

DECEMBRE 2017

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



**Louvain
médical**

Ventricule droit et insuffisance cardiaque

**Témoins de Jéhovah et interventions
chirurgicales**

Peau'se dermatologique

Cas cliniques

NOUVEAU

SPIOLTO® RESPIMAT®

SPIOLTO®	Prix public
30 doses	55.28€
90 doses	147.24€

La puissance de:
SPIRIVA® RESPIMAT®
(tiotropium) que vous connaissez

Renforcée par:
Olodaterol

Une avancée dans la prise en charge de la BPCO construite sur une base solide

SPIOLTO® RESPIMAT® Une nouvelle expérience qui commence



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiolto Respimat 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/inhalation, solution à inhaler **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La dose délivrée est de 2,5 microgrammes de tiotropium (sous forme de bromure monohydraté) et 2,5 microgrammes d'olodaterol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée. La dose délivrée est la quantité disponible pour le patient après le passage à travers l'embout buccal. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler limpide et incolore. Indications thérapeutiques Spiolto Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Posologie et mode d'administration **Posologie** Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat. Une dose médicamenteuse correspond à 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat. **Adultes** La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodaterol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la posologie recommandée. **Sujets âgés** Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance hépatique et insuffisance rénale** Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodaterol qui est métabolisé majoritairement par la foie. **Insuffisance hépatique** En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Les concentrations plasmatiques de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale ; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), Spiolto Respimat ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. Spiolto Respimat contient de l'olodaterol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiolto Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans). **Mode d'administration** Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur. **Mode d'emploi** voir le «Résumé des Caractéristiques du Produit». **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Antécédent d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés**, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Un grand nombre des effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés β_2 -adrénergiques de l'olodaterol, les substances de Spiolto Respimat. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodaterol 5 microgrammes (1 302 patients), regroupés à partir de 5 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlés contre comparateur actif ou placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines. Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec Spiolto Respimat sont présentés ci-dessous par classe de système organe. Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus. La fréquence est définie selon la classification conventionnelle: **Très fréquent** ($\geq 1/10$); **fréquent** ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); **peu fréquent** ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); **rare** ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$); **très rare** ($< 1/10000$); **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes / Effet indésirable / Fréquence - Infections et infestations:** Rhinopharyngite: Rare / **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Déshydratation: Fréquence indéterminée / **Affections du système nerveux:** Sensations de vertige: Peu fréquent - Insomnie: Peu fréquent - Céphalées: Peu fréquent / **Affections oculaires:** Vision trouble: Rare - Glaucome: Fréquence indéterminée - Augmentation de la pression intraoculaire: Fréquence indéterminée / **Affections cardiaques:** Fibrillation auriculaire: Peu fréquent - Palpitations: Peu fréquent - Tachycardie: Peu fréquent - Tachycardie supraventriculaire: Rare / **Affections vasculaires:** Hypertension: Peu fréquent / **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Toux: Peu fréquent - Dysphonie: Rare - Epistaxis: Rare - Laryngite: Rare - Pharyngite: Rare - Bronchospasme: Fréquence indéterminée - Sinusite: Fréquence indéterminée / **Affections gastro-intestinales:** Sécheresse buccale: Fréquent - Constipation: Peu fréquent - Gingivite: Rare - Nausées: Rare - Candidose oropharyngée: Rare - Occlusion intestinale iléus paralytique: Fréquence indéterminée - Caries dentaires: Fréquence indéterminée - Dysphagie: Fréquence indéterminée - Reflux gastro-œsophagien: Fréquence indéterminée - Glossite: Fréquence indéterminée - Stomatite: Fréquence indéterminée / **Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Affections du système immunitaire:** Angio-œdème (œdème de Quincke): Rare - Urticaire: Rare - Hypersensibilité: Rare - Prurit: Rare - Réaction anaphylactique: Fréquence indéterminée - Eruption cutanée: Fréquence indéterminée - Sécheresse cutanée: Fréquence indéterminée - Infection cutanée/ulcération cutanée: Fréquence indéterminée / **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Douleurs dorsales: Rare - Arthralgie: Rare - Gonflement articulaire: Fréquence indéterminée / **Affections du rein et des voies urinaires:** Rétention urinaire: Rare - Dysurie: Rare - Infection urinaire: Fréquence indéterminée ¹ Effet indésirable rapporté avec Spiolto Respimat mais pas avec les substances prises séparément. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques et β_2 -adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodaterol. **Profil d'effets indésirables des anticholinergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,7% des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7% et 1% des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodaterol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 1029 (0,1%) traités par Spiolto Respimat. Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Profil d'effets indésirables des agonistes β_2 -adrénergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, les effets indésirables liés aux effets β_2 -adrénergiques les plus fréquemment observés étaient les palpitations, une tachycardie et une hypertension. Olodaterol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β_2 -adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β_2 -adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypertension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **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: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance Site internet: www.afmps.be E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Pharmacie et des Médicaments Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE475093 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 03/2016 Représentant local Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiriva Respimat 2,5 microgrammes, solution à inhaler **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** La quantité de tiotropium délivrée par bouffée est de 2,5 microgrammes (deux bouffées correspondant à une dose médicamenteuse) et est équivalente à 3,124 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté. La dose délivrée est celle disponible pour le patient après passage à travers de l'embout buccal du dispositif. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler limpide et incolore. Indications thérapeutiques BPCO Le tiotropium est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Asthme** Spiriva Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) (≥ 800 μ g de budésonide/jour ou équivalent) et de bêta-2-agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères. **Posologie et mode d'administration** **Posologie** Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation Respimat. Deux bouffées délivrées par l'inhalateur Respimat constituent une dose médicamenteuse. La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium administrée à l'aide de l'inhalateur Respimat, soit deux bouffées une fois par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la dose recommandée. Dans le traitement de l'asthme, le bénéfice complet n'apparaîtra qu'après l'administration de plusieurs doses du médicament. **Populations particulières** **Sujets âgés:** le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance rénale:** en cas d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** en cas d'insuffisance hépatique, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. **Population pédiatrique** BPCO Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. **Mucoviscidose** La sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat n'ont pas été établies. **Asthme** L'efficacité et la sécurité de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. **Mode d'administration** Pour garantir une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient. Instructions destinées aux patients pour l'utilisation et la manipulation: voir le «Résumé des Caractéristiques du Produit». **Contre-indications** Spiriva Respimat est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Un grand nombre des effets indésirables cités peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans le groupe traité par le tiotropium (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), regroupés à partir des données de 7 études cliniques dans la BPCO (3282 patients) et 6 études cliniques dans l'asthme (1256 patients), contrôlées contre placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre 4 semaines et 1 an. La fréquence est définie selon les modalités conventionnelles: **Très fréquent** ($\geq 1/10$), **fréquent** ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), **peu fréquent** ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), **rare** ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), **très rare** ($< 1/10000$), **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes / Terme MedDRA recommandé / Fréquence dans la BPCO / Fréquence dans l'asthme:** **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** **Déshydratation:** Fréquence indéterminée / **Affections du système nerveux:** **Étourdissements:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Insomnies:** Peu fréquent - **Affections oculaires:** **Glaucome:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Vision trouble:** Rare / **Fréquence indéterminée** / **Affections cardiaques:** **Fibrillation auriculaire:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Palpitations:** Rare / **Peu fréquent** - **Tachycardie supraventriculaire:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Tachycardie:** Rare / **Fréquence indéterminée** / **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** **Toux:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Pharyngite:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Dysphonie:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Epistaxis:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Bronchospasme:** Rare / **Peu fréquent** - **Laryngite:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Sinusite:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** - **Affections gastro-intestinales:** **Sécheresse buccale:** Fréquent / **Fréquent** - **Constipation:** Peu fréquent / **Rare** - **Candidose oropharyngée:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Dysphagie:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Reflux gastro-œsophagien:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Caries dentaires:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Gingivite:** Rare / **Rare** - **Glossite:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Stomatite:** Fréquence indéterminée / **Rare** - **Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique et rétention urinaire:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** - **Nausées:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** - **Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire:** **Eruption cutanée:** Peu fréquent / **Rare** - **Prurit:** Peu fréquent / **Rare** - **Œdème de Quincke:** Rare / **Rare** - **Urticaire:** Rare / **Rare** - **Infection cutanée/ulcération cutanée:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Peau sèche:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Hypersensibilité (y compris réactions immédiates):** Fréquence indéterminée / **Rare** - **Réaction anaphylactique:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** / **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif:** **Gonflement articulaire:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** / **Affections du rein et des voies urinaires:** **Rétention urinaire:** Peu fréquent / **Fréquence indéterminée** - **Dysurie:** Peu fréquent / **Fréquence indéterminée** - **Infection du tractus urinaire:** Rare / **Fréquence indéterminée** **Description d'effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés menés dans la BPCO, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les effets indésirables de type anticholinergique tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 2,9% des patients. Dans l'asthme la fréquence de la sécheresse buccale a été de 1,2%. Dans 7 essais cliniques menés dans la BPCO, la sécheresse buccale a été à l'origine de 3 arrêts de traitement parmi les 3282 patients traités par le tiotropium (soit 0,1% des patients traités). Aucune interruption du traitement due à une sécheresse buccale n'a été rapportée dans les 6 essais cliniques menés dans l'asthme (1256 patients). Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent: glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **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: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance / Site internet: <http://www.afmps.be> / E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments / Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE316495 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 03/2016 Représentant local Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles



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^{er} et 2^e année

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



SOMMAIRE

DÉCEMBRE 2017

CARDIOLOGIE

Le ventricule droit dans l'insuffisance cardiaque

Marie-Bénédicte Benats, Anne-Catherine Pouleur, Agnès Pasquet 557

ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION

Prise en charge des Témoins de Jéhovah lors des interventions chirurgicales à haut risque hémorragique

Virginie Faucon, Mona Momeni, Patrice Forget 562

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Hier, aujourd'hui, demain : une dermatologie de pointe en héritage

Stéphanie Olivier, Diane Declaye, Jean-Marie Lachapelle, Marie Baeck,
Dominique Tennstedt 574

Dermatologie, 50 ans de passion: « à la retraite on réalise l'océan de ses méconnaissances »

Jean-Marie Lachapelle 575

Trucs et astuces : pourquoi ne pas les oublier

Équipe de Dermatologie UCL 577

ENDOCRINOLOGIE

Cas cliniques

Une tumeur hypophysaire corticotrope silencieuse révélée par une galactorrhée

Caroline Fobe, Etienne Marbaix, Thierry Gustin, Etienne Delgrange 581

SOMMAIRE

DÉCEMBRE 2017

MALADIES INFECTIEUSES

Cas cliniques

Listeria monocytogenes : une cause rare de péritonite bactérienne spontanée dans un contexte d'ascite carcinomateuse

Melina Terrana, Laurence Faugeras, Anne-Caroline Courtois, Lionel D'Hondt 587

Cas cliniques

Une ascite pneumologique chez un contrôleur de trains

Ha Mo Linh Lê, Patrick Gohy, Aude Schillaci, Didier Deltour, Andoni Laka, Patricia Schatt, Philippe Machiels 591

