<sup>111</sup>In) est ensuite réalisée, afin d'évaluer la possibilité d'un traitement par analogues de la somatostatine à visée anti-tumorale. L'examen rapporte une fixation modérée du traceur au niveau du sinus maxillaire droit, ainsi qu'une discrète fixation au niveau de la tête humérale droite et une fixation hétérogène hépatique, avec un score de Krenning à 1/4. Un traitement à la Sandostatine LAR20 en intramusculaire (une fois toutes les 4 semaines), ainsi qu'à la Sandostatine sous-cutanée (2x0,5mg par jour pendant 14 jours) est instauré.

La tumeur ne répond pas à cet essai thérapeutique. Un mois plus tard, l'état clinique fortement altéré du patient ne permet pas d'envisager une chimiothérapie de seconde ligne et il décède des suites de sa maladie.

## DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les symptômes inauguraux suivants des CNPC des sinus paranasaux ont été décrits dans la littérature: exophtalmie, troubles de l'acuité visuelle, limitation de la mobilité de l'œil, douleur locale, anosmie, épistaxis, obstruction nasale, et rarement tuméfaction de la peau au-dessus des sinus... (1,2). Du point de vue des examens complémentaires, le CT-Scan et l'imagerie par résonance magnétique sont essentiels pour évaluer la taille et l'extension de la tumeur, ainsi qu'une éventuelle destruction osseuse ou une infiltration de l'orbite ou du cerveau (3). Selon une étude réalisée par Zhu *et al.* en 2015 sur 19 patients ayant un CNPC des sinus paranasaux, ces néoplasies peuvent montrer des images au CT-Scan et à l'IRM similaires aux autres tumeurs évoluant dans la région tête et cou, telles que des néoplasies des glandes salivaires. Ceci exception faite de la symétrie en « forme de pigeon » associée à un rehaussement léger à modéré de la tumeur dans le cas d'un néoplasme bilatéral des sinus sphénoïdes, qui sont considérés comme des critères spécifiques, mais ne concernent pas notre cas (2). Le CNPC des sinus paranasaux est histologiquement non distinguable du CNPC du poumon et une étude immunohistochimique est indispensable pour le diagnostic

différentiel avec d'autres tumeurs des sinus telles que des lymphomes ou des rhabdomyosarcomes (4). Les carcinomes neuroendocrines pulmonaires sont classés en 3 types du plus bas au plus haut grade : carcinoïde typique (bien différencié), carcinoïde atypique (modérément différencié) et carcinome neuroendocrine à petites cellules ou à grandes cellules (peu différencié) (5). En histologie, ces tumeurs forment des assises ou des nids de cellules de taille intermédiaire sans nucléole associées à un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, une nécrose extensive et un index mitotique élevé. Les caractéristiques immunohistochimiques consistent habituellement en un signal positif pour la synaptophysine et le CD56, ainsi que faiblement positif pour la chromogranine. Un signal positif pour la cytotératine indique que la tumeur s'origine dans des cellules épithéliales et non neurales (5-7). Ajoutons que 81 à 96% des CNPC primitifs pulmonaires sont positifs pour le thyroid transcription factor (TTF-1) contre en moyenne 39% des localisations primitives extra-pulmonaires. Néanmoins, aucune des localisations sinusonales n'exprimait ce marqueur dans une série de 8 patients issue de l'étude de Nelson Ordonez en 2000 (8).

En raison de la rareté du CNPC des sinus para-nasaux, il n'existe pas de recommandation spécifique de traitement, qui est donc extrapolé d'après celui de tumeurs similaires d'origine pulmonaire. Précédemment, il consistait en une résection chirurgicale suivie de radiothérapie ou chimiothérapie (9). L'association chimiothérapie-radiothérapie, avec ou sans chirurgie, est recommandée depuis les années 90 (10). Le traitement actuel (dernièrement documenté en 2013 (11)) du CNPC des sinus para-nasaux consiste en une chimiothérapie (Cisplatine-VP16) en 2 cycles suivie d'options différentes selon les cas ; En cas de bonne réponse (>50% de diminution du produit de la plus longue dimension de la tumeur par sa dimension perpendiculaire) ou de mauvaise réponse (<50%) avec irrésécabilité, elle est suivie d'une radiothérapie (68 Gy), ainsi que d'une seconde chimiothérapie (Cisplatine-VP16) de deux cycles. En cas de mauvaise réponse à la première chimiothérapie avec tumeur résécable (T ou NO/1), la chirurgie est le traitement de choix, suivie d'une radiothérapie (68 Gy) et d'une chimiothérapie post-opératoire. Ceci s'applique à des néoplasmes sans preuve de métastases distantes (11). Un cas de CNPC des sinus paranasaux (ethmoïde et sphénoïde droits) métastatique chez une femme de 89 ans a été rapporté en 2014 par Khan *et al*, et le traitement a consisté en une chimiothérapie palliative de 6 cycles (Carboplatine et VP16) tous les 21 jours (6).

Il a également été référencé que les CNPC en général peuvent produire des hormones ectopiques (Hormone antidiurétique, ACTH, calcitonine, PTH, glucagon et somatostatine), et que certains patients montrent des manifestations hormonales de type syndrome paranéoplasique, le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) étant le plus commun. Cette sécrétion d'hormone ectopique n'est cependant pas habituelle dans les cas des CNPC de la région tête et cou. Une revue de la littérature a été réalisée en 2001

par Mineta *et al*, incluant 16 patients atteints de CNPC de la région tête et cou avec une production ectopique d'hormones. Ils ont conclu que, malgré le pronostic réservé du CNPC de cette région, l'investigation de cette production d'hormones pourrait aider à son diagnostic et à son traitement (12). Dans les CNPC, la scintigraphie à l'octréotide peut servir à mettre en évidence la présence de récepteurs à la somatostatine pour un éventuel traitement par analogues ou par radiothérapie métabolique. Le rôle des analogues de la somatostatine dans les CNPC reste cependant discuté. Malgré leur efficacité dans le traitement d'autres tumeurs neuroendocrines avancées, les données restent limitées et décourageantes dans les cas de CNPC (13). La radiothérapie métabolique à la somatostatine ou Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) peut être envisagée lorsque le score de Krenning obtenu à la scintigraphie à l'octréotide est supérieur à 2/4. Elle semble être sûre et efficace dans le traitement de tumeurs neuroendocrines métastatiques (14) mais son efficacité est également discutée dans le traitement des CNPC. Des études associant l'utilisation des analogues de la somatostatine ou de la radiothérapie métabolique à une chimiothérapie ont montré des résultats plus intéressants dans des cas de CNPC et pourraient mener à l'utilisation de nouvelles thérapies (15, 16).

Nous retiendrons que les CNPC des sinus paranasaux sont des tumeurs rares et agressives, le plus souvent diagnostiquées par leur symptomatologie, par l'imagerie médicale (IRM et CT-Scan) ainsi que par l'histologie et l'immunohistochimie. L'investigation de la production d'hormones ectopiques par certains CNPC pourrait également aider à leur diagnostic et à leur traitement, par l'association de chimiothérapie avec des analogues de la somatostatine ou de la radiothérapie métabolique (PRRT).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. Il faut penser au cancer des sinus paranasaux en cas de symptômes tels qu'une exophtalmie, des troubles de l'acuité visuelle, une limitation de la mobilité de l'œil, une douleur locale, une anosmie ou des épistaxis, mais sa présentation inaugurale peut provenir de lésions métastatiques.
2. Le traitement le plus récemment documenté en cas de CNPC des sinus paranasaux non métastatique consiste en une chimiothérapie (Cisplatine-VP16) suivie d'une radiothérapie (68 Gy). La chirurgie est réservée aux tumeurs résécables ne répondant pas bien à la chimiothérapie.
3. Il n'existe pas encore de consensus sur une approche thérapeutique palliative en cas de CNPC des sinus paranasaux métastatique. La chimiothérapie semble cependant être la meilleure option, suivie éventuellement de radiothérapie palliative.