HOMMAGE AUX PROFESSEURS ÉMÉRITES EN 2017

596

BIPRESSIL®

Bisoprolol fumarate | Perindopril arginine

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



**Bisoprolol
+
Perindopril**

3 indications

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



DENOMINATION DU MEDICAMENT : Bipressil 5 mg/5 mg comprimés pelliculés, Bipressil 5 mg/10 mg comprimés pelliculés, Bipressil 10 mg/5 mg comprimés pelliculés, Bipressil 10 mg/10 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Bipressil 5 mg/5 mg : Un comprimé pelliculé contient 5 mg de fumarate de bisoprolol (correspondant à 4,24 mg bisoprolol) et 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,395 mg perindopril). **Bipressil 5 mg/10 mg :** Un comprimé pelliculé contient 5 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 4,24 mg bisoprolol) et 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,790 mg perindopril). **Bipressil 10 mg/5 mg :** Un comprimé pelliculé contient 10 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 8,49 mg bisoprolol) et 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,395 mg perindopril). **Bipressil 10 mg/10 mg :** Un comprimé pelliculé contient 10 mg de bisoprolol fumarate (correspondant à 8,49 mg bisoprolol) et 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,790 mg perindopril). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE : Bipressil 5 mg/5 mg :** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicoche, sécable, beige rosé, de forme oblongue, de 8,3 mm de long et 4,5 mm de large, gravé «S» sur une face et «5/5» sur l'autre face. Le comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg est sécable et peut être divisé en parts égales. **Bipressil 5 mg/10 mg :** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicoche, sécable, beige rosé, de forme oblongue, de 9,8 mm de long et 5,4 mm de large, gravé «S» sur une face et «5/10» sur l'autre face. Le comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg est sécable et peut être divisé en parts égales. **Bipressil 10 mg/5 mg :** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicoche, beige rosé, de forme ronde, de 7,0 mm de diamètre et 12,7 mm de rayon de courbure, gravé «S» sur une face et «10/5» sur l'autre face. **Bipressil 10 mg/10 mg :** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé bicoche, beige rosé, de forme oblongue, de 10 mm de long et 5,7 mm de large, gravé «S» sur une face et «10/10» sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Bipressil 5 mg/5 mg :** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 5 mg/10 mg :** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 10 mg/5 mg :** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **Bipressil 10 mg/10 mg :** Bipressil est indiqué en substitution dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation) chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Posologie :** La posologie usuelle est de un comprimé une fois par jour. Les patients doivent être contrôlés avec bisoprolol et perindopril pris simultanément aux mêmes posologies pendant au moins 4 semaines. L'association fixe n'est pas adaptée pour le traitement initial. Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et perindopril 2,5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg une fois par jour. Pour les patients contrôlés par bisoprolol 2,5 mg et perindopril 5 mg : la posologie est de ½ comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg une fois par jour. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation posologique doit être effectuée avec chaque mono-composant pris séparément. **Populations particulières : Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP) :** Bipressil 5 mg/5 mg En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 5 mg/5 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué : CICR ≥ 60, 1 comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg ; 30 < CICR < 60, 1/2 comprimé de Bipressil 5 mg/5 mg ; CICR < 30, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 5 mg/10 mg En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 5 mg/10 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué : CICR ≥ 60, 1/2 comprimé de Bipressil 5 mg/10 mg ; CICR < 60, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 10 mg/5 mg :** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 10 mg/5 mg doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (mL/min) comme indiqué : CICR ≥ 60, 1 comprimé de Bipressil 10 mg/5 mg ; CICR < 60, non approprié. L'adaptation posologique avec chaque mono-composant est recommandée. **Bipressil 10 mg/10 mg :** En cas d'insuffisance rénale, la dose recommandée de Bipressil 10 mg/10 mg n'est pas indiquée chez les patients avec insuffisance rénale. Chez ces patients, une titration individuelle avec les mono-composants est recommandée. **Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 et 5.2 du RCP) :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Sujets âgés :** Bipressil doit être administré selon la fonction rénale. **Population pédiatrique :** La sécurité d'emploi et l'efficacité du Bipressil n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration :** Il est recommandé de prendre Bipressil en une prise quotidienne le matin avant le repas. **CONTRE-INDICATIONS : -** Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients listés en rubrique 6.1 du RCP ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) - Insuffisance cardiaque aigüe ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope par voie intraveineuse - Choc cardiogénique - Bloc auriculo-ventriculaire des 2ème et 3ème degrés (sans pacemaker) - Maladie du sinus - Bloc sino-auriculaire - Bradycardie symptomatique - Hypotension symptomatique - Asthme sévère, ou broncho-pneumopathie chronique obstructive sévère - Troubles artériels périphériques occlusifs ou syndrome de Raynaud dans leurs formes sévères - Phéochromocytome non traité (voir rubrique 4.4 du RCP) - Acidose métabolique - Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un IEC - Angio-œdème héréditaire ou idiopathique - 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6 du RCP) - L'association de Bipressil à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Hypotension :** L'initiation du traitement devrait être réalisée sous stricte surveillance médicale chez les patients ayant une déplétion volumique, une hypertension sévère, une insuffisance cardiaque symptomatique, ou sans insuffisance rénale associée, une ischémie cardiaque ou une maladie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra être généralement poursuivi une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Hypersensibilité/ Angio-œdème/ Angio-œdème intestinal :** Bipressil doit être arrêté immédiatement. Une surveillance appropriée doit être instaurée et poursuivie jusqu'à disparition complète des symptômes. Le traitement par bêta-bloquant doit être poursuivi. L'angio-œdème associé à un œdème lariné peut être fatal. Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-œdème. **Insuffisance hépatique :** Les IEC ont été rarement associés à un syndrome commençant par une jaunisse cholestatique et pouvant conduire à une hépatite nécroscante fulminante et (parfois) à la mort : le traitement devrait être interrompu si les patients développent une jaunisse ou présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques. **Particularités ethniques :** Le perindopril peut être moins efficace et provoquer un plus grand taux d'angio-œdème chez les patients noirs. **Toux non productive. Hyperkaliémie :** Un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué en cas d'insuffisance rénale, de dégradation de la fonction rénale, âge (> 70 ans), de diabète sucré, de déshydratation, de décompensation cardiaque aigüe, d'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres traitements augmentant la kaliémie. **Combinaison avec lithium, médicaments épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sels contenant du potassium, antagonistes calciques, anti-arythmiques de classe I et anti-hypertenseurs d'action centrale :** Non recommandé. **Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :** L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aigüe). Le double blocage du SRAA n'est pas recommandé. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. **Arrêt du traitement :** Un arrêt brutal du traitement doit être évité. La posologie doit être diminuée progressivement, à l'aide de chaque mono-composant, idéalement sur une période de deux semaines. **Bradycardie :** Si la fréquence cardiaque au repos chute en dessous de 50-55 battements par minute et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, une diminution de la posologie doit être effectuée en utilisant les mono-composants tout en s'assurant qu'une dose optimale de bisoprolol est maintenue. **Patients avec un bloc auriculoventriculaire du premier degré, sténose des valves aortique et mitrale, cardiomyopathie hypertrophique, diabètes, jeûne strict :** A utiliser avec précaution. **Angor de Prinzmetal :** Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises. **Insuffisance rénale :** La posologie journalière doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine. Un contrôle périodique du potassium et de la créatinine fait partie des examens de routine chez ces patients. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère sur rein unique. Il existe un risque augmenté d'hypertension sévère et d'insuffisance rénale si une hypertension rénovasculaire est aigüe présente. **Transplantation rénale récente, traitement de l'insuffisance cardiaque pour les patients présentant les pathologies et états suivants : diabète insulino-dépendant (type I), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, cardiomyopathie restrictive, cardiopathie congénitale, pathologie valvulaire organique ayant un retentissement significatif au plan hémodynamique, infarctus du myocarde de moins de 3 mois :** Aucune donnée n'est actuellement disponible. **Réactions anaphylactiques :** Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité ; pendant une aphasée des LDL avec adsorption sur du sulfate de dextran, des réactions anaphylactiques menaçant la vie du patient ont été rarement rapportées et ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphasée ; durant un traitement de désensibilisation ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement l'IEC lors de la désensibilisation, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement. **Neutropénie/ Agranulocytose/ Thrombocytopénie/ Anémie :** Une extrême précaution est de rigueur chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide. Un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Bronchospasme (asthme, maladies obstructives des voies aériennes) :** Un traitement broncho-dilatateur peut être administré de manière concomitante. **Anesthésie :** Si l'arrêt du traitement par bêta-bloquant paraît nécessaire avant l'intervention, il devra être progressif et terminé environ 48 heures avant l'anesthésie. Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. **Psoriasis :** Evaluation minutieuse des bénéfices et des risques. **Phéochromocytome :** Le bisoprolol doit toujours être administré en association avec un médicament alpha-bloquant. **Thyrotoxicose :** Les symptômes peuvent être masqués. **Grossesse :** Le traitement doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté. **INTERACTIONS : Associations contre-indiquées :** L'aliskiren est contre-indiqué chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. **Associations déconseillées :** Anti-hypertenseurs d'action centrale comme la clonidine et d'autres médicaments (par exemple methyldopa, moxonidine, rimétidine), Anti-arythmiques de classe I (par exemple quinidine, disopyramide, lidocaïne, phénytoïne, flecainide, propafenone), Antagonistes calciques de type vérapamil ou dans une moindre mesure, de type diltiazem, Aliskiren, Traitement associant un IEC avec un ARA II, Estramustine, Diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamterène, amiloride...), Potassium (sels), Lithium. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :** Antidiabétiques (insuline et hypoglycémiants oraux), Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (y compris l'aspirine ≥ 3 g/jour), Anti-hypertenseurs et vasodilatateurs, Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques, Sympathomimétiques, Antagonistes calciques de type dihydropyridine, comme la felodipine et l'amlodipine, Anti-arythmiques de classe III (par exemple amiodarone), Médicaments parasympathomimétiques, Bêta-bloquants d'usage local (par exemple, collyre pour le traitement des glaucomes), Digitaliques, Baclofène, Diurétiques non-épargneurs de potassium, Diurétiques épargneurs de potassium (éplérénone, spironolactone), Racecadotril, inhibiteurs mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus). **Associations à prendre en compte :** Méfloquine, Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (sauf les IMAO-B), Glipitines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), Or. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Déconseillé durant le 1er trimestre de la grossesse et durant l'allaitement et contre-indiqué durant les 2ème et 3ème trimestres de la grossesse. **EFFETS SUR L'APPATITE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** Des réactions en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. **EFFETS INDESIRABLES : Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquents du bisoprolol sont : céphalées, étourdissements, aggravation de l'insuffisance cardiaque, hypotension, sensation de froid dans les extrémités, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, asthénie et fatigue. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et observés avec le perindopril sont : céphalées, étourdissement, parésie, troubles visuels, acouphènes, hypotension, toux, dyspnée, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dysgueusie, dyspepsie, rash, prurit, crampes musculaires et asthénie. **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été observés lors des essais cliniques et/ou de l'utilisation post-AMM du bisoprolol et du perindopril pris séparément et sont classés selon la classification MedDRA par système-organe et en fonction de leur fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000) ; très rare (< 1/10.000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Rhinite : Bisoprolol Rare-Perindopril Très rare Affections hématologiques et du système lymphatique : Eosinophilie : Perindopril Peu fréquent Agranulocytose (voir rubrique 4.4 du RCP) : Perindopril Très rare Pancytopénie : Perindopril Très rare Leucopénie : Perindopril Très rare Neutropénie (voir rubrique 4.4 du RCP) : Perindopril Très rare Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4 du RCP) : Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6PDH : Perindopril Très rare Affections du métabolisme et de la nutrition : Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP) : Perindopril Peu fréquent Hyperkaliémie, réversible à l'arrêt du traitement : Perindopril Peu fréquent Hyponatrémie : Perindopril Peu fréquent Affections psychiatriques : Troubles de l'humeur : Perindopril Peu fréquent (Troubles du sommeil : Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Peu fréquent Dépression : Bisoprolol Peu fréquent Cauchemars, hallucinations : Bisoprolol Rare Confusion : Perindopril Très rare Affections du système nerveux : Céphalées***, Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Etourdissements*** : Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Vertiges : Perindopril Fréquent Dysgueusie : Perindopril Fréquent Paresthésie : Perindopril Fréquent Somnolence : Perindopril Peu fréquent*** Syncope : Bisoprolol Rare-Perindopril Peu fréquent Affections oculaires : Déficience visuelle : Perindopril Fréquent Sécheresse lacrymale (à prendre en compte si le patient porte des lentilles) : Bisoprolol Rare Conjunctivite : Bisoprolol Très rare Affections de l'oreille et du labyrinthe : Acouphènes : Perindopril Fréquent Troubles de l'audition : Bisoprolol Rare Affections cardiaques : Palpitations : Perindopril Peu fréquent Tachycardie : Perindopril Peu fréquent Bradycardie : Bisoprolol Très fréquent Aggravation de l'insuffisance cardiaque : Bisoprolol Fréquent Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire : Bisoprolol Peu fréquent Arythmie : Perindopril Très rare Angine de poitrine : Perindopril Très rare Infarctus du myocarde, possiblement secondaire à une forte hypotension chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4 du RCP) : Perindopril Très rare Affections vasculaires : Hypotension et effets liés à une hypotension : Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Sensation de froid ou d'engourdissement dans les extrémités : Bisoprolol Fréquent Hypotension orthostatique : Bisoprolol Peu fréquent Vasculature : Perindopril Peu fréquent Accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4 du RCP) : Perindopril Très rare Affections respiratoires, thoraciques et médianales : Toux : Perindopril Fréquent Dyspnée : Perindopril Fréquent Bronchospasme : Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Peu fréquent Pneumonie à éosinophiles : Perindopril Très rare Affections gastro-intestinales : Douleurs abdominales : Bisoprolol Fréquent Perindopril Fréquent Constipation : Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Diarrhée : Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Nausée : Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Vomissement : Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Dyspepsie : Perindopril Fréquent Sécheresse buccale : Perindopril Peu fréquent Pancréatite : Perindopril Très rare Affections hépatobiliaires : Hépatite cytotyrique ou cholestatique (voir rubrique 4.4 du RCP) : Bisoprolol Rare-Perindopril Très rare Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rash : Perindopril Fréquent Prurit : Perindopril Fréquent Angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4 du RCP) : Perindopril Peu fréquent Urticaire : Perindopril Peu fréquent Réactions de photosensibilité : Perindopril Peu fréquent Pemphigose : Perindopril Peu fréquent Hyperhidrose : Perindopril Peu fréquent Réactions d'hypersensibilité (démangeaisons, flush, rash) : Bisoprolol Rare Aggravation d'un psoriasis : Perindopil Rare*** Erythème multiforme : Perindopil Très rare Alopecie : Bisoprolol Très rare Les bêta-bloquants peuvent provoquer ou aggraver un psoriasis ou induire un rash psoriasisiforme : Bisoprolol Très rare Affections musculo-squelettiques et systémiques : Crampes musculaires : Bisoprolol Peu fréquent-Perindopril Fréquent Faiblesse musculaire : Bisoprolol Peu fréquent Arthralgie : Perindopil Peu fréquent Myalgie : Perindopil Peu fréquent Affections du rein et des voies urinaires : Insuffisance rénale : Perindopil Peu fréquent Insuffisance rénale aigüe : Perindopil Très rare Affections des organes de reproduction et du sein : Troubles de l'érection : Perindopil Peu fréquent Impuissance Bisoprolol Rare Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie : Bisoprolol Fréquent-Perindopril Fréquent Fatigue : Bisoprolol Fréquent Douleur thoracique : Perindopil Peu fréquent Malaise : Perindopil Peu fréquent*** (Edème périphérique : Perindopil Peu fréquent*** Fièvre : Perindopil Peu fréquent*** Investigations : Augmentation de l'urée sanguine : Perindopil Peu fréquent Augmentation de la créatinine sanguine : Perindopil Peu fréquent Elévation des enzymes hépatiques : Bisoprolol Rare-Perindopil Rare Elévation de la bilirubémie : Perindopil Rare Elévation des triglycérides : Bisoprolol Rare Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (voir rubrique 4.4 du RCP) : Perindopil Très rare Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention : Chute : Perindopil Peu fréquent*** Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). *** Ces symptômes apparaissent plus particulièrement en début de traitement. Ils sont généralement légers et disparaissent souvent en 1 à 2 semaines. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversed@afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **SURDOSAGE. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :** Le bisoprolol est un bêta-bloquant ayant une forte affinité pour les récepteurs β-1 adrénergiques, sans activité sympathomimétique intrinsèque, ni effet stabilisant de membrane. Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). **PRESENTATION :** Piluliers en polypropylène (PP) de 30 comprimés pelliculés ou piluliers en polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 comprimés pelliculés de Bipressil 5 mg/5 mg, Bipressil 5 mg/10 mg, Bipressil 10 mg/5 mg, Bipressil 10 mg/10 mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Servier Benelux S.A., Boulevard International 57, B-1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bipressil 5 mg/5 mg (pilulier en PP) : BE488551, Bipressil 5 mg/5 mg (pilulier en PEHD) : BE488560 ; Bipressil 5 mg/10 mg (pilulier en PP) : BE488577, Bipressil 5 mg/10 mg (pilulier en PEHD) : BE488586 ; Bipressil 10 mg/5 mg (pilulier en PP) : BE488595, Bipressil 10 mg/5 mg (pilulier en PEHD) : BE488604 ; Bipressil 10 mg/10 mg (pilulier en PP) : BE488613, Bipressil 10 mg/10 mg (pilulier en PEHD) : BE488622. **CONDITION DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 03/2017.**

Prix applicables depuis le 1/04/2017

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

* Pour une information complète, se référer au RCP. BF CY NA 03 17 - Date d'approbation du RCP abrégé : 27/06/2017.



LE VENTRICULE DROIT DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Marie-Bénédicte Benats, Anne-Catherine Pouleur, Agnès Pasquet

Louvain Med 2017; 136 (10): 557-561

La dysfonction ventriculaire droite est un facteur prédictif significatif de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques. La mesure de la fonction ventriculaire droite est difficile en échographie cardiaque au vu de la géométrie complexe de ce dernier ne permettant pas une bonne modélisation géométrique. La RMN cardiaque reste actuellement le gold standard pour la mesure des volumes et de la fonction ventriculaire droite. Un traitement standardisé n'existe pas, sauf en cas d'hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1. Des recherches futures sont nécessaires pour déterminer un traitement spécifique permettant d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients insuffisants cardiaques souffrant de dysfonction ventriculaire droite.

PRISE EN CHARGE DES TÉMOINS DE JÉHOVAH LORS DES INTERVENTIONS CHIRURGICALES À HAUT RISQUE HÉMORRAGIQUE

Virginie Faucon, Mona Momeni, Patrice Forget

Louvain Med 2017; 136 (10): 562-573

Les Témoins de Jéhovah refusent la transfusion de produits sanguins labiles. Lorsqu'une procédure chirurgicale à risque de saignement est nécessaire, il faut mettre en place précocement des stratégies d'épargne sanguine. Il s'agit d'un travail d'équipe regroupant le médecin anesthésiste-réanimateur, le médecin intensiviste, le chirurgien et le médecin généraliste. Ces stratégies médicamenteuses et non-médicamenteuses doivent être mises en place en période préopératoire et poursuivies tout au long de la prise en charge médico-chirurgicale. Cette prise en charge doit respecter un cadre légal bien défini. Cet article propose des orientations de prise en charge afin d'aider les équipes médicales.



HIER, AUJOURD'HUI, DEMAIN : UNE DERMATOLOGIE DE POINTE EN HÉRITAGE

Stéphanie Olivier, Diane Declaye, Jean-Marie Lachapelle, Marie Baeck, Dominique Tennstedt

Louvain Med 2017; 136 (10): 574-580

La réunion PEAU'se Dermatologique du 21 mars 2016 a été consacrée aux connaissances dermatologiques du passé, du présent et du futur, ou comment la dermatologie du passé a façonné la dermatologie d'aujourd'hui et de demain. Le Professeur émérite Jean-Marie Lachapelle a fait part de son expérience concernant des pathologies sujettes à controverse comme la dermatite granulomateuse interstitielle, l'eczéma nummulaire, ainsi que la dermatite à Paederus. L'équipe de dermatologie des cliniques universitaires Saint-Luc a exposé une série de « trucs et astuces » à ne pas oublier dans la pratique quotidienne en dermatologie.

UNE TUMEUR HYPOPHYSAIRE CORTICOTROPE SILENCIEUSE RÉVÉLÉE PAR UNE GALACTORRHÉE

Caroline Fobe, Etienne Marbaix, Thierry Gustin, Etienne Delgrange

Louvain Med 2017; 136 (10): 581-586

Une galactorrhée associée à une masse sellaire offre un large diagnostic différentiel. Nous présentons l'histoire d'une patiente avec un diagnostic iconographique de macroadénome hypophysaire invasif, associé à une galactorrhée et à une légère hyperprolactinémie. La dissociation entre la grande taille de la tumeur et la faible hyperprolactinémie, la normalisation rapide du taux de prolactine sous cabergoline sans réduction du volume tumoral, poussent à mener la réflexion plus loin que le diagnostic de prolactinome. Malgré l'absence de signe clinique caractéristique d'hypercorticisme, une cortisolurie et un test de freinage normaux, le diagnostic de tumeur corticotrope « silencieuse » est suspecté en préopératoire sur base de taux légèrement élevés d'ACTH contrastant avec des cortisolémies normales.

LISTERIA MONOCYTOGENES : UNE CAUSE RARE DE PÉRITONITE BACTÉRIENNE SPONTANÉE DANS UN CONTEXTE D'ASCITE CARCINOMATEUSE

Melina Terrana, Laurence Faugeras, Anne-Caroline Courtois, Lionel D'Hondt

Louvain Med 2017; 136 (10): 587-590

Les péritonites bactériennes spontanées affectent environ 30 % des patients cirrhotiques hospitalisés (1). Des cas similaires ont également été rapportés chez des patients souffrant d'une ascite carcinomateuse ou bénéficiant d'une dialyse péritonéale (2). Les pathogènes les plus incriminés sont *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococci* spp, et *Enterobacteriaceae* spp (3). Dans une minorité de cas (<5%), nous retrouvons le *Candida*, les bactéries anaérobies et le *Listeria* (3). Seulement 108 cas de péritonites à *Listeria* ont été rapportés dans la littérature depuis 1977 (4). L'importance de l'identification est que, dans la plupart des cas, il existe une résistance au Cefotaxime (5), antibiotique de choix dans les péritonites bactériennes spontanées.

UNE ASCITE PNEUMOLOGIQUE CHEZ UN CONTRÔLEUR DE TRAINS

Ha Mo Linh Lê, Patrick Gohy, Aude Schillaci, Didier Deltour, Andoni Laka, Patricia Schatt, Philippe Machiels

Louvain Med 2017; 136 (10): 591-595

Le diagnostic de la tuberculose péritonéale, dont l'incidence est encore rare en Belgique, est difficile étant donné l'apparition subaiguë, le caractère aspécifique des symptômes qui miment d'autres pathologies intra-abdominales et le manque d'outils diagnostiques. En effet, l'examen direct et la recherche par PCR ne sont que peu sensibles, et la culture ne se positive qu'après plusieurs mois. Le dosage de l'adénosine déaminase aide au diagnostic, mais le gold standard est la coelioscopie exploratrice, permettant de visualiser les lésions et de réaliser des biopsies ainsi qu'une culture sur le liquide d'ascite. Le traitement consiste en une quadrithérapie classique durant six mois.

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 - LIXIANA 15 MG - LIXIANA 30 MG - LIXIANA 60 MG, COMPRIMÉS PELLICULES - COMPOSITION : Lixiana 15 mg : chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 30 mg : chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 60 mg : chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate) - FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. POPULATION : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP : Prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETE) : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque thrombotiques (par exemple thrombose récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque de saignement ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETE, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min) ; poids faible \leq 60 kg ; traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) suivants : ciclosporine, ciclosporine, dordéonane, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEV (TVP et EP) : Chez les patients atteints de FANV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : Insuffisance rénale : Modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min) 30 mg en une seule prise par jour ; Poids faible (\leq 60 kg) : 30 mg en une seule prise par jour. Inhibiteurs de la P gp (Ciclosporine, dordéonane, érythromycine, kétoconazole) : 30 mg en une seule prise par jour. Oubli d'une dose : En cas d'oubli d'une dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée. Retards du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Retards par Lixiana : De Antivitamine K (AVK) à un autre anticoagulant : Option par voie orale : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose de Lixiana de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg (en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min) ; poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P gp), administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compatible entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient reçoit ou non antérieurement un AVK ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale. Une fois un INR \geq 2,0 atteint, le traitement par Lixiana doit être arrêté. Chez la majorité des patients (95 %) , un INR \geq 2,0 doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par Lixiana et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter Lixiana et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 5 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet de Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et administrer un anticoagulant par voie parentérale à l'AVK au moins afin de maintenir une dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable \geq 2,0 atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Populations particulières : Evaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana afin de sélectionner les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr $<$ 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une ClCr de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une ClCr $>$ 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de Lixiana chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en μ mol/l : $(1,23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times 0,85 \text{ pour les femmes}) / (\text{créatinémie [mg/dl]})$ Pour la créatinine en mg/dl : $(1,40 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times 0,85 \text{ pour les femmes}) / (72 \times \text{créatinémie [mg/dl]})$ Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr $>$ 60 - 80 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. L'utilisation de Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (RT) (ClCr $<$ 15 ml/min) ou sous dialyse. Insuffisance hépatique : L'utilisation de Lixiana est contre indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Lixiana doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT $>$ 2 x LSN) ou de la bilirubine totale \geq 1,5 x LSN étaient exclus des études cliniques.

Lixiana doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant \leq 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de Lixiana et de l'anticoagulant parentéral initial. Chez les patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire.

	Prix Public	VIPO	Actif	Supplément
LIXIANA® 15mg 10cp	31,91	5,10	8,58	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 60mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00

prix valables à partir du 1er octobre 2016

Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P gp suivants : ciclosporine, dordéonane, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de Lixiana et de l'anticoagulant parentéral initial. L'utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été évaluées. Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrique intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracranienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre antiplaquettaire, traitement anticoagulant non fractionné (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de risque de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF à doses nécessitant pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel, Grossesse et allaitement. - EFFETS INDESIRABLES : La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez 21 106 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et 8 292 patients présentant une ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg (incluant la dose réduite de 30 mg) était de 2,5 ans chez les 7 012 patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et de 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusai-VTE. Des effets indésirables ont été observés chez 2 236 patients (22,3 %) traités par l'edoxaban 60 mg et à la dose réduite de 30 mg dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et 1 249 patients (30,3 %) dans l'étude Hokusai-VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'évaluation étaient l'hémorragie des sites mous sous cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusai-VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites organes et peuvent être sévères, voire fatales. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. La liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pivots de phase III menées chez des patients présentant une ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) combinées pour les deux indications. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100, $<$ 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000, $<$ 1/100) ; rare (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000) ; très rare ($<$ 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Réaction : Anémie, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie buccale/pharyngée, nausées, élévation de la bilirubine, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urétrale, hémorragie vaginale, hémorragie au site ponction, anémie, hémorragie du bilan hépatique. Peu fréquent : Hypersensibilité, hémorragie intracranienne (HIC), hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intra-oculaire, autres hémorragies, hémoptysie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'heparase aminotransférases, urticaire, hémorragie du site d'insertion. Rare : Réaction anaphylactique, Œdème allergique, hémorragie sous arachnoïdienne, hémorragie péricardique, hémorragie rétroptéridienne, hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges), hémartrose, hémorragie sous durale, hémorragie postopératoire. (1) Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans. Description de certains effets indésirables : En raison du mode d'action de Lixiana, les saignements peuvent se manifester sous forme de fatigue, de pâleur, de sensation de faiblesse, de douleur de sensation de faiblesse, de douleur de sensation de faiblesse, de douleurs ou de gonflements des articulations, de dyspnée et d'état de choc inépuisable. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, adversereactions@afmps.be - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 48139 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

NOUVEAU en anticoagulation LIXIANA®

INDIQUÉ* DANS :

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque
- Traitement de la TVP et de l'EP**
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP**

Seul LIXIANA® combine :

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³



* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjudiqués par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TEV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-VTE était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjudiqués (comportant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.

Références :

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104. 2. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415. 3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, 12 août 2016.

FANV: fibrillation auriculaire non valvulaire; EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde; TEV: Thrombo-Embolie Veineuse.