## RÉFÉRENCES

1. Sirsath NT, Babu KG, Das U, Premlatha CS. Paranasal Sinus Neuroendocrine Carcinoma. A case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013: 728479.
2. Zhu Q, Zhu W, Wu J, Zhang H. The CT and MRI Observations of Small Cell Neuroendocrine Carcinoma in Paranasal Sinuses. *World J Surg Oncol* 2015 Feb 15; 13: 54.
3. Campbell PD, Zinreich SJ, Aygun N. Imaging of the Paranasal Sinuses and In-Office CT. *Otolaryngol Clin North Am* 2009 Oct; 42: 753-64.
4. Gonzales-Garcia R, Fernandez-Rodriguez T, Naval-Gias L, Rodrigues-Campo FJ, Nam-Cha SH, Dias-Gonzales FJ. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Sinusoidal Region, A Propose of a Case. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45 (8): 676-8.
5. Thar YY, Patel P, Huang T, Guevara E. An Extremely Rare Case of Advanced Metastatic Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of Sinonasal Tract. *Case Rep Oncol Med* 2016; 2016: 1496916.
6. Khan M, Nizami S, Mirrakhimov AE, Maughan B, Bishop JA, Sharfman WH. Case Report : Primary Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of Paranasal Sinuses. *Case Rep Med* 2014; 2014: 874719.
7. Kumar Yadav S, Shetty P. Primary Small Cell Undifferentiated (Neuroendocrine) Carcinoma of the Maxillary Sinus. *Case Rep Dent* 2014 Feb; 2014: 463109.
8. Ordóñez NG. Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2000 Sep; 24 (9): 1217-23.
9. Krishnamurthy A, Ravi P, Vijayalakshmi R, Maljhi U. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Paranasal Sinus. *Nat J Maxillofacial Surgery* 2013 Jan-Jun; 4(1):11-113.
10. Perez-Ordóñez B, Caruana SM, Huvos AG, Shah JP. Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Hum Pathol* 1998 Aug; 29 (8): 826-32.
11. Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, Ancukiewicz M, Mcintyre J, Adams J *et al.* Neuroendocrine Tumors of The Sinonasal Tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* 2002 May; 94 (10): 2623-34.
12. Mineta H, Miura K, Takebayashi S, Araki K, Ueada Y, Harada H *et al.* Immunohistochemical analysis of small cell carcinoma of the Head and Neck : A report of four patients and a review of sixteen patients in the literature with ectopic hormone production. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001 Jan; 110 (1): 76-82.
13. Tartarone A, Lerosé R, Aieta M. Somatostatin Analog Therapy in Small Cell Lung Cancer. *Sem Nucl Med* 2016 May; 46 (3): 239-242.
14. Kunikowska J, Pawlak D, Bąk M.I *et al.* Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. *Ann Nucl Med* 2017.
15. Lewin J, Cullinane C, Akhurst T, Waldeck K, Watkins D.N, Rao A *et al.* Peptide receptor chemoradionuclide therapy in small cell carcinoma : from bench to bedside. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(1): 25-32.
16. Domvri K, Bougiouklis D, Zarogoulidis P, Porpodis K, Kristoforidis M, Liaka A *et al.* Could Somatostatin Enhance the Outcomes of Chemotherapeutic Treatment in SCLC? *Cancer* 2015; 6 (4): 360-366.

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Université catholique de Louvain, Dr. Canelle Koutny, MACCS Pédiatrie 1<sup>ère</sup> année - canelle.koutny@student.uclouvain.be
- <sup>2</sup> Service de pneumologie, Chirec - Site Sainte-Anne Saint-Rémi

## CORRESPONDANCE

Dr. VINCENT POTMANS  
Chirec - Site Sainte-Anne Saint-Rémi  
Service de Pneumologie  
Boulevard Jules Graindor 66  
B-1070 Bruxelles  
vincent.potmans@chirec.be



Atozet 10mg/10mg: € 133,69  
Atozet 10mg/20mg: € 143,50  
Atozet 10mg/40mg: € 143,50  
Atozet 10mg/80mg: € 143,50

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE<sup>1</sup>

## DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV<sup>2</sup>

**Atozet**<sup>®</sup>  
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

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

**Veillez consulter la notice scientifique du produit avant de prescrire.**

1) SmPC Atozet, 04/2016.

2) Cannon 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 trihydraté). 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 hypolipémiant 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 hypolipémiant 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  $\geq 2$  heures avant ou  $\geq 4$  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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10000$ ). **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 ; Gène 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 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  $\geq 3 \times$  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 lymphatique** : 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, cholélithiasse, 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 nécrasante 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** : leucocyturie. **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  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **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 : **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](http://www.afmps.be) e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-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.

# Solu Medrol®

methylprednisolone  
sodium succinate

## Control inflammation<sup>1</sup> when you need it most

Prix public au 1/8/2017		
SOLU-MEDROL® (méthylprednisolone)		
500 mg poudre + 1 x 7,8 ml solv.	<b>B</b>	38,80 €
1000 mg poudre + 1 x 15,6 ml solv.	<b>B</b>	60,65 €
S.A.B. 1 x 40 mg poudre + 1 x 1 ml solv.	<b>B</b>	9,14 €
S.A.B. 3 x 40 mg poudre + 3 x 1 ml solv.	<b>B</b>	16,46 €
S.A.B. 1 x 125 mg poudre + 1 x 2 ml solv.	<b>B</b>	15,64 €
Act-O-Vial 40 mg x 1 ml	<b>B</b>	9,14 €
Act-O-Vial 40 mg x 1 ml x 3	<b>B</b>	16,46 €
Act-O-Vial 125 mg x 2 ml	<b>B</b>	15,64 €