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

Forxiga®	Prix public TVA incluse	VIPO	Actifs
Forxiga® 10 mg 28 cpr.	45,80 €	0,00 €	0,00 €
Forxiga® 10 mg 98 cpr.	141,55 €	0,00 €	0,00 €

forxiga.
(dapagliflozin)

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

Réduction puissante
de l'HbA_{1c}^{1,2,3,4}

Bénéfices additionnels*



Perte de poids¹



Diminution de
la pression artérielle¹



NS ID BE 1317-RD09/2017-LB

INFORMATIONS ESSENTIELLES: 1. **DENOMINATION DU MÉDICAMENT:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notable: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notable: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. 4. **DONNÉES CLINIQUES:** 4.1. **Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en Monothérapie: Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettant pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettant pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). 4.2. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'. Populations particulières: Insuffisance rénale: L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: Dans le cadre d'une analyse pooled préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec la sulfamide hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun n'est révélyé de dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et d'expérience post-commercialisation. Classe de systèmes d'organes: Très fréquent - Fréquent - Peu fréquent - Rare. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent:** Vulvovaginite; balanite et infections génitales associées^{1,2,3,4,5}; Infection des voies urinaires^{6,7,8,9}. **Peu fréquent:** Infection fongique¹⁰. **Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)¹¹. **Peu fréquent:** Déplétion volumique¹²; Soif¹³. **Rare:** Acidocétose diabétique. **Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux:** Fréquent: Sensations vertigineuses. **Classe de systèmes d'organes: Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: Constipation¹⁴; Sécheresse buccale¹⁵. **Classe de systèmes d'organes: Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Fréquent: Rash. **Classe de systèmes d'organes: Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Fréquent: Douleur dorsale¹⁶. **Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires:** Fréquent: Dysurie; Polyurie¹⁷. **Peu fréquent:** Nycturie¹⁸; Altération de la fonction rénale¹⁹. **Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein:** Peu fréquent: Prurit vulvo vaginal²⁰; Prurit génital²¹. **Classe de systèmes d'organes: Investigations:** Fréquent: Augmentation de l'hématocrite²²; Diminution de la clairance rénale de la créatinine²³. **Peu fréquent:** Élévation de la créatinémie²⁴; Élévation de l'urémie²⁵; Perte de poids²⁶. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. ¹ Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. ² La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédefinis: infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection péniennne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ³ L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. ⁴ La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédefinis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. ⁵ La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ⁶ Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo. ⁷ La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5 % versus 0,0 %; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 %; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 %; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %. ⁸ Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques: rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôlés, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôlés (1,4 %) respectivement. ⁹ Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ¹⁰ Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % chez des sujets et ≥ 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ¹¹ Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépend du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants et avec des traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association avec la glibépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glibépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et la glibépiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. ¹² Déplétion volumique: Des effets associés à une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). ¹³ Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. ¹⁴ Infections des voies urinaires: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 %, voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. ¹⁵ Augmentation de la créatinémie: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinémie ont été regroupés (par ex. diminution de la clairance de la créatinémie, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 30 et < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % versus 10,9 % pour la dapagliflozine 10 mg versus 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinémie ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. ¹⁶ Hormone parathyroïdienne (PTH): De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. ¹⁷ Tumeurs malignes: Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiques était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénéité ou de mutagénéité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certains tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. **Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans):** Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des patients traités par dapagliflozine et 3,8 % des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatinémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volumique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Déclaration des effets indésirables 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: **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@afgg-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>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉROS(D) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 08/2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **Références:** 1. RCP Forxiga®, dernière version. - 2. Irzuchyi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015;38:140-149. - 3. Bailey C, Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes, Trends in Pharmaceutical Sciences, February 2011, Vol. 32, No. 2. - 4. Wright EM. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10-18. - 5. Gerich, JE. Diabetes Obes Metab 2000;2:345-50. - 6. IMS Health data, May 2017. Forxiga® n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. * versus placebo. § www.nmwi.be.



AstraZeneca

Le ventricule droit dans l'insuffisance cardiaque

Marie-Bénédicte Benats, MD, Anne-Catherine Pouleur, MD, PhD, Agnès Pasquet, MD, PhD (1)

The role of the right ventricle in cardiac insufficiency

Right ventricular dysfunction is a strong predictor of mortality in patients with heart failure. Due to the configuration right ventricle, assessing the function of the right ventricle proves complex. Cardiac RMN is actually considered the gold standard to evaluate right volumes and right heart dysfunction. There is limited information available to date on the optimal management of right ventricular dysfunction, except in arterial pulmonary hypertension cases (Group 1). Future research is needed to determine specific treatments, improve prognosis, and increase quality of life of patients with right-sided heart failure.

KEY WORDS

Right ventricle, cardiac failure, nuclear magnetic resonance (NMR)

La dysfonction ventriculaire droite est un facteur prédictif significatif de mortalité chez les patients insuffisants cardiaques. La mesure de la fonction ventriculaire droite est difficile en échographie cardiaque au vu de la géométrie complexe de ce dernier ne permettant pas une bonne modélisation géométrique. La RMN cardiaque reste actuellement le gold standard pour la mesure des volumes et de la fonction ventriculaire droite. Un traitement standardisé n'existe pas, sauf en cas d'hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1. Des recherches futures sont nécessaires pour déterminer un traitement spécifique permettant d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients insuffisants cardiaques souffrant de dysfonction ventriculaire droite.

Que savons-nous à ce propos ?

Les connaissances à propos de la fonction ventriculaire droite sont peu nombreuses dans la littérature, bien qu'une dysfonction ventriculaire droite soit actuellement reconnue comme un facteur prédictif significatif de mortalité chez les insuffisants cardiaques.

Que nous apporte cet article ?

Un rappel sur la fonction/dysfonction ventriculaire droite, son implication dans l'insuffisance cardiaque et la place privilégiée de la RMN cardiaque dans son évaluation.

What is already known about the topic?

Knowledge and data about ventricular function in heart failure prove limited in the scientific literature, though ventricular dysfunction is currently recognized as a significant predictor of mortality in heart failure patients.

What does this article bring up for us?

This article is meant to be a reminder on right ventricular function and dysfunction, its involvement in heart failure, and the privileged role of cardiac nuclear magnetic resonance in its evaluation.

INTRODUCTION ET BASES ANATOMIQUES DU VENTRICULE DROIT

Les connaissances à propos du rôle du ventricule droit (VD) dans les maladies cardiovasculaires ont toujours manqué, comparativement aux données sur le ventricule gauche.

Moins musculaire, souvent réduit à son rôle de pompe sanguine au travers d'un seul organe, moins fréquemment impliqué dans des maladies de proportions épidémiques (comme l'ischémie myocardique, les valvulopathies, les cardiomyopathies), le VD a souvent été considéré comme une simple pompe. Or, il contribue à de nombreux processus pathologiques, surtout à l'hypertension artérielle pulmonaire. Les autres maladies cardiaques affectant le ventricule droit sont les cardiomyopathies gauches en général, l'ischémie ou l'infarctus du ventricule droit, les maladies valvulaires droites (pulmonaire ou tricuspide), la dysplasie arythmogène du ventricule droit et le shunt gauche-droit.

Sa géométrie est complexe (portion d'entrée - sinus, portion de sortie - conus, séparés par la crista supraventricularis, nettement séparées ; forme de croissant autour du VG ; position très antérieure et superficielle ; forte dépendance des conditions de charge). Le raccourcissement longitudinal contribue plus au raccourcissement et donc à l'éjection ventriculaire droite que le raccourcissement court-axe circonférentiel. Le VD est lié au ventricule gauche par une paroi commune qu'est le septum interventriculaire, par des fibres épicaudiques, par un attachement du bord libre du VD au septum antérieur et postérieur, et par le péricarde. Le septum interventriculaire et la paroi libre du ventricule droit contribuent de manière égale à la fonction ventriculaire droite.

Le rôle du VD est d'assurer un débit et une pression adéquats dans l'artère pulmonaire. Le VD pompe le même volume éjectionnel que le ventricule gauche (VG) mais avec environ 25% du travail d'éjection, au vu des faibles résistances de la circulation pulmonaire. Il a donc des parois moins épaisses et est plus compliant que le VG. En cas de résistances pulmonaires basses et de pressions auriculaires gauches normales, ce rôle de pompe peut être passif. Les dérivations cavo-pulmonaires réalisées en cardiologie congénitale montrent bien qu'en cas de telles circonstances (pressions basses), il est possible de remplacer le VD par une simple connexion des veines caves aux artères pulmonaires (comme dans l'intervention de Fontan). L'importance du VD se révèle par contre lorsque les résistances pulmonaires s'élèvent ou en cas d'insuffisance cardiaque gauche, lorsque la pression veineuse pulmonaire s'élève. Le VD va longtemps tolérer une surcharge de volume mais difficilement une surcharge de pression. Il va s'adapter à une élévation de postcharge par une première étape d'hypertrophie. Mais progressivement, la surcharge de pression finit par entraîner une altération de la fonction systolique du VD et sa dilatation, une dilatation de l'anneau tricuspide et donc une aggravation d'une insuffisance tricuspidiennne (IT) préexistante, entraînant à son tour une altération de la fonction diastolique.

Par contraste au ventricule gauche, la vulnérabilité du ventricule droit aux phénomènes d'ischémie/reperfusion est différente. Dans des conditions normales, la demande myocardique du VD en oxygène est moindre que pour le VG, étant donné les faibles résistances vasculaires pulmonaires comparativement aux pressions systémiques à gauche. De plus, de par sa paroi libre moins épaisse et par une pression intracavitaire plus basse, le VD reçoit une perfusion endocardique transmurale directe en systole et en diastole. En l'absence de flux coronarien, le VD continue à recevoir de pauvres apports en oxygène et en nutriments permettant aux cellules myocardiques de se mettre en « stunning » plutôt que de provoquer une mort cellulaire.

Ce n'est qu'assez récemment que le VD a gagné en intérêt en recherche cardiovasculaire, après qu'ait été mis en évidence le rôle important de la dysfonction ventriculaire droite dans le pronostic de nombreuses cardiopathies acquises ou congénitales.

MESURE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE DROITE

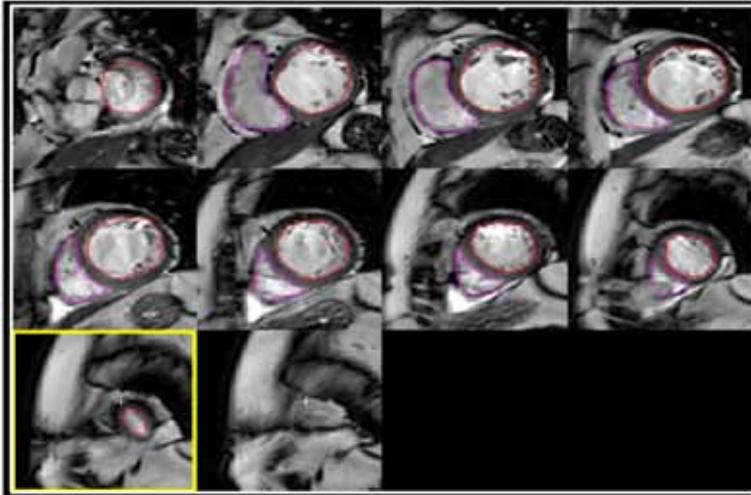
L'analyse de la fonction ventriculaire droite reste un challenge pour le cardiologue (anatomie complexe, raccourcissement longitudinal, forte dépendance des conditions de charge, interdépendance ventriculaire). Son évaluation doit être rendue la plus simple et la plus reproductible possible. Les techniques d'imagerie 2D présentent des limites dans la mesure où il est important de se baser sur des modèles géométriques pour évaluer des volumes ventriculaires; malheureusement la morphologie du VD ne se prête pas à une bonne modélisation (forme en croissant, entourant le ventricule gauche, ne permettant pas de l'assimiler à une ellipsoïde comme cela est habituellement fait pour la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche par méthode de Simpson). L'échographie 3D est intéressante car elle permet de contrecarrer ces modèles géométriques utilisés en 2D. La RMN permet une mesure plus précise et reproductible des volumes et une analyse des volumes en 3D (Figures 1-2). Elle est devenue actuellement la méthode de référence dans l'évaluation du ventricule droit, du fait de sa précision, de sa reproductibilité et de son caractère non invasif. Elle rencontre malheureusement des problèmes de disponibilité et de coût.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE

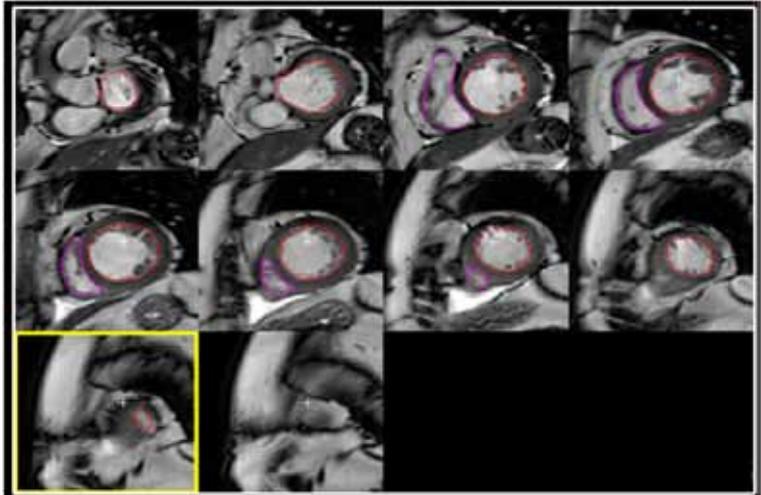
L'insuffisance cardiaque droite est un syndrome caractérisé par l'incapacité du VD de générer un volume éjecté suffisant avec, pour conséquences, une congestion veineuse, un mauvais remplissage du ventricule gauche, et dans les cas avancés un choc cardiogénique. Elle est de mauvais pronostic et plusieurs études ont déjà montré que la fonction VD est un élément prédicteur indépendant de survie et de meilleure capacité physique.