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Solu-Medrol 40 mg, 125 mg, 250 mg Solution injectable. Solu-Medrol 500 mg, 1000 mg, 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable. Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzilycus) 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable. (méthylprednisolone). **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** La substance active de Solu-Medrol est la méthylprednisolone. Elle est présente sous forme de succinate sodique de méthylprednisolone. **Solution injectable - système Act-O-Vial :** Solu-Medrol 40 mg, resp. 125 mg, 250 mg Solution injectable: chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg, resp. 125 mg, 250 mg de méthylprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable :** Solu-Medrol 500 mg, resp. 1000 mg, 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable: chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 500 mg, resp. 1000 mg, 2000 mg de méthylprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable (sans alcool benzilycus) :** Solu-Medrol S.A.B. 40 mg, resp. 125 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable: chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg, resp. 125 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg de méthylprednisolone. Excipients à effet notoire: Les solutions reconstituées de Solu-Medrol, contiennent 9 mg d'alcool benzilycus par ml, à l'exception des solutions reconstituées de Solu-Medrol S.A.B. (sans alcool benzilycus). Les solutions reconstituées de Solu-Medrol 40 mg Solution injectable et Solu-Medrol S.A.B. 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable contiennent 25 mg de lactose par ml. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Chaque conditionnement contient une poudre stérile pour injection et une solution stérile. Administration intraveineuse et intramusculaire. **DONNÉES CLINIQUES: Indications thérapeutiques :** Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont administrés comme traitement de substitution. **Traitement anti-inflammatoire :** Affections rhumatismales: Comme adjuvant pour une utilisation brève (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de: Ostéo-arthrite post-traumatique, Synovite dans l'ostéo-arthrite, Arthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite rhumatoïde juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire), Bursite aiguë et subaiguë, Epicondylite, Ténosynovite spécifique aiguë, Arthrite goutteuse aiguë, Arthrite psoriasique, Spondylarthrite ankylosante. **Collagénoses (maladies des complexes immuns) :** Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de: Lupus érythémateux systémique (et néphrite auto-immune), Cardite rhumatismale aiguë, Dermatomyosite systémique (polymyosite), Polyarthrite noueuse, Syndrome de Goodpasture; Pemphigus, Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson), Dermite exfoliative, Dermite herpétiforme bulleuse, Dermite séborrhéique grave, Psoriasis grave, Mycosis fongicide, Urticaire. **Affections allergiques :** Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne pas réagissant aux traitements conventionnels adéquats, en cas de: Asthme bronchique, Dermite de contact, Dermite atopique, Maladie sérique, Rhinite allergique saisonnière ou chronique, Allergie médicamenteuse, Urticaire après transfusion, Œdème aigu non infecté de la glotte (l'adrénaline est le médicament de premier choix). **Affections oculaires :** Affections oculaires graves, aiguës et chroniques de nature allergique et inflammatoire, telles que: Herpès zoster ophtalmique, telles que: Herpès zoster ophtalmique, Iritis, iridocyclite, Choriorétinite, Œdème postérieur diffuse et choroïdite, Névrite optique, Ophtalmie sympathique. **Troubles gastro-intestinaux :** Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de: Colite ulcéreuse (traitement systémique), Entérite régionale (traitement systémique). **Affections respiratoires :** Infections respiratoires: Anémie hémolytique acquise (auto-immune), Purpura thrombocytopenique idiopathique chez l'adulte (exclusivement en intraveineux; l'administration intramusculaire est contre-indiquée), Thrombocytopenie secondaire chez l'adulte, Erythroblastopénie (RBC anemia), Anémie hypoplasique congénitale (érythroïde). **Affections oncologiques :** Pour le traitement palliatif de: Leucémies et lymphomes chez les adultes, Leucémies aiguës chez les enfants. **Divers :** **Système nerveux :** Œdème cérébral dû à une tumeur primaire ou métastatique et/ou liée à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie, Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, Traumatisme aigu de la moelle épinière. Le traitement doit commencer moins de huit heures après le traumatisme. Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en combinaison avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate. Trichinose avec implication neurologique ou myocardique. Prévention de nausées et de vomissements à la suite d'un traitement chimiothérapeutique du cancer. **Troubles endocriniens :** Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire. Insuffisance corticosurrénalienne aiguë: Pour ces indications, on donnera la préférence à l'hydrocortisone ou la cortisone. On pourra dans certains cas recourir aux analogues de synthèse à condition de les associer à un minéralocorticoïde. Traitement des états de choc: choc consécutif à une insuffisance corticosurrénalienne ou choc qui ne répond pas à un traitement conventionnel, en cas d'insuffisance corticosurrénalienne avérée ou suspectée (en général, l'hydrocortisone est le produit de choix. Si des effets minéralocorticoïdes sont indésirables, on peut accorder la préférence à la méthylprednisolone). Avant des interventions chirurgicales et en cas de maladie grave ou de traumatisme, chez des patients atteints d'insuffisance corticosurrénalienne connue ou en cas de réserve corticosurrénalienne douteuse. Hyperplasie surrénalienne congénitale. Thyroïdisme non purulente. Hypercalcémie associée au cancer. **Posologie et mode d'administration :** Posologie: Voir tableau ci-dessous pour les posologies recommandées. Tableau 1: Posologies recommandées pour le succinate sodique de méthylprednisolone. Comme adjuvant dans les états critiques: La dose conseillée s'élève à 30 mg/kg, administrée en intraveineux pendant une période d'au moins 30 minutes. En milieu hospitalier cette dose peut être répétée toutes 4 à 6 heures pendant 48 heures selon la nécessité clinique. «PULSE-THERAPY» en cas d'exacerbation très sévère et/ou d'échec de la thérapeutique conventionnelle utilisant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sels d'or et la pénicillamine: Les posologies suggérées sont: Arthrite rhumatoïde: 1 g intraveineux par jour pendant 1, 2, 3 ou 4 jours, ou 1 g intraveineux par mois pendant 6 mois. Etant donné que les corticoïdes administrés à doses élevées peuvent entraîner une arythmie, ce traitement ne sera entrepris qu'en milieu hospitalier, équipé d'un électrocardiogramme et d'un défibrillateur. Ce traitement doit être administré pendant une période d'au moins 30 minutes et peut être répété si une amélioration ne se manifeste pas après une semaine de traitement ou si la condition du patient le nécessite. Prévention des nausées et vomissements à la suite d'une chimiothérapie du cancer: Les posologies suggérées sont: Chimiothérapie à effet émétique faible à modéré: 250 mg intraveineux en au moins 5 minutes une heure avant, au début et à la fin de la chimiothérapie. Une phénothiazine chlorée peut être ajoutée à la première dose pour augmenter l'effet. Chimiothérapie à effet émétique sévère: 250 mg intraveineux en au moins 5 minutes avec une dose adéquate de métoclopramide ou de butyrophèneone une heure avant la chimiothérapie et 250 mg en intraveineux au début et à la fin de la chimiothérapie. **Traumatisme aigu de la moelle épinière: Le traitement doit commencer dans les huit heures après le traumatisme.** Pour les patients chez lesquels le traitement est initié dans les 3 heures suivant le traumatisme: commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthylprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, suivant l'administration en bolus, une perfusion continue de 5,4 mg/kg par heure sera administrée pendant 23 heures. Pour les patients chez lesquels le traitement est initié dans les 3 à 8 heures suivant le traumatisme: commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthylprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, suivant l'administration en bolus, une perfusion continue de 5,4 mg/kg par heure sera administrée pendant 47 heures. Pour la pompe d'infusion, il est préférable de choisir un site d'injection différent de l'injection en bolus. Cette vitesse d'administration de l'injection en bolus ne peut être appliquée que pour cette indication, sous monitoring électrocardiographique et avec un défibrillateur à portée de main. L'administration d'une dose élevée de méthylprednisolone en bolus par voie intraveineuse (doses de plus de 500 mg en moins de 10 minutes) peut provoquer des perturbations du rythme cardiaque, un collapsus circulatoire et un arrêt cardiaque. Dans les autres indications la dose de départ variera de 10 à 500 mg selon l'état clinique. Pour le traitement de courte durée d'états graves et aigus, comme l'asthme bronchique, la maladie sérique, l'urticaire après transfusion et les exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les doses de départ jusqu'à 250 mg comprises doivent être administrées en intraveineux pendant au moins 5 minutes. Les doses supérieures à 250 mg doivent être étalées sur 30 minutes au moins. Les doses ultérieures peuvent être administrées en intraveineux ou en intramusculaire à des intervalles déterminés en fonction de la réaction et de l'état clinique du patient. La corticothérapie est un adjuvant, et non un substitut au traitement conventionnel. Après l'administration pendant plusieurs jours, la dose doit être diminuée ou le traitement doit être progressivement interrompu. Si l'on observe lors d'une affection chronique une rémission spontanée, le traitement doit être interrompu. Pendant des traitements de longue durée, il est conseillé d'effectuer régulièrement des radiographies thoraciques et des tests de laboratoire courants tels que l'analyse d'urine, la glycémie deux heures après le repas, la tension artérielle et le poids corporel. Chez les patients qui ont souffert d'un ulcère gastrique ou d'une dyspepsie grave, la radiographie du tractus gastro-intestinal supérieur est souhaitable. La surveillance médicale s'impose également en cas d'arrêt d'un traitement chronique. Pour l'administration par injection intraveineuse ou intramusculaire, la solution doit être préparée suivant les instructions. **Population pédiatrique :** Chez les nourrissons et les enfants, la dose peut être diminuée mais il vaut mieux baser la posologie sur la gravité de l'état du patient et sa réponse au traitement que sur son âge et son poids corporel. La dose ne sera pas inférieure à 0,5 mg/kg par 24 heures. **Mode d'administration :** La solution de succinate sodique de méthylprednisolone peut être administrée par injection intraveineuse ou intramusculaire ou par perfusion intraveineuse. L'injection intraveineuse est préférable pour l'instauration d'un traitement dans les cas d'urgence. **Contre-indications :** Mycoses systémiques. Hypersensibilité à la méthylprednisolone ou à l'un des excipients. Les présentations de succinate sodique de méthylprednisolone de 40 mg comprennent du lactose monohydraté issu du lait de vache. En conséquence, ces présentations sont contre-indiquées chez les patients ayant une hypersensibilité au lait de vache et à ses composants ou à d'autres produits laitiers susceptibles de contenir des traces d'ingrédients laitiers. **CONTRE-INDICATIONS RELATIVES :** Groupes à risque particuliers: Les patients qui appartiennent aux groupes à risque suivants doivent être traités sous surveillance médicale rigoureuse et pendant une période aussi courte que possible: les enfants, les diabétiques, les patients hypertendus, et ceux qui présentent des antécédents psychiatriques, certains états infectieux tels que la tuberculose ou certaines affections virales telles que l'herpès et le zona avec des symptômes oculaires. **Effets indésirables :** Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée, mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'ailleurs inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants: **Infections et infestations :** masquage d'infections, activation d'infections latentes, infections opportunistes. **Affections du système immunitaire :** réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, avec ou sans collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, bronchospasme). **Affections endocriniennes :** syndrome de Cushing, inhibition de l'axe hypothalamo-surrénalien. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** rétention sodique, rétention aqueuse, alcalose hypokaliémique, diminution de la tolérance glucidique, manifestations de diabète sucré latent, augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémisants oraux chez les diabétiques. En comparaison avec la cortisone ou l'hydrocortisone, les effets minéralocorticoïdes sont sensiblement moins fréquents dans le cas des doses de synthèse tels que la méthylprednisolone. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion de calcium. **Lipomatose épidermique (fréquence indéterminée).** **Affections hématologiques et du système lymphatique :** leucocytose (fréquence indéterminée). **Affections psychiatriques :** Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir; ils vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes. **Affections du système nerveux :** augmentation de la pression intracrânienne avec œdèmes papillaires (pseudotumeur cérébrale), convulsions, vertiges. **Affections oculaires :** cataracte sous-capsulaire postérieure, exophtalmie. Choriorétinopathie (fréquence indéterminée). L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut provoquer un glaucome avec lésion éventuelle des nerfs optiques, et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires. Les glucocorticoïdes doivent être administrés avec prudence en cas d'herpès simplex oculaire en raison du risque de perforation cornéenne. **Affections cardiaques :** insuffisance cardiaque congestive chez les patients prédisposés, rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde, arythmies. Après administration intraveineuse rapide de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone (plus de 0,5 g en moins de 10 minutes), des cas d'arythmie cardiaque et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque ont été signalés. Des cas de bradycardie ont été observés pendant ou après l'administration de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone et peuvent survenir quelques que soient la vitesse ou durée de perfusion. Des cas de tachycardie ont également été signalés après administration de doses élevées de glucocorticoïdes. **Affections vasculaires :** hypertension, hypotension, pétéchies. Événements thrombotiques (fréquence indéterminée). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes. **Affections gastro-intestinales :** ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie, hémorragie gastrique, pancréatite, œsophagite, perforation intestinale. **Affections hépatobiliaires :** hépatite, augmentation des enzymes hépatiques (par exemple: SGOT, SGPT. Cet effet est de fréquence indéterminée). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** ecchymoses, peau fine et fragile. En cas d'injections sous-cutanées répétées, une atrophie locale au site d'injection peut être observée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** faiblesse musculaire, myopathie stéroïdienne, ostéoporose, nécrose aseptique. **Affections des organes de reproduction et du sein :** menstruation irrégulière. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** cicatrisation retardée, inhibition de la croissance chez l'enfant. **Investigations :** perte de potassium. Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des taux d'AF, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques. **Bilan azoté négatif dû au catabolisme protéique,** augmentation de la tension intra-oculaire, inhibition possible des tests cutanés. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** fractures par tassement vertébral, fracture pathologique, déchirure tendineuse (surtout du tendon d'Achille). **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 à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@afmps.be). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Solution injectable: Solu-Medrol 40 mg: BE061582. Solu-Medrol 125 mg: BE061747. Solu-Medrol 250 mg: BE145205. Poudre et solvant pour solution injectable: Solu-Medrol 500 mg: BE061993. Solu-Medrol 1000 mg: BE062002. Solu-Medrol 2000 mg: BE114362. Solu-Medrol S.A.B. (= Sine Alcohol Benzilycus) Poudre et solvant pour solution injectable: Solu-Medrol S.A.B. 40 mg: BE133761. Solu-Medrol S.A.B. 125 mg: BE133847. Solu-Medrol S.A.B. 500 mg: BE145214. Solu-Medrol S.A.B. 1000 mg: BE145232. Solu-Medrol S.A.B. 2000 mg: BE145223. **DÉLIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 08/2017.