La dysfonction ventriculaire droite peut se développer concomitamment à la dysfonction ventriculaire gauche par de multiples mécanismes : augmentation de la postcharge et ultimement des pressions pulmonaires, processus de cardiomyopathie ou ischémie myocardique affectant simultanément les deux ventricules, dysfonction ventriculaire gauche entraînant une diminution de la pression systolique et donc de la perfusion coronarienne du ventricule droit, dilatation du VG dans un espace

Figure 1 : VD normal (contourage violet pour le VD, contourage rouge pour le VG)

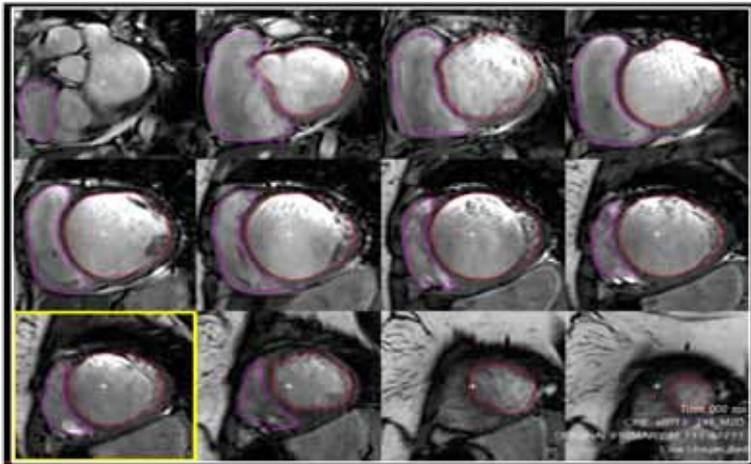


//////
Télédiastole
//////

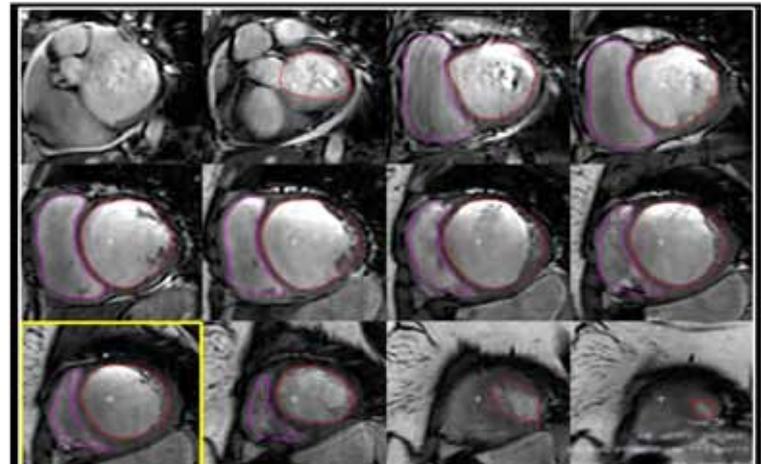


//////
Téléstole
//////

Figure 2 : VD dilaté



//////
Télédiastole
//////



//////
Téléstole
//////

péricardique limité restreignant la fonction diastolique du VD. Inversement, une dysfonction ventriculaire gauche peut entraîner une surcharge de pression dans le VD (comme dans HTP) compromettant la fonction VG ou l'incapacité pour le VD de fournir une précharge adéquate au VG.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE (HTP)

Le VD est exposé à une surcharge de pression par sténose de la valve pulmonaire ou par une hypertension pulmonaire chronique de toute cause. Après une première

étape d'hypertrophie, apparaît progressivement une dysfonction contractile puis une dilatation de la cavité ventriculaire droite pour permettre de compenser la précharge et de maintenir un débit de volume éjecté malgré la réduction du raccourcissement. Comme la dysfonction contractile progresse, apparaissent ensuite des signes évidents de décompensation cardiaque droite, caractérisés par une élévation des pressions de remplissage, une dysfonction diastolique, une diminution du débit cardiaque, cette dernière étant aggravée par la régurgitation tricuspидienne elle-même secondaire à la dilatation de l'anneau tricuspидien. La fonction et la taille du VD ne sont pas uniquement des indicateurs de sévérité et d'HTP sévère mais sont une cause additionnelle de symptômes et augmentent la morbi/mortalité, la fonction

ventriculaire droite étant d'ailleurs le déterminant le plus important de survie chez les patients avec une HTP.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE DANS LES CARDIOPATHIES DILATÉES

L'impact pronostic négatif que peut avoir une mauvaise fonction ventriculaire droite (mesurée par échographie cardiaque ou plus récemment par résonnance magnétique cardiaque) chez les patients atteints de cardiopathie dilatée a déjà été démontré dans plusieurs études - ces patients ayant un taux de mortalité supérieur et une détérioration plus rapide de leur fonction ventriculaire gauche comparativement à ceux ayant une fonction ventriculaire droite préservée. La dysfonction ventriculaire droite serait présente chez environ 65% des patients souffrant de cardiopathie dilatée avec mauvaise fonction gauche.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE DANS LES CARDIOPATHIES ISCHÉMIQUES

Dans les cardiopathies ischémiques, une mauvaise fonction ventriculaire droite est également un prédicteur de mortalité. D'autres facteurs semblent également influencer négativement la fonction ventriculaire droite comme l'insuffisance mitrale, le bloc de branche droit, une cicatrice ventriculaire droite et une dysfonction ventriculaire gauche significative. La dysfonction ventriculaire droite serait présente chez environ 55 % des patients souffrant de cardiopathie ischémique avec mauvaise fonction gauche.

À noter que la dysfonction ventriculaire droite n'est pas uniquement liée à la dysfonction cardiaque gauche (selon le schéma : infarctus myocardique gauche => dysfonction gauche => augmentation des pressions pulmonaires => répercussions sur le VD), l'insuffisance cardiaque droite étant parfois secondaire à la localisation et à l'extension de l'infarctus, inférieur surtout, ou à du stunning myocardique.

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE

Il existe peu de médicaments efficaces dans l'insuffisance cardiaque droite hormis ceux à visée étiologique (hypertension artérielle pulmonaire, embolie, ...). D'ailleurs, la plupart des thérapies médicamenteuses proposées sont à visée étiologique. Par exemple, les thérapies courantes contre l'hypertension artérielle pulmonaire du groupe 1 (vasodilatateurs pulmonaires, inhibiteurs de la prolifération cellulaire, facteurs anti-thrombotiques) ont amélioré la qualité de vie et la survie chez beaucoup de patients atteints d'une HTAP sévère.

En phase aiguë, il faut penser à optimiser la précharge et la postcharge, à traiter la cause sous-jacente de l'IC, à instaurer un traitement inotrope (ayant peu d'effets sur la

dysfonction ventriculaire droite, hormis lorsque celle-ci est la conséquence d'une dysfonction gauche) et penser à un système d'assistance ventriculaire dans le pire des cas (RVAD, ECMO, voire transplantation).

CONCLUSIONS

L'exploration de la fonction ventriculaire droite reste difficile mais est indispensable dans de nombreuses pathologies qu'il s'agisse de cardiopathies gauches ou droites ou bien d'hypertension pulmonaire de cause extracardiaque.

Malgré qu'il ait longtemps été considéré comme une simple pompe, et que sa fonction systolique ait été surtout considérée comme dépendante de la postcharge qu'il devait affronter, le ventricule droit est actuellement reconnu comme un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Identifier une diminution de la fonction ventriculaire droite par échographie cardiaque mais surtout par résonnance magnétique cardiaque améliore la stadification du risque et peut aider pour guider les décisions cliniques au bon moment.

Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à la dysfonction ventriculaire droite s'avère utile pour déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques et améliorer la qualité de vie et le pronostic des insuffisants cardiaques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La fonction ventriculaire droite est actuellement reconnue comme un élément pronostique significatif et important dans l'insuffisance cardiaque.
- Une analyse précise de sa fonction est rendue possible par la résonnance magnétique cardiaque.
- Le diagnostic de dysfonction ventriculaire droite est utile pour évaluer le pronostic des insuffisants cardiaques et pour guider les décisions cliniques au bon moment.

RÉFÉRENCES

1. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, *et al.* Right ventricular function and failure, report of a national heart, lung and blood institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* 2006; 114:1883-1891.
2. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, *et al.* Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121:252-8.
3. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, *et al.* Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-8.
4. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-53.
5. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, *et al.* Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121:252-8.
6. Lewis JF, Webber JD, Sutton LL, Chesoni S, Curry CL. Discordance in degree of right and left ventricular dilation in patients with dilated cardiomyopathy: recognition and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:649-54.
7. Muddassir M, Theodore A. Treatment of right heart failure : is there a solution to the problem ?, E-journal of Cardiology Practice, volume 14, ESC – European Society of Cardiology.
8. Kurtz B. évaluation de la fonction ventriculaire droite. *Revue générale d'échographie*, 2011.
9. Recueil d'IRM cardiaque, volumes et fonction ventriculaire droite, <http://irmcardiaque.com>.
10. Garot J, Roiron C, Monin JL, *et al.* Les indications actuelles de l'IRM cardiaque. *La lettre du cardiologue* n°396, juin 2006.
11. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, *et al.* Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(1):183-8.
12. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, *et al.* The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 128(15):1623-33.
13. Juilliere Y, Barbier G, Feldmann L, *et al.* Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997;18:276-80.
14. Gorter M, Lexis C, Hummel Y, *et al.* Right ventricular function after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2016 Aug 1;118(3):338-44.
15. Schalla S, Jaarsma C, Bekkers SC, *et al.* Right ventricular function in dilated cardiomyopathy and ischemic heart disease: assessment with non-invasive imaging. *Neth Heart J* 2015; 23(4) ; 232-240.
16. Kukulski T, She L, Racine N, *et al.* Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Investigators. Implication of right ventricular dysfunction on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy undergoing coronary artery bypass grafting with or without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1312-21.
17. Sun JP, James KB, Yang XS, *et al.* Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus no dilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol* 1997; 80(12):1583-7.
18. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, *et al.* Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007 Jun-Jul;9(6-7):610-6.
19. Sabe MA, Sabe SA, Kusunose K, *et al.* Predictors and prognostic significance of right ventricular ejection fraction in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2016 Aug 30;134(9):656-65.
20. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9):1450-5.

AFFILIATIONS

- 1 Cliniques universitaires Saint-Luc, Cardiologie B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. MARIE-BÉNÉDICTE BENATS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Cardiologie
avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

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^{re} et 2^e 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



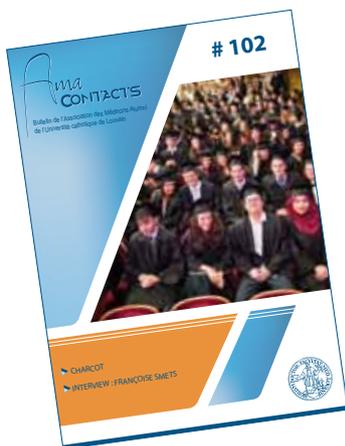
**EN 2018, UNE SEULE COTISATION
POUR L'AMA ET LOUVAIN MÉDICAL**

**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 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



Prise en charge des Témoins de Jéhovah lors des interventions chirurgicales à haut risque hémorragique

Virginie Faucon, Mona Momeni¹, Patrice Forget²

Management of Jehovah's witnesses before, during and after high bleeding risk surgery

Jehovah witnesses refuse transfusion of labile blood products. This is the reason why blood conserving procedures must be implemented when high bleeding risk surgery is required. Management of these patients consists in a multidisciplinary approach involving the anesthesiologist, intensivist, surgeon, and general practitioner. The procedures have to be initiated as soon as possible and be pursued during the entire hospitalization, while following a specific legal framework. This article provides a series of rules enabling doctors to properly care for their patients.

KEY WORDS

Jehovah's witnesses, surgery, bleeding risk, blood conserving procedures, perioperative care, haemostasis, antiplatelet drugs, anticoagulants, erythropoietin, medical-surgical team, psychological context, legal framework

Les Témoins de Jéhovah refusent la transfusion de produits sanguins labiles. Lorsqu'une procédure chirurgicale à risque de saignement est nécessaire, il faut mettre en place précocement des stratégies d'épargne sanguine. Il s'agit d'un travail d'équipe regroupant le médecin anesthésiste-réanimateur, le médecin intensiviste, le chirurgien et le médecin généraliste. Ces stratégies médicamenteuses et non-médicamenteuses doivent être mises en place en période préopératoire et poursuivies tout au long de la prise en charge médico-chirurgicale. Cette prise en charge doit respecter un cadre légal bien défini. Cet article propose des orientations de prise en charge afin d'aider les équipes médicales.

Que savons-nous à ce propos ?

Les témoins de Jéhovah peuvent être difficiles à prendre en charge lors de procédures à risque de saignement en raison de leurs convictions. Le challenge est à la fois médical, légal et éthique. Le challenge médical implique de les prendre en charge de la manière la plus sécurisée possible. Le challenge légal consiste à respecter le cadre légal spécifique, et le challenge éthique consiste à accepter le refus d'une transfusion sanguine de nécessité vitale suivant le cadre légal. En raison de l'intransigeance des témoins de Jéhovah, des stratégies d'épargne sanguine se développent.

Que nous apporte cet article ?

Cet article propose, selon les recommandations actuelles, des pistes à suivre permettant de prendre en charge les patients témoins de Jéhovah en respectant leurs convictions et en essayant de diminuer les risques opératoires.

What is already known about the topic?

Owing to their beliefs, Jehovah's witnesses may prove difficult to handle when procedures with bleeding risk are at stake, the challenge being at the same time medical, legal, and ethical. The medical challenge consists in taking care of these patients in the most secure way possible. The legal challenge means that the specific legal framework must be respected, while the ethical challenge refers to refusing a vitally necessary blood transfusion, as requested by the legal framework. Due to the intransigence of Jehovah's witnesses, blood-saving strategies are currently being developed.

What does this article bring up for us?