# Tumeur stromale (GIST) au niveau de l'angle de Treitz

Jeremy Marchal<sup>1</sup>, Zaynab Ouadi<sup>1</sup>, Benjamin Alexandre<sup>2</sup>, Aude Schillaci<sup>1</sup>, Didier Deltour<sup>1</sup>

## Stromal tumor (GIST) at the angle of Treitz

GIST are rare mesenchymal tumors, and their pre-operative diagnosis may prove challenging. This can be accounted for by less accessible anatomical localizations, and particularly the duodenum and angle of Treitz, in addition to the fact that the biopsies obtained may turn out to be poorly contributory. Surgical intervention that usually allows for a formal diagnosis remains the cornerstone of treatment. When a GIST is suspected, surgery must be encouraged and this, even in the absence of histologically confirmed disease.

### KEY WORDS

Duodenal GIST, gastrointestinal stromal tumor, diagnosis, biopsy, surgery, segmental resection

Les GIST sont des tumeurs mésoenchymateuses rares et leur diagnostic préopératoire peut s'avérer difficile. Certaines localisations anatomiques moins accessibles, telles que le duodénum et notamment l'angle de Treitz, ainsi que l'obtention de biopsies peu contributives sont en cause. L'abord chirurgical permet habituellement d'acquiescer un diagnostic formel et reste la pierre angulaire du traitement. Devant toute possibilité d'un GIST, même sans diagnostic histologique obtenu, la chirurgie doit être encouragée.

### Que savons-nous à ce propos ?

- Tumeurs rares
- Diagnostic pré-opératoire parfois difficile (biopsies non-contributives, accès difficile, ...)
- Chirurgie = traitement de référence
- Thérapies (néo-)adjuvantes existent (Imatinib) mais nécessitent un diagnostic

### Que nous apporte cet article ?

- La chirurgie peut être un outil diagnostique et thérapeutique
- L'abord chirurgical doit être encouragé lorsqu'un diagnostic formel n'est pas obtenu (même dans un contexte de lésion métastatique probable et résécable)

### What is already known about the topic?

- Rare tumors
- Pre-operative diagnosis may prove at times difficult (non-contributory biopsies, difficult access, etc.)
- Surgery is the reference treatment
- (Neo)adjuvant therapies like imatinib are available, but require formal diagnosis

### What does this article bring up for us?

- Surgery can be both a diagnostic and therapeutic tool
- The surgical approach should be encouraged when a formal diagnosis is not obtained, even in the likely presence of resectable metastatic lesions

## INTRODUCTION

Les GIST (*gastro-intestinal stromal tumors*) sont des tumeurs mésoenchymateuses rares représentant 1% des cancers primaires gastro-intestinaux avec une incidence de 10-20 par million d'habitants [1,2]. Elles sont plus fréquentes au niveau de l'estomac (60%), du jéjunum/iléon (20-30%), et du rectum. L'atteinte duodénale est beaucoup plus rare (3-5%) [3,4]. Le cas que nous rapportons souligne l'importance d'inclure les GIST dans le diagnostic différentiel des tumeurs du duodénum, mais surtout la difficulté d'obtenir un diagnostic préopératoire et le rôle déterminant que représente la chirurgie dans la prise en charge.

## OBSERVATION CLINIQUE

Un homme de 53 ans est adressé aux urgences par le médecin traitant pour bilan d'une lésion d'allure tumorale découverte au CT scan abdominal. Celui-ci montre une masse de 42x45 mm localisée au niveau de l'angle de Treitz (Figures 1 et 2).

Cet examen a été réalisé dans un contexte de douleurs abdominales persistantes depuis trois semaines. Ces douleurs, accentuées en post-prandial, se manifestent de façon crampiformes et prédominant dans le flanc droit. Elles sont partiellement soulagées par le paracétamol codéine et les AINS. Outre ces douleurs, le patient décrit des selles décolorées et une tendance à la constipation depuis trois jours.

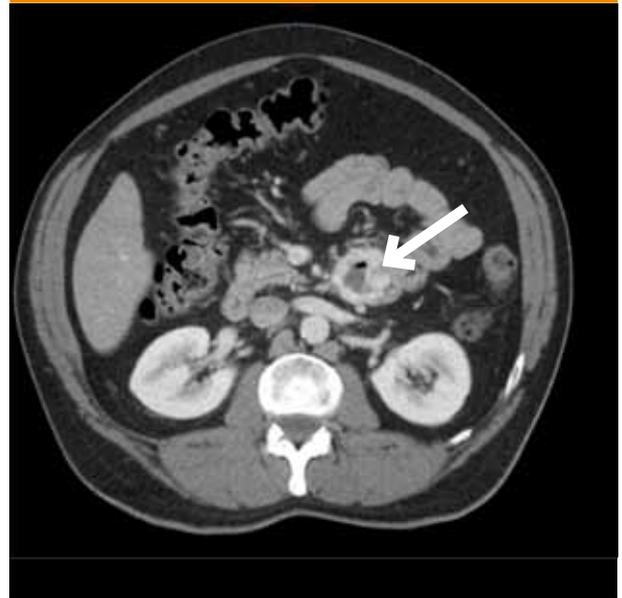
Au niveau des antécédents médico-chirurgicaux, on note une hypertension artérielle traitée par Exforge HCT, une hypercholestérolémie traitée par atorvastatine, des ulcères gastriques avec présence d'*Helicobacter Pylori*, et une appendicectomie. Sa consommation tabagique atteint 40 UPA. Quatre ans auparavant, une gastroscopie et une colonoscopie s'étaient révélées négatives.

Au niveau de ses antécédents familiaux, on note la présence d'un polype tumoral colique chez un fils âgé de 23 ans traité par colectomie partielle, d'une néoplasie anale chez la mère, d'un cancer du poumon chez le père et la sœur.

L'examen clinique à l'admission décèle une sensibilité nette à la palpation du flanc droit. Le reste de l'examen est sans particularité.

La biologie sanguine objective un léger syndrome inflammatoire (CRP à 1,38 mg/dL (normal : 0,0-0,5mg/dL)). Deux marqueurs tumoraux ont été dosés : le CEA est

**Figure 2 :** image tomодensitométrique en coupe sagittale montrant une lésion tumorale au niveau de l'angle de Treitz



augmenté à 15,9 ng/mL (normal : 0,0-5,0ng/mL), et le CA 19.9 est dans les normes.

Une oeso-gastro-duodénoscopie objective au niveau de l'angle de Treitz une muqueuse d'aspect oedématié autour d'un collet d'allure diverticulaire, avec un écoulement purulent (Figures 3 et 4). L'analyse histologique se révèle normale et la bactériologie est négative. Un bilan d'extension est donc réalisé. Le CT scan thoracique est normal. Par contre, le PET-scanner met en évidence une masse hypermétabolique au niveau de l'angle de Treitz

**Figure 1 :** image tomодensitométrique en coupe coronale montrant une lésion tumorale à parois rehaussantes, mesurant 42x45 mm au niveau de l'angle de Treitz



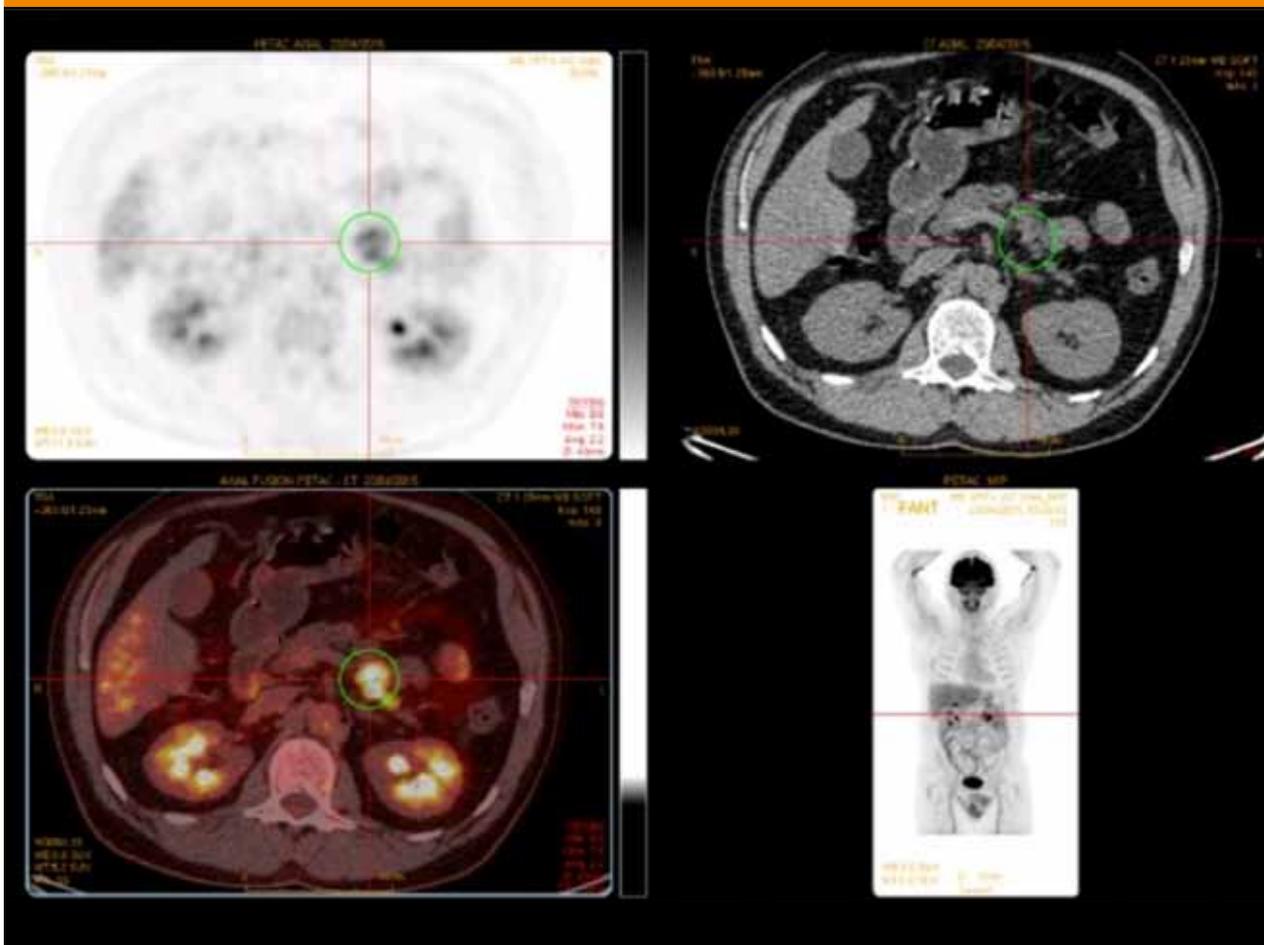
hautement suspecte d'être de nature néoplasique (Figure 5). Il existe également un nodule pulmonaire apical gauche suspect d'être de nature métastatique, mais ne présentant aucune concordance sur le CT- Scan thoracique. Afin d'orienter le diagnostic, d'autres marqueurs biologiques sont dosés, tous de valeurs normales : anticorps anti-gliadine et transglutaminase (maladie coeliaque), anticorps anti-tissulaires ASCA (Crohn), chromogranine