Based on current recommendations, this article proposes ways and alternatives that should be followed when taking care of Jehovah's witnesses. These alternatives are primarily aimed at reducing operating risks, in line with their convictions.

MOTS-CLÉS ► Témoins de Jéhovah, chirurgie, risque hémorragique, stratégies d'épargne sanguine, prise en charge pré- per- et post-opératoire, hémostase, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, érythropoïétine, équipe médico-chirurgicale, contexte psychologique, cadre légal

INTRODUCTION

Les Témoins de Jéhovah (TJ) refusent les transfusions de dérivés sanguins stables et labiles. La prise en charge de ces patients lors d'une chirurgie à risque de saignement est un challenge médical, éthique, psychologique et légal (1). En effet, les TJ ont plus de probabilité de mourir dans ce contexte que les non TJ. Une prise en charge spécifique doit être réalisée(2).

CONVICTIONS DES TJ

Le groupe des TJ est né dans les années 1870 en Pennsylvanie et rassemble 7.8 millions de membres dans le monde (3). La société a été enregistrée en 1881 sous le nom de Watch Tower Society (WTS). Le Collège Central est l'autorité suprême depuis 1975. Il fait éditer par la WTS des publications, notamment La Tour de garde et Réveillez-vous ! La foi des TJ est fondée sur une lecture littérale de la Bible. La violation d'interdits débouche sur le rejet de la communauté. La majorité des conflits légaux a abouti au renforcement des droits et de l'autonomie du patient, poussant le médecin à accepter la prise en charge souhaitée par le patient TJ. C'est en 1945 que la WTS a considéré que les transfusions étaient contraires à la loi divine. Elle fondait cette conclusion sur ces passages bibliques : « Vous ne devrez manger le sang d'aucune sorte de chair ». La Tour de garde du 1/7/51 explique ce verset : « Un patient peut être nourri par (...) les veines. Lorsque des solutions sucrées sont administrées en intraveineuse (IV),

l'opération est dénommée alimentation IV. Le médecin qui administre la transfusion nourrit le patient par ses veines, et le patient qui la reçoit mange par ses veines » (3).

Les TJ perçoivent les versets bibliques comme des règles à suivre interdisant la transfusion de sang complet, plasma, leucocytes et plaquettes (Tableau 1).

Les TJ s'opposent à la collecte anticipée de leur sang pour une utilisation différée, puisque le sang sorti du corps doit être versé à la terre. Ils acceptent les dispositifs de circulation extracorporelle s'ils sont amorcés avec des produits non sanguins et reliés en permanence au patient.

En urgence, il n'existe pas de produits disponibles en alternative à la transfusion de globules rouges. Il faut connaître les procédures à risque de saignement afin d'anticiper.

CHIRURGIES À RISQUE DE SAIGNEMENT

Elles sont rappelées dans le Tableau 2. Les produits sanguins sont parfois difficiles d'accès et ont un coût (Tableau 3) (4).

En raison de l'intransigeance des TJ et de la rareté des produits sanguins, l'évolution des connaissances médicales oriente les médecins vers des stratégies d'épargne sanguine.

Tableau 1 : Produits acceptés par les TJ (d'après Lawson T. et al.(2))

PRODUITS GÉNÉRALEMENT REFUSÉS	PRODUITS POUVANT ÊTRE ACCEPTÉS	PRODUITS GÉNÉRALEMENT ACCEPTÉS
Sang complet	/	Cristalloïdes et colloïdes
Globules blancs	Fractions de globules blancs : Interférons ou interleukines	Erythropoïétine recombinante
Plasma	Fractions de plasma : Albumine, immunoglobulines, cryoprécipités, facteurs de coagulation	Facteur VII activé recombinant
Plaquettes	Fractions de plaquettes : Facteur 4 plaquettaire FP4	Substituts sanguins artificiels
	Autres procédés : Hémodilution hypervolémique Cell saver Circuit extra-corporel Dialyse, plasmaphérèse Blood patch Colles biologiques Transplantations	

Tableau 2 : Classification des chirurgies selon le risque de saignement (d'après Kopp G. et al.(4))

CHIRURGIES À FAIBLE RISQUE DE SAIGNEMENT	CHIRURGIES À HAUT RISQUE DE SAIGNEMENT
Phako-émulsification (cataracte) Chirurgie dentaire Chirurgie dermatologique Endoscopie digestive diagnostique Ponction biopsie de moëlle osseuse Ponction articulaire (sauf coxo-fémorale, épaule et sacro-iliaque) Biopsies des glandes salivaires accessoires	Neurochirurgie Chirurgie cardiovasculaire Chirurgie et biopsies d'organes fortement vascularisés (foie, rate, reins) Chirurgie étendue (orthopédique, oncologique, reconstructrice) Chirurgie urologique Exérèse de polype à base large (> 1-2 cm)

Tableau 3 : Coût au 1^{er} janvier 2017 des produits sanguins labiles en Belgique (INAMI) (5)

PRODUITS SANGUINS LABILES	COÛT
Sang humain total	64,16 euros par unité
Concentré érythrocytaire déleucocyté	
Unité « adulte »	118,03 euros par unité
Unité « nourrisson »	48,85 euros par unité
Unité autologue	88,74 euros par unité
Concentré érythrocytaire déleucocyté irradié	
Unité « adulte »	129,11 euros par unité
Unité « nourrisson »	59,92 euros par unité
Plasma frais congelé viro-inactivé	91,71 euros par unité
Plasma frais congelé autologue	26,48 euros par unité
Concentré plaquettaire déleucocyté	
Unité de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes	52,75 euros par unité
Unité de minimum 4×10^{11} plaquettes	422,01 euros par unité
Concentré plaquettaire déleucocyté irradié	
Unité de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes	54,26 euros par unité
Unité de 4×10^{11} plaquettes	433,93 euros par unité
Concentré plaquettaire déleucocyté pathogènes-réduits	
Unité de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes	67,46 euros par unité
Unité de minimum 4×10^{11} plaquettes	539,61 euros par unité
Concentré leucocytaire	467,09 euros par unité

STRATEGIES D'ÉPARGNE SANGUINE

Ces conduites visent à prévenir le risque de saignement et à limiter le risque de transfusion allogénique.

STRATÉGIES PRÉOPÉRATOIRES

L'épargne sanguine se prépare dès l'évaluation préopératoire. Une attention particulière doit être portée sur une anamnèse en faveur d'un désordre hémostatique, le terrain (femme jeune), des traitements modifiant

la coagulation et des prélèvements sanguins adaptés (hémogramme, tests évaluant la coagulation), afin de limiter les facteurs de risque de transfusion (5) : sexe féminin, âge > 75 ans, insuffisance rénale, anémie, poids < 60 kg, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, prise d'un antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant.

Il y a 4 objectifs dans la prise en charge d'un TJ : minimiser le saignement, augmenter l'érythropoïèse, optimiser la délivrance d'oxygène, favoriser une bonne hémostase. S'y ajoutent les principes de réhabilitation précoce. La prise en charge d'un TJ dépend du cadre urgent ou électif et consiste à déterminer précisément ce que le TJ accepte (2).

Minimiser le risque de saignement

Une perte sanguine peropératoire de plus de 500 cc augmente la mortalité péri-opératoire indépendamment du taux d'hémoglobine préopératoire (6). Il faut limiter les prélèvements sanguins. Les cathéters doivent être posés par un médecin expérimenté.

Une bonne gestion pluridisciplinaire (cardiologues, anesthésistes, chirurgiens) préopératoire des traitements augmentant le risque de saignement (anticoagulants/ antiagrégants plaquettaires (AAP)/ anti-inflammatoires non stéroïdiens/ phytothérapie (ail, gingembre)) est nécessaire (7).

Selon leurs caractéristiques (Tableau 4), la gestion des AAP est la suivante (5). Dans la mesure du possible, il faut poursuivre l'aspirine. Le délai d'arrêt est de 5 jours pour l'aspirine (si arrêt impératif), 7 jours pour le clopidogrel et le ticagrelor, 10 jours pour le prasugrel ; sans relais. La reprise post-interventionnelle doit être rapide. Les recommandations sont cependant différentes chez les patients TJ porteurs d'un stent intracoronaire (8).

En cas d'urgence, il n'y a pas d'antagoniste direct, la transfusion de plaquettes est possible, il faut surveiller la fonction plaquettaire et tout préparer pour l'éventualité d'hémorragies.

Dans le cas des TJ hémophiles, les concentrés de facteurs VIII et IX recombinants sont utilisés (1-2). Ces traitements doivent être gérés en concertation pluridisciplinaire par des médecins hématologues. La dose administrée est 30-50 UI FVIII ou FIX/kg, répétée si nécessaire en fonction de la nature du geste.

La prise en charge d'un TJ sous anticoagulant est un véritable challenge. En cas d'urgence, on peut assurer la réversibilité de l'effet anticoagulant de certains médicaments, soit par le recours à un antidote spécifique, soit avec des facteurs de coagulation. Les caractéristiques des principaux anticoagulants sont rappelées dans le tableau 5.

Les héparines sont relativement simples à antagoniser. Un milligramme de protamine neutralise 1 milligramme d'héparine non fractionnée (100 UI). La protamine est un antagoniste partiel des héparines de bas poids moléculaire. Les AVK sont antagonisés par la vitamine K hors contexte d'urgence. En urgence, les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants peuvent également être remplacés par un concentré de complexe prothrombinique (PCC : facteurs II, VII, IX, X), PPSB®, Octaplex® ou Cofact® en Belgique, recommandé chez les TJ à la dose de 20 UI FIX /kg en intraveineux administré en 15 min (2). La valeur de l'INR cible doit être déterminée au préalable (9).

Le tableau 6 résume la gestion périopératoire des nouveaux anticoagulants oraux (NACO). Les NACO ont une demi-vie courte ; plus on attend, plus le risque de saignement diminue. En cas d'urgence ou d'hémorragie persistante, on peut recourir à une réversion non-spécifique, après s'être assuré que la calcémie, l'équilibre acido-basique et la température du malade sont normaux (5). Les PCC permettent la réversion partielle des xabans (rivaroxaban, Xarelto®, apixaban, Eliquis®) *in vitro*, mais sont inefficaces sur le dabigatran (Pradaxa®) (10).

Concernant les aPCC (a pour activés) et le facteur VII recombinant activé (rFVIIa), même si certaines guidelines

Tableau 4 : Caractéristiques des principaux AAP (d'après Koenig – Oberhuber V. *et al.*(6))

CARACTÉRISTIQUES	ASPIRINE	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR
Voie d'administration	Orale une fois par jour	Orale une fois par jour	Orale une fois par jour	Orale deux fois par jour
Biodisponibilité	68%	50%	80%	36%
Pic de concentration plasmatique	30-40min	1h	30min	1,5h
Demi vie plasmatique	15-30min	8h	7h	7h
Liaison aux protéines plasmatiques	forte			
Inhibition plaquettaire réversible	non			oui
Recommandation durée d'arrêt avant une chirurgie	0-5 jours	7 jours	10 jours	7 jours

Tableau 5 : Caractéristiques des principaux anticoagulants (d'après Koenig – Oberhuber V. et al.(6))

CARACTÉRISTIQUES	ORAL				PARENTÉRAL (SOUS-CUTANÉ OU INTRA-VEINEUX)		
	Warfarine	Dabigatran	Apixaban	Rivaroxaban	Héparine non fractionnée	Héparine de bas poids moléculaire	Fondaparinux
Mécanisme d'action	Anti-vitamine K	Inhibiteur facteur II	Inhibiteur facteur X	Inhibiteur facteur X	Inhibiteur facteur X et facteur II		Inhibiteur facteur X
Biodisponibilité (80%)	80	6	66	80	30	90	100
Demi vie plasmatique	20-60h	12-14h	8-15h	7-10h	1h	4h	17h
Durée d'action	48-96h	48h	24h	24h	Dose dépendante		48-96h
Pic de concentration plasmatique	variable	2h	2,5-4h	1-3h	4h	3h	2h
Elimination	métabolisme hépatique et rénal	80% rénale	25% rénale	50% rénale 50% hépatique	Système réticulo-endothélial	Métabolisme hépatique, 10% élimination rénale	rénale

Tableau 6 : Gestion périopératoire des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) (d'après Koenig – Oberhuber V. et al. (6))

MÉDICAMENT	DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (ML/MIN)	RISQUE DE SAIGNEMENT	DURÉE D'ARRÊT AVANT UNE CHIRURGIE (HEURE)	RECOMMANDATION AVANT DE REPRENDRE
Dabigatran	> 50	Modéré	36	La décision de reprendre un de ces médicaments dépend du risque de saignement chirurgical, de la fonction rénale, de l'indication de l'anticoagulant, de la présence d'un cathéter neuraxial. Un délai minimal de 6h après la chirurgie est recommandé.
	30-50		48-72	
< 30	Minimum 72			
> 50	Haut	48-72		
		96		
30-50	Minimum 120			
< 30				
Rivaroxaban < 10 mg		Modéré	18	
		Haut	24	
Rivaroxaban > 15 mg	> 50	Modéré	24	
	30-50		48	
	< 30	Minimum 72		
	> 50	Haut	36	
	30-50		48	
	< 30	Minimum 72		
Apixaban	> 50	Modéré	24	
	30-50		48	
	< 30	Minimum 72		
	> 50	Haut	48	
	30-50		72	
	< 30	Minimum 72		

Tableau 7 : Moyens visant à limiter le risque de saignement (d'après Lawson T. et al. (2))

Moyens visant à minimiser le risque de saignement
Arrêt des médicaments antiagrégants et anticoagulants
Discussion au besoin avec le médecin hématologue
Facteurs VIII et IX
Protamine selon héparinémie
Concentré de complexe prothrombinique 20 UI FIX/kg
Acide tranexamique 1g IV/6h
Idarucizumad (Praxbind [®]) 5g IVL
Fibrinogène 1 à 2g IV
Cryoprécipité 1 unité/10kg

mentionnent le recours au FEIBA[®] (aPCC, *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*) ou au rFVIIa, classiquement réservées aux patients hémophiles avec inhibiteur, il s'agit d'options qui n'ont jamais été validées et ne sont pas dénuées de risque thrombotiques.

L'ordre d'efficacité croissant des diverses stratégies permettant de corriger l'effet anticoagulant du rivaroxaban est : PCC < aPCC < rFVIIa ; toutefois l'effet ne dépasse pas 50 % de correction. Les aPCC et le facteur rVIIa peuvent occasionner des thromboses artérielles dans 1 à 11% des cas. Le PCC est donc un agent de premier choix dans les circonstances graves. Ces traitements sont basés sur le jugement clinique et les tests de coagulation (TP, aPTT, TT, thromboélastographie, anti-Xa) (5). En l'absence d'héparine, une valeur anti-Xa < 0.1 U/mL suggère que l'effet a disparu. Le thromboélastomètre (Low TF Rotem[®] pour apixaban et rivaroxaban) est un test très instructif. Des dosages spécifiques des concentrations circulantes des nouveaux anticoagulants sont actuellement disponibles dans plusieurs institutions et permettent d'identifier un éventuel surdosage ou une activité résiduelle anticoagulante avant un geste invasif. Leur utilisation doit être privilégiée.

De nouveaux antidotes contre les NACO sont disponibles ou en cours d'étude : l'idarucizumab (Praxbind[®]) constitue l'agent de choix pour neutraliser spécifiquement et rapidement l'effet anticoagulant du dabigatran (Pradaxa[®]) à la dose de 5g en IV lente, à renouveler si besoin. L'andexanet alpha, un facteur Xa recombinant modifié, est un antidote en cours d'étude pour la réversion de l'apixaban et du rivaroxaban. L'aripazine est le troisième antidote en cours de développement, destiné à inhiber l'apixaban, le rivaroxaban et l'énoxaparine.

À défaut de réverser, on peut freiner l'absorption digestive du produit avec du charbon actif si la dernière prise remonte à moins de 2-6 heures, ou éliminer la substance par filtration (5).

Le potentiel hémostatique de l'acide tranexamique a été au départ révélé par l'étude CRASH-2 (11) spécifiquement

en traumatologie comme facteur de réduction de la mortalité par saignement. Puis son utilisation a été étendue à d'autres indications très différentes. L'acide tranexamique est actuellement recommandé dans les protocoles de prise en charge des hémorragies majeures chez les TJ (2,9). L'administration de 500 à 1000 mg en IV ou de 10 mg/kg/6 heures jusqu'à maximum 100 mg/min a montré son efficacité (2).

Le tableau 7 regroupe tous ces différents moyens visant à limiter le risque de saignement lors de la prise en charge d'un patient TJ.

Augmenter l'érythropoïèse

Une hémoglobinémie inférieure à 5 g/dl représente un facteur indépendant de risque de mortalité (1). La stratégie actuelle consiste à limiter la transfusion. Dans l'étude TRICC (*Transfusion Requirements In Critical Care*), la mortalité à 30 jours était diminuée dans 2 sous-groupes de patients (seuil transfusionnel < 7g/dl) (12). En situation aiguë, selon la tolérance clinique, la transfusion est parfois recommandée sous 10 g/dl (2) particulièrement chez les patients aux antécédents cardiovasculaires (14), indiquée sous 8 g/dl ou 25% d'hématocrite (5, 13), toujours indiquée sous 7 g/dl (2, 9, 13 14). Les patients TJ présentant une anémie et devant bénéficier d'une chirurgie à risque de saignement ont un risque plus élevé d'être transfusés (15). Il est donc primordial d'élever le taux d'hémoglobine par l'utilisation d'érythropoïétine (EPO), de fer, d'acide folique et de vitamine B12. Il faut vérifier les constituants de l'EPO car certaines préparations peuvent contenir de l'albumine humaine, non acceptée par tous les TJ (1, 2). Un taux optimal d'hémoglobine peut être obtenu en 2 à 4 semaines. Il est préférable d'évaluer la réticulocytose à un intervalle de 72 heures. La supplémentation en fer est bénéfique même en cas de concentration normale (16).

En Belgique, l'utilisation de l'EPO en préopératoire est recommandée pour la chirurgie orthopédique hémorragique chez les patients modérément anémiques.

Tableau 8 : Médicaments favorisant l'érythropoïèse (d'après Lawson T. et al. (2))

Moyens pharmacologiques visant à augmenter l'érythropoïèse
Fer carboxymaltose 1000 mg IVL. 1 fois par semaine
Erythropoïétine recombinante 600 UI/kg/semaine sous cutanée
Vitamine B ₁₂ 1 mg par jour
Folate 20 mg un jour sur deux

Il s'agit des epoetines alfa : l'Epex[®] et Binocrit[®]. Ces EPO sont incluses dans le forfait hospitalier depuis le 1er juillet 2012. Le forfait hospitalier couvre 75 % des médicaments remboursés forfaitarisés administrés au cours de l'hospitalisation du patient, quelle qu'en soit la durée ou la cause.

La dose recommandée (16) est 600 UI/kg en sous-cutané, une fois par semaine aux J-21, J-14 et J-7, ainsi que le jour J. Lorsque le délai pré-interventionnel doit être réduit à moins de 3 semaines, l'EPO doit être administrée quotidiennement à la dose de 300 UI/kg pendant 10 jours consécutifs avant l'intervention, ainsi que le jour J et pendant les 4 jours suivant. Lors du bilan préopératoire, si l'hémoglobine atteint 15 g/dl, l'EPO doit être interrompue. Elle est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle non contrôlée ou d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux. Aucune thrombose secondaire à l'EPO n'a été observée chez les futurs opérés (15). Tous les patients TJ sous EPO doivent recevoir un complément de fer. Il faut apporter un complément en B12 et folate si un déficit préopératoire est identifié (1, 2) (Tableau 8).

STRATÉGIES PEROPÉRATOIRES

Mesures chirurgicales

L'équipe chirurgicale doit être expérimentée, préférer des procédures mini-invasives ou fonctionner par étapes (16). Les chirurgiens ont un accès direct aux sources de saignement, et des outils adaptés comme les bistouris électriques diathermiques, la colle de fibrine etc...(1)

Mesures anesthésiologiques

Une équipe d'anesthésie expérimentée connaissant le contexte médical, psychologique, éthique et légal du cas du patient TJ doit être rassemblée.

Les stratégies sont les suivantes :

- **le positionnement et le monitoring** : site chirurgical au-dessus du cœur, garrots (2), NIRS (*Near-infrared spectroscopy*) pour identifier une hypoperfusion cérébrale (17) ;

- **le plan d'anesthésie** : préférer les anesthésies locorégionales (15), un monitoring invasif, optimiser le débit cardiaque, adapter le remplissage, les inotropes et la FiO₂ ;
- **la ventilation** : éviter l'hypercapnie, limiter la pression positive (2) ;
- **l'hémodilution hypovolémique** : remplir avec des cristalloïdes ou des colloïdes (9) (intéressants dans ce contexte, controversés dans le remplissage vasculaire chez les patients en état critique (18)) afin de diminuer l'hématocrite. À volume de sang perdu équivalent, la perte d'hémoglobine est plus basse ;
- **le Cell saver** (9) : circuit extracorporel. Le sang perdu est aspiré, anticoagulé, collecté, centrifugé, lavé et retransfusé (2). L'appareil ne récupère ni les plaquettes ni les facteurs de coagulation, et contient un chélateur de calcium. Il faut corriger une hypocalcémie (9) et toute coagulopathie (16) ;
- **l'hypothermie relative contrôlée** : entre 33 et 36°C, l'hypothermie altère l'agrégation plaquettaire. Sous 33°C, l'hypothermie altère la fonction plaquettaire et la cascade de coagulation. Une température sous 35°C peut entraîner une augmentation des pertes sanguines et des besoins transfusionnels. Le maintien d'une normothermie permet d'éviter une coagulopathie et de limiter les pertes sanguines (9). Cependant, l'hypothermie relative (> 35°C) a été appliquée avec succès chez des TJ afin de réduire la consommation totale d'oxygène et d'augmenter la proportion d'oxygène dissout sans altérer l'extraction d'oxygène (2) ;
- **l'hypotension relative contrôlée** : sous anesthésie : pression artérielle systolique de 80-90 mmHg, pression artérielle moyenne de 50-65 mmHg, ou baisse de 30% de la pression artérielle moyenne basale. Le seuil de pression artérielle moyenne est basé sur la limite inférieure du seuil d'autorégulation du débit sanguin cérébral. Le maintien d'une hypotension contrôlée adaptée au patient permettrait de réduire le risque de transfusion allogénique. Cette technique est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle mal contrôlée ou d'artériopathie cliniquement significative ;
- **la correction d'une coagulopathie** : selon les tests : thromboélastographie, thromboélastométrie, analyse

de la fonction plaquettaire, autres. La supplémentation en calcium, facteurs de coagulation, antifibrinolytique, fibrinogène ou cryoprécipité si disponible (fraction de plasma contenant du fibrinogène, du facteur Willebrand et du facteur VIII) doit être réalisée si nécessaire. Le traitement de première intention est le fibrinogène (9). La dose initiale recommandée est de 1 à 2 g (2). Les cryoprécipités (non disponibles en Europe) ne sont pas toujours acceptés chez les TJ. La dose est de 1 à 2 unités/10 kg ou 2 pools (équivalent à 10 unités). Cette dose augmente la concentration de fibrinogène d'1g/L ;

- **les médicaments hémostatiques** : l'acide tranexamique est indiqué (1, 11).

STRATÉGIES POST-OPÉRATOIRES

Il est nécessaire de surveiller les pertes sanguines, de les limiter, d'anticiper une supplémentation. Plus de 30% des transfusions de sang en réanimation sont liées aux prélèvements sanguins. Les prélèvements sanguins doivent être limités et réalisés dans des tubes pédiatriques (16).

Chez les patients TJ présentant une anémie aiguë postopératoire, il faut minimiser la consommation d'oxygène et augmenter sa délivrance; c'est-à-dire augmenter le débit cardiaque, maintenir le volume sanguin périphérique, mettre en place une oxygénothérapie, maintenir le patient au repos, contrôler la température. Chez les patients TJ sous ventilation mécanique ou en hypothermie, il faut augmenter l'hématocrite par du fer et de l'EPO. Le protocole d'administration d'EPO proposé en post-opératoire est le suivant : 600 UI/kg à 24 et 48 heures après une chirurgie, puis trois doses de 300 UI/kg respectivement à J3, J4 et J5⁽²⁾. Le cell-saver peut être utilisé. Les traitements antihypertenseurs, anticoagulants et AAP doivent être adaptés.

Soigner un patient TJ signifie également respecter le cadre légal et psychologique.

LOI BELGE ET CONTEXTE PSYCHOLOGIQUE

Dans la prise en charge médicale du témoin de Jéhovah, le médecin se voit confronté à un dilemme légal, éthique et moral : d'une part il se doit de tout mettre en œuvre pour sauver le patient, d'autre part il est contraint de respecter ses croyances religieuses.

La loi du 22 aout 2002 relative aux droits du patient et les recommandations du Comité de Bioéthique (19) s'appliquant aux transfusions sanguines de nécessité vitale doivent être prises en compte. Le médecin doit prendre toutes les précautions nécessaires et verser au dossier médical les éléments qui motivent sa décision.

Concernant le TJ majeur capable : le patient a le droit de consentir librement à toute intervention du praticien

professionnel moyennant information préalable. Le patient a droit de refuser ou de retirer son consentement. Le consentement se doit donc d'être éclairé, libre et spécifique du traitement concerné. Le refus de consentir à un geste médical doit être fixé par écrit et ajouté au dossier médical. Le médecin est obligé de respecter le refus d'une transfusion sanguine de nécessité vitale, même si cela signifie le décès du patient.

L'information doit être fournie au patient. Le colloque singulier fait partie intégrante de toute relation médecin / patient sous le principe général de conscience / confiance. Le patient doit donc bénéficier d'un colloque singulier avec le médecin et doit maintenir expressément son refus après avoir été informé des conséquences. Le médecin doit faire signer au patient une décharge, il doit ajouter cette décharge au dossier médical. Après avoir pris acte du refus de la transfusion sanguine de nécessité vitale, le médecin peut appliquer une clause de conscience, c'est-à-dire refuser de traiter le patient et l'adresser à un confrère excepté le cas où l'état de santé du patient ne le permet pas. Le médecin est tenu de communiquer le dossier médical au confrère qui a accepté la prise en charge dudit patient.

Concernant le TJ majeur incapable : il faut distinguer deux situations : l'incapacité permanente et l'incapacité temporaire. Pour le majeur incapable de manière permanente, le médecin peut respecter le refus d'une transfusion sanguine de nécessité vitale s'il existe une déclaration anticipée de volonté rédigée par le patient en toute conscience et signée par lui. Toute déclaration anticipée sera recherchée de principe. Si une personne de confiance a été désignée par le patient, le médecin doit l'entendre et tenir compte de ses déclarations. A défaut, la volonté des proches ou de la famille n'est pas suffisante.