et NSE (tumeurs neuro-endocrines). Une seconde duodénoscopie avec biopsie est réalisée dix jours plus tard. L'analyse histologique décrit alors un ulcère duodénal aspécifique avec absence de cellules néoplasiques. Les deux biopsies étant non contributives. Les deux biopsies étant non contributives, deux diagnostics sont retenus à ce stade: une diverticulite duodénale ulcérée ou une lésion tumorale surinfectée. Après concertation multi-

**Figure 3 et 4 :** muqueuse duodénale au niveau de l'angle de Treitz, d'aspect oedématié autour d'un collet d'allure diverticulaire (figure 3), avec un phénomène d'ombilication et un écoulement purulent (figure 4, vue face au collet avec flèche pointant l'intérieur du collet)



**Figure 5 :** image du PET-Scanner montrant une masse hypermétabolique au niveau de la 4<sup>ème</sup> portion du duodénum



**Figure 6 :** Pièce de résection duodéno-jéjunale montrant une lésion nodulaire de 2,5 cm de grand axe très bien délimitée, avec une surface de coloration rougeâtre



**Figure 7 :** Ouverture de la pièce de résection duodéno-jéjunale, montrant une lésion cratériforme au même niveau que la lésion décrite à la figure 5, ombiliquée, de 2,4 cm de diamètre, associée à une deuxième lésion ombiliquée de 0,4 cm



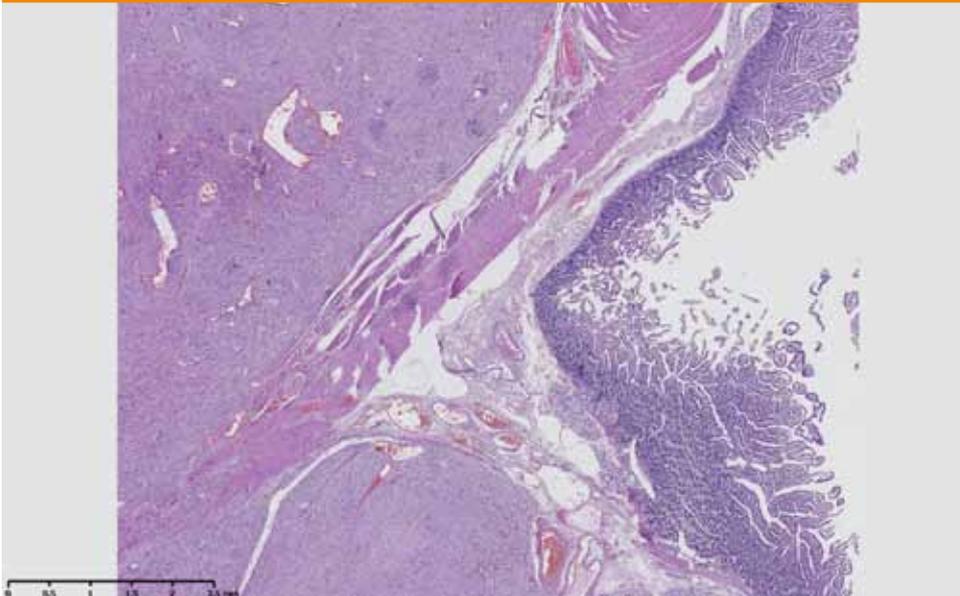
lésion suspecte au niveau du grêle, du foie et des aires ganglionnaires. Une duodéno-jéjunectomie est réalisée avec anastomose duodéno-jéjunale latéro-latérale manuelle. Au niveau macroscopique, la pièce d'exérèse montre une lésion nodulaire de 2,5 cm de grand axe avec une surface de coloration rougeâtre (Figure 6). À l'ouverture de cette pièce, il existe une lésion cratériforme, ombiliquée de 2,4 cm de diamètre (Figure 7). À la tranche de section, il s'agit d'une lésion pariétale de 4x3,5 cm, de coloration grisâtre au niveau central et rougeâtre en périphérie, qui repousse la muqueuse en provoquant des phénomènes d'ombilication (Figure 8). L'analyse histologique révèle et confirme le diagnostic de GIST de faible risque, stadifiée pT2N0(R0) (Figure 9). Comme seule complication post-opératoire, le patient développe une oxygène-dépendance sur atelectasie des deux bases pulmonaires rapidement résolue. Un CT-Scan abdominal avec opacification à la gastrografine à J+7 montre une anastomose duodéno-jéjunale perméable et continente. L'évolution post-opératoire à trois mois est excellente tant sur le plan clinique que radiologique. Le patient ne présente aucune plainte digestive particulière. L'appétit est bon avec un régime tout à fait normal et une reprise pondérale de 2 kg. Il n'y a aucune symptomatologie abdominale douloureuse et le patient a repris une activité normale y compris sur le plan professionnel. Le PET-scan de contrôle ne met en évidence aucun signe de récurrence. La formation nodulaire pulmonaire rétractile hypermétabolique apicale gauche paraît moins métabolique, ce qui plaide *a posteriori* pour une séquelle infectieuse. Il est décidé d'assurer un suivi simple par CT-scan ou PET-scan tous les neuf à douze mois. Le scanner thoraco-abdominal à 9 mois est rassurant, sans image de récurrence au niveau du site opératoire duodéno-jéjunal et sans localisation secondaire.

**Figure 8 :** Tranche de section de la pièce de résection duodéno-jéjunale, montrant une lésion pariétale de 4x3,5 cm, de coloration grisâtre au niveau central, et de coloration rougeâtre en périphérie



disciplinaire d'oncologie, il est proposé un traitement par Ciprofloxacine 500 mg 2x/j et Flagyl 500 mg 3x/j pendant 10 jours pour exclure une diverticulite. L'antibiothérapie est inefficace puisqu'aucune régression lésionnelle n'est observée sur le CT Scan abdominal de contrôle. Ce résultat thérapeutique associé à un dosage du CEA élevé confortent plutôt l'hypothèse d'une lésion tumorale expansive. Face à ce tableau sans diagnostic formel et après concertation avec le patient, une exérèse chirurgicale à visée diagnostique et thérapeutique est réalisée. L'exploration chirurgicale par laparotomie permet ainsi d'objectiver une lésion expansive au bord mésentérique de la quatrième portion du duodénum, en amont de l'angle de Treitz. Elle est hypervascularisée, d'aspect rougeâtre et de consistance indurée. Elle n'est pas associée à de l'ascite, une carcinomatose ou une autre

**Figure 9 :** Image histologique montrant une lésion stromale bien délimitée, repoussant la muqueuse et provoquant une ulcération superficielle



## DISCUSSION

Les GIST sont des tumeurs rares, et leur diagnostic est rarement aisé. Dans le cas présenté, les multiples investigations effectuées ainsi que l'essai d'une antibiothérapie n'ont mené qu'à l'hypothèse d'une lésion tumorale mais sans pouvoir poser un diagnostic formel et précis.

Une diverticulite duodénale ulcérée a été évoquée et difficile à exclure. Les diverticules duodénaux font partie du diagnostic différentiel des GIST mais sont plus fréquents, avec une incidence estimée de 5 à 10% et dont les localisations les plus habituelles sont les 2ème et 3ème segments duodénaux [5]. D'autres cas similaires au nôtre sont rapportés, comme celui de Okasha *et al.* qui ont émis l'hypothèse pré-opératoire de diverticule duodénal et de néoplasie kystique pancréatique, mais dont le diagnostic formel de GIST n'a été posé qu'après chirurgie [6]. À l'inverse, le cas présenté par Milnerowicz *et al.* a fait fortement suspecter un GIST duodénal en pré-opératoire alors que les analyses post-opératoires ont conclu à un diverticule duodénal [7]. De par leurs localisations et leurs présentations parfois similaires, il est quelquefois difficile de trancher entre ces deux types de lésions duodénales mais également de les distinguer d'autres pathologies d'origine pancréatique.

La prise en charge des GIST nécessite de toute évidence un bilan diagnostique initial avant tout temps thérapeutique.

### A) APPROCHES DIAGNOSTIQUES

L'imagerie est certes incontournable dans le bilan d'un GIST. L'examen de choix est le CT-scanner avec injection de produit de contraste qui permet de caractériser la tumeur, sa taille et son extension locorégionale [8,9]. Le PET-CT est

également un bon examen pour évaluer l'extension de la tumeur et son activité [9]. Si l'hypothèse retenue d'une lésion tumorale restait imprécise dans notre cas, il est parfois possible de suspecter (même fortement) un GIST sur base du scanner [3,8].

Pourtant, le diagnostic d'un GIST est un diagnostic histologique. Pour l'obtenir, un abord endoscopique avec biopsie est une option. Cependant, les GIST duodénaux et notamment de l'angle de Treitz concernent une zone anatomique profonde, d'accès plus délicat. Ces tumeurs peuvent se nécroser et saigner focalement, aboutissant à des phénomènes de cavitation [5]. Les images obtenues par duodénoscopie peuvent être trompeuses par les aspects divers que peuvent prendre les GIST duodénaux comme, par exemple, des phénomènes d'ombilication tels qu'observés chez notre patient.

De plus, les biopsies sont fréquemment peu contributives. Dans notre cas, aucun résultat contributif n'a été obtenu après deux biopsies consécutives. D'autres biopsies itératives auraient pu être envisagées sans pour autant assurer un diagnostic. Les biopsies par endoscopie sont souvent trop superficielles pour permettre un diagnostic histologique [8,9], les tumeurs se développant dans la partie sous-muqueuse du tube digestif [9-12]. Des aspirations à l'aiguille fine écho-guidée (FNA) donneraient plus de résultats contributifs (80-90%) mais sont en pratique plus complexes à réaliser en cas de GIST duodénaux [12,13].

Bien qu'il s'agisse d'un diagnostic histologique et que celui-ci importe particulièrement en cas de tumeur métastatique ou non résécable (ce qui nécessite une chimiothérapie néoadjuvante par Imatinib) [9], une biopsie préopératoire n'est pas toujours nécessaire. C'est le cas des tumeurs qui paraissent résécables et hautement suspectes de GIST. En effet, ces biopsies présentent un haut risque de

dissémination hémotogène et hémorragique [3,9,10].

La seconde option pour acquérir un diagnostic histologique est l'abord chirurgical. Dans notre cas, c'est bien l'indication chirurgicale qui a permis d'obtenir un diagnostic histologique et un stade tumoral. Au niveau de l'analyse immunohistochimique, les GIST sont caractérisés par une surexpression du gène KIT (95%) [10]. Ils sont positifs pour CD117(95%). Ils peuvent également exprimer CD34 (60-70%), l'actine (30-40%), la protéine S100 (5%) et la desmine (1-2%) [14]. Un autre marqueur immunohistochimique intéressant est le DOG-1 qui est exprimé par presque la totalité des GIST [9]. Le gène KIT peut être muté au niveau des exons 11, 13 et 9 [1,4].

Ainsi, s'il existe une éventualité de GIST, un abord chirurgical est sollicité, qu'une biopsie soit peu contributive ou qu'elle soit accessoire.

## B) APPROCHES THÉRAPEUTIQUES ET DIAGNOSTIC DÉFINITIF

Outre sa visée diagnostique, la chirurgie se veut dans un même temps thérapeutique. Le traitement de choix des GIST est en effet l'exérèse chirurgicale. Elle est surtout recommandée pour les GIST de taille  $\geq 2$  cm et/ou symptomatiques [9-12,15,16]. Il n'existe par contre pas de consensus sur la prise en charge des GIST de taille inférieure et découverts fortuitement [17,18]. Pour les lésions duodénales et de l'intestin grêle localisées et potentiellement résécables, le geste chirurgical consiste en une résection segmentaire avec marges saines. Les résections restreintes péri-tumorales sont à éviter vu le haut risque de récurrence loco-régionale [11,12,15,16].

Les GIST duodénaux sont traités, si possible, sans autre geste chirurgical. Les pancréatico-duodénectomies devraient être réservées aux cas particuliers (par exemple un envahissement de la papille de Vater) [19-23], et les lymphadénectomies mésentériques ne sont pas recommandées puisque ces tumeurs métastasent surtout au niveau du foie et du péritoine, mais rarement au niveau des ganglions lymphatiques [3,4].

Bien qu'une chimiothérapie néoadjuvante soit le traitement de première ligne en cas de tumeur métastatique ou non résécable, la chirurgie garde un rôle dans la prise en charge de ces lésions avancées. En effet, les thérapies systémiques contrôlent la tumeur dans plus de 80% des cas mais une réponse complète est rarement obtenue [24-26]. De plus, étant donné que le foie et le péritoine sont

les localisations métastatiques les plus fréquentes, les métastases restent potentiellement résécables jusqu'à 30 % des cas. A l'inverse, les résections même complètes après thérapie néoadjuvante ont tendance à moins récidiver si la thérapie systémique est poursuivie en post-opératoire.

La complémentarité de ces deux volets thérapeutiques (chirurgie et thérapie systémique) dans la prise en charge des GIST plus avancés signifie qu'en cas de chirurgie nécessaire au diagnostic sans thérapie néoadjuvante administrée, le traitement peut malgré tout être complété par une thérapie systémique adjuvante en post-opératoire. Donc, sans diagnostic formel obtenu, la chirurgie représente également un moyen diagnostique acceptable et envisageable même en situation possiblement métastatique.

## CONCLUSION

Les GIST duodénaux peuvent représenter un challenge diagnostique pour le praticien. Leurs modes de présentation miment dans certains cas d'autres lésions telles que les diverticules duodénaux et les biopsies sont fréquemment non-contributives. Bien qu'en pratique plus complexe à réaliser dans cette localisation, l'écho-endoscopie avec aspirations à l'aiguille fine écho-guidée joue toutefois un rôle dans le bilan.

En cas de bilan pré-opératoire insuffisant, la possibilité d'un GIST impose un diagnostic formel qui peut être obtenu par le biais d'une chirurgie à la fois diagnostique et thérapeutique. Celle-ci garde son intérêt même dans un contexte de lésion métastatique probable sans résultat histologique contributif.

La chirurgie a donc un rôle déterminant dans la prise en charge de ces tumeurs. Face à toute éventualité de GIST duodéal sans diagnostic précis, la chirurgie devrait être encouragée.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Toute lésion duodénale ou de l'angle de Treitz doit faire évoquer l'hypothèse d'un GIST. Si un diagnostic formel n'a pu être obtenu, cela même dans un contexte métastatique suspecté, il faut tant que possible recourir à la chirurgie. Celle-ci fixe le diagnostic et reste la pierre angulaire du traitement.

## RÉFÉRENCES

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
2. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30:1213.
3. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Wooldruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000, 231(1), 51.
4. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Györffy H, Burke A, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003, 27(5), 625-641.

## RÉFÉRENCES

- Favre-Rizzo J, López-Tomassetti-Fernández E, Ceballos-Esparragón J, Hernández-Hernández JR. Duodenal diverticulum perforated by foreign body. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2013 Jul; 105(6):368-9.
- Okasha HH, Amin HM, Al-Shazli M, Nabil A, Hussein H, et al. A duodenal gastrointestinal stromal tumor with a large central area of fluid and gas due to fistulization into the duodenal lumen, mimicking a large duodenal diverticulum. *Endoscopic Ultrasound* 2015 Jul-Sep; 4(3):253-6.
- Milnerowicz S, Strutyńska-Karpińska M, Nie-nartowicz E. Diverticulum mimicking duodenal stromal tumor. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2011 Jan; 83(1):51-4.
- Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charansangavej C. Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in Diagnosis and in Response Evaluation and Surveillance after Treatment with Imatinib 1. *Radiographics* 2006; 26(2), 481-495.
- Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Cancer Network* 2010; 8(Suppl 2), S-1.
- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (suppl 7), vii49-vii55.
- Fernández JÁ, Sánchez-Cánovas ME, Parrilla P. Controversies in the surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Cirugía Española (English Edition)* 2010; 88(2), 69-80.
- Cavallaro G, Polistena A, D'Ermo G, Pedullà G, De Toma G. Duodenal gastrointestinal stromal tumors: review on clinical and surgical aspects. *Int J Surg* 2012; 10(9), 463-465.
- Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, Shergill AK, Shaw RE, Jaffee IM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci* 2011; 56(6), 1757-1762.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33(5), 459-465.
- Zhong Y, Deng M, Liu B, Chen C, Li M, Xu R. Primary gastrointestinal stromal tumors: Current advances in diagnostic biomarkers, prognostic factors and management of its duodenal location. *Intractable & Rare Diseases Research* 2013; 2(1), 11.
- Liang X, Yu H, Zhu LH, Wang XF, Cai XJ. Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: Surgical management and survival results. *WJG* 2013; 19(36), 6000.
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY, ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:64.
- Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulières D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20:157.
- Tien YW, Lee CY, Huang CC, Hu RH, Lee PH. Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:109.
- Johnston FM, Kneuert PJ, Cameron JL, Sanford D, Fisher S, Turley R, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3351.
- Colombo C, Ronellenfitsch U, Yuxin Z, Rutkowski P, Miceli R, Bylina E, et al. Clinical, pathological and surgical characteristics of duodenal gastrointestinal stromal tumor and their influence on survival: a multi-center study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3361.
- Chok AY, Koh YX, Ow MY, Allen JC Jr, Goh BK. A systematic review and meta-analysis comparing pancreaticoduodenectomy versus limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:3429.
- Duffaud F, Meeus P, Bachet JB, Cassier P, Huynh TK, Boucher E, et al. Conservative surgery vs. duodenopancreatectomy in primary duodenal gastrointestinal stromal tumors (GIST): a retrospective review of 114 patients from the French sarcoma group (FSG). *Eur J Surg Oncol* 2014; 40:1369.
- Carboni F, Carlini M, Scardamaglia F, Santoro E, Boschetto A, Castelli M, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A ten-year surgical experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22:379.
- Chacón M, Roca E, Huertas E, Loria FS, Domenechini E. CASE 3. Pathologic complete remission of metastatic gastrointestinal stromal tumor after imatinibmesylate. *J Clin Oncol* 2005; 23:1580.
- Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, Lang H, Grabellus F, Antoch G, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005; 117:316.

## AFFILIATIONS

Clinique Notre-Dame de Grâce, Gosselies, Belgique.

<sup>1</sup> Département de Chirurgie générale et digestive.

<sup>2</sup> Département de Médecine interne et d'Hépatogastro-entérologie.

## CORRESPONDANCE

Dr. JÉRÉMY MARCHAL

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Chirurgie Cardio-vasculaire et Thoracique  
Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles - Belgique  
jeremy.marchal@uclouvain.be



DR. GABRIELLE  
**CREMER**  
**CONSULTING**

## MEDICAL EDITING

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

## MEDICAL TRANSLATION

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

## MEDICAL WRITING

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

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

[INFO@CREMERCONSULTING.COM](mailto:INFO@CREMERCONSULTING.COM)

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

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)

# 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](http://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](mailto: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](http://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](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

# UNI DIAMICRON® 60mg



## un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** UNI DIAMICRON 60 MG, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de 1/2 à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale :** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée :** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit 1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg :** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonuré à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques :** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières - Sujets âgés :** UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Insuffisance rénale :** Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie :** - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE \* :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en CGPD. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS \* :** **Risque d'hypoglycémie :** contre-indiqué : miconazole, déconseillé : phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hyperglycémie :** déconseillé : danazol; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). **Risque de dysglycémie :** précautions d'emploi : fluoroquinolones. **Majoration de l'effet anticoagulant :** (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE \* :** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT \* :** contre-indiqué. **FERTILITE\* - EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES\* :** De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables :** Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). • Troubles hématologiques et du système lymphatique ; ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés : cas d'érythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytémie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTÉS :** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE\* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES\* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS\* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 03/2016 \*Pour une information complète se référer au RCP.

**NEW**

**LIPERTANCE<sup>®</sup>**

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

**NEW**

**BIPRESSIL<sup>®</sup>**

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

**TRIPLIXAM<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

**COVERAM<sup>®</sup>**

perindopril arginine / amlodipine

**COVERSYL PLUS<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide

**Preterax<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide

**COVERSYL<sup>®</sup>**

perindopril arginine