Pour l'incapable de manière **temporaire**, l'article 14 prévoit la possibilité de désigner une personne qui se substituera au patient pour autant et aussi longtemps qu'il n'est pas en mesure d'exercer ses droits lui-même. La désignation se fait par un mandat écrit spécifique signé et daté par le patient et la personne elle-même. En absence de mandant désigné, le législateur énonce un ordre subséquent de personnes pouvant exercer ce rôle. À défaut ou lors de conflits entre ces personnes, il revient alors au médecin concerné, le cas échéant dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire, de veiller aux intérêts de la personne malade.

Concernant le TJ mineur : l'article 2 énonce que le patient mineur est associé à l'exercice de ses droits selon son âge et sa maturité. Cela signifie qu'au minimum le mineur reçoit toute information concernant son état de santé et les soins qui lui seront prodigués. Si le mineur est considéré par le médecin qui en a la charge comme détenteur de la capacité de discernement compris comme la possibilité du mineur à être apte à estimer et apprécier ses intérêts, alors il exerce ses droits de manière autonome. Aucune notion ou limite d'âge n'est fixée par la loi. Cette capacité de discernement est laissée à l'appréciation du médecin. Rien n'empêche ce dernier à recourir à l'avis

d'un confrère psychologue ou psychiatre pour déterminer cette aptitude. Cette capacité (dite de fait) n'est octroyée par le législateur qu'en matière de soins de santé. En cas de doute, le médecin doit prendre les mêmes mesures que dans le cas du mineur incapable de discernement. Ses droits sont exercés par les parents ou le tuteur légal. En absence des parents ou s'il le juge nécessaire pour l'intérêt exclusif de l'enfant ou si son abstention thérapeutique engendre un risque vital pour l'enfant, il est laissé à la discrétion du médecin prescripteur la mise en œuvre du traitement. Dans ce cas, le médecin devra justifier son acte et singulièrement prouver le processus informatif, préalable à tout acte médical. Enfin, si l'intérêt du mineur est menacé, le médecin peut recourir au tribunal de la jeunesse afin d'imposer des mesures d'aide contraignante.

En cas **d'incertitude** concernant l'existence ou non d'une volonté exprimée au préalable par le patient ou son représentant, toute intervention est pratiquée immédiatement par le praticien professionnel toujours dans l'intérêt du patient. C'est le cas lorsqu'une personne inconsciente est amenée aux urgences et qu'aucun membre de la famille n'est joignable.

D'un point de vue pénal : le médecin qui outrepassa la volonté du témoin de Jéhovah de ne pas être transfusé ne sera pas pénalement responsable par l'application de « l'état de nécessité ». Pour être applicable, « l'état de nécessité » implique la rencontre de quatre conditions strictes et cumulatives :

- il faut être en présence de 2 valeurs ou intérêts dont l'une semble plus importante que l'autre (principe de proportionnalité). Le médecin choisit volontairement de réaliser une infraction (ici celle de transgresser le refus de soins) pour sauver une vie ;
- **et**, il faut que la valeur considérée comme de moindre valeur (ici le consentement) soit légalement protégée, c'est-à-dire consacrée par une loi ou une règle de droit ;
- **et**, il faut une menace imminente (c'est-à-dire à brève échéance), grave et certaine ;
- **et**, il faut qu'il n'y ait pas d'autres alternatives pour sauver cette valeur.

Il faudra donc prouver en cas de litige que la transfusion réalisée sans le consentement du patient était absolument vitale et qu'aucune alternative n'était possible dans le cas d'espèce.

Le contexte psychologique est donc particulier pour le patient et pour l'équipe médicale (19,20).

La difficulté réside dans le fait que le devoir d'assistance à personne en danger fait face au principe de recueil de consentement libre et éclairé de la personne.

L'équipe médicale s'interdit tout jugement concernant la légitimité même des croyances religieuses des TJ, et s'engage vis-à-vis des patients TJ à tout mettre en œuvre pour éviter le recours à la transfusion. Cela signifie que les médecins exposent clairement le risque de décès et demandent en retour à leur patient d'accepter de les libérer de la charge morale d'avoir à les laisser mourir.

Cependant, il ressort de déclarations d'ex-TJ que le caractère libre et volontaire de leur choix n'est souvent pas rempli. Ce manque d'autonomie réside dans le fort investissement de la relation médecin/malade par des proches très interventionnistes, souvent TJ eux-mêmes, et dont les objectifs seraient moins de soutenir le patient dans l'expression de sa volonté, que de défendre à tout prix leurs propres convictions. Ce problème n'est qu'en partie résolu par le « colloque singulier ». En effet, l'opposition collective des TJ contre les transfusions sanguines est si forte et constante qu'il est à craindre qu'en cas d'administration d'une transfusion à l'encontre de la volonté du patient, ils seront amenés à exclure ce TJ, avec les répercussions psychologiques qui en résultent ; et à refuser complètement les aides spécialisées de deuxième et troisième lignes. Ne pas respecter le refus peut donc créer une situation dans laquelle la tentative de réduire le nombre de victimes aura pour résultat d'augmenter ce nombre.

C'est pourquoi, tenant compte de ces difficultés, le Comité de Bioéthique reste d'avis qu'il convient de collaborer avec les TJ dans la mesure du possible. Les représentants de la Congrégation chrétienne des TJ en Belgique ont fait expressément savoir qu'ils désirent collaborer avec le corps médical et ne recherchent pas les conflits.

Tenant compte de ces subtilités sociologiques complexes, le fait que les TJ disposent d'une certaine marge de manœuvre pour juger s'ils peuvent accepter ou non tel ou tel produit ouvre petit un espace de négociations dans lequel pourra être réalisé, en connaissance de cause par les deux partis, un accord sur une stratégie de soins.

CONCLUSION

La prise en charge des TJ dans les chirurgies à risque de saignement est un challenge médical, psychologique, éthique et légal. Les stratégies d'épargne sanguine permettent de soigner ces patients suivant leurs convictions et en diminuant les risques opératoires ; qui restent cependant non négligeables (21). Ces stratégies sont mises en place suivant le cadre légal belge : l'équipe médico-chirurgicale doit respecter le refus d'une transfusion sanguine de nécessité vitale quand elle est formulée par un TJ majeur et capable après l'avoir informé des conséquences de son refus lors d'un colloque singulier, lui avoir fait signer un document écrit constatant son refus et exposant les alternatives qu'il accepte. Ce document de décharge complète le dossier médical dans l'hypothèse où un tiers viendrait à accuser l'équipe médicale de non-assistance à personne en danger (art. 422bis du code pénal) ou d'homicide par imprudence (art. 418 du code pénal) ⁽²⁰⁾.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Connaître les procédures chirurgicales à risque de saignement
- Être conscient du challenge médical, éthique et légal que représente la prise en charge d'un patient témoin de Jéhovah
- Anticiper les risques, mettre en place les stratégies d'épargne sanguine le plus tôt possible et durant toute la prise en charge

- Travailler en équipe : médecin anesthésiste, médecin intensiviste, chirurgien et médecin généraliste.
- Respecter le contexte psychologique et le cadre légal belge
- Faire signer un document de décharge devant figurer dans le dossier médical.

Ci-dessous une proposition de document de décharge (document modifié à partir des travaux du Professeur Jabbour (16))

TRANSFUSION FREE MEDICINE AND SURGERY PROGRAM

Patient : _____

Physician : _____

- I direct that **no blood transfusion** (including whole blood, red blood cells, white blood cells, platelets, fresh frozen plasma) are to be given me under any circumstances, even if physicians deem such necessary to preserve my life or health. I will accept non-blood volume expanders or other non-blood management.
- I hereby fully and unconditionally release physicians, hospitals and their personnel from liability for any damages, claim or liability related to my refusal of blood or blood products, despite their otherwise competent care.
- The following are my wishes and directions regarding procedures, treatments and blood fractions (initial ALL boxes please) :

PROCEDURE/TREATMENT/PRODUCT	ACCEPT	REFUSE
Albumin (minor blood fraction)		
Recombinant products : epoetine, recombinant factor 7		
Immune globulins (minor blood fractions, RhD immunoglobulin, antivenoms, vaccines)		
Hemophiliac preparations (clotting factors)		
Tissue adhesives (fibrinogen, fibrin glue, thrombin ...)		
Dialysis and Heart-lung equipment/ Cardiopulmonary bypass/ veno-veno bypass (non blood primed)		
Intraoperative blood salvage (« Cell saver ») where extracorporeal circulation is a closed circuit without blood storage (non blood primed)		
Intraoperative hemodilution (where extracorporeal circulation is a closed circuit)		
Plasmapheresis (similar to dialysis)		
Predeposited autologous blood donation / autologous transfusion		
Organ and tissue transplants		

Dated this : _____

Witness : _____

Signature (patient, parent or guardian) : _____

RÉFÉRENCES

1. Chand NK, Subramanya HB, Rao GV. Management of patients who refuse blood transfusion. *Indian J Anaesth* 2014;58(5):658.
2. Lawson T, Ralph C. Perioperative Jehovah's Witnesses: a review. *Br J Anaesth* 2015;115(5):676-687.
3. 2013 Yearbook of Jehovah Witnesses. Watchtower Bible and Tract Society of New York, INC., New York, 2013.
4. INAMI. Prix du sang humain et des produits sanguins labiles 2017 [updated 15 décembre 2016. ; . Available from: <http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/sang-humain-produits-sanguins-labiles-prix.xlsx>.
5. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth* 2016;117(suppl 2):ii74-ii84.
6. Spence RK, Carson JA, Poses R, Pello M, Alexander J, Popovich J, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg* 1990;159(3):320-324.
7. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105(1):198-208.
8. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31(10):517-573.
9. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017 Jun;34(6):332-395.
10. Remmers PA, Speer AJ. Clinical strategies in the medical care of Jehovah's Witnesses. *Am J Med* 2006;119(12):1013-1018.
11. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32.
12. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-417.
13. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA* 2016;316(19):2025-2035.
14. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochr Libr* 2016.
15. Goodnough LT. Preoperative Management and Preparation for Transfusion-Free Surgery. In: *Transfusion-Free Medicine and Surgery*, 60-74, Blackwell Publishing; 2007.
16. Jabbour N. Basic principles of bloodless medicine and surgery. In: *Transfusion-Free Medicine and Surgery*, 338-346, John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
17. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 2009; 103 (suppl1): i3-i13.
18. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochr Libr* 2013.
19. Belgique Ccdmd. Avis n° 16 - Transfusion sanguine et les Témoins de Jéhovah. 2002.
20. Barbot J, «Entre volonté du patient et nécessité médicale. Les médecins face au refus de transfusion». *J Econ Med* 2009; 27: 123-133.
21. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; 42 : 812 - 818.

REMERCIEMENTS

- Je tiens tout particulièrement à remercier le Professeur Patrice Forget qui m'a toujours encouragée et guidée dans la conception et la réalisation de ce travail, et sans qui rien n'aurait été possible.
- Je tiens ensuite à remercier le Professeur Mona Momeni pour son soutien, son aide, l'intérêt et le temps qu'elle a consacrés à mon travail.
- Je tiens enfin à remercier les Professeurs Hermans et Jabbour pour leurs précieux conseils.

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

AFFILIATIONS

- 1 Pr. Mona Momeni, MD, PhD
Cliniques universitaires Saint Luc
Département de médecine aiguë
Service d'Anesthésiologie
Avenue Hippocrate 10
1200 Bruxelles
- 2 Pr. Dr. Patrice Forget, M.D., Ph.D.
Vrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel)
Anesthesiology and Perioperative Medicine
Laarbeeklaan 101,
1090 Brussels, Belgium

CORRESPONDANCE

Dr. VIRGINIE FAUCON

Cliniques universitaires Saint-Luc
Anesthésie et Réanimation
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

virginie.faucon@student.uclouvain.be

Hier, aujourd'hui, demain : une dermatologie de pointe en héritage

Stéphanie Olivier, Diane Declaye, Jean-Marie Lachapelle, Marie Baeck, Dominique Tennstedt (1)

Yesterday, today and tomorrow : Advanced dermatology in heritage

The PEAU'se Dermatology meeting held on March 21, 2016 focused on the understanding of dermatology in the past, present, and future, or, in other words, how the dermatology of the past has shaped the dermatology of today and will further shape the dermatology of tomorrow. Professor Emeritus Jean-Marie Lachapelle shared his experience on controversial pathologies, such as interstitial granulomatous dermatitis, nummular eczema, and Paederus dermatitis. Thereafter, the dermatology team from Cliniques universitaires Saint-Luc provided a series of "tips and tricks" to be remembered in daily dermatology practice.

KEY WORDS

Interstitial granulomatous dermatitis, nummular eczema, Paederus dermatitis

La réunion PEAU'se Dermatologique du 21 mars 2016 a été consacrée aux connaissances dermatologiques du passé, du présent et du futur, ou comment la dermatologie du passé a façonné la dermatologie d'aujourd'hui et de demain. Le Professeur émérite Jean-Marie Lachapelle a fait part de son expérience concernant des pathologies sujettes à controverse comme la dermatite granulomateuse interstitielle, l'eczéma nummulaire, ainsi que la dermatite à Paederus. L'équipe de dermatologie des cliniques universitaires Saint-Luc a exposé une série de « trucs et astuces » à ne pas oublier dans la pratique quotidienne en dermatologie

Que savons-nous à ce propos ?

- La dermatologie est une spécialité pour laquelle l'expérience clinique est et reste très importante.
- Les traitements ont beaucoup évolué en dermatologie ces dernières années. Les préparations magistrales par exemple laissent progressivement la place aux préparations commerciales. Cependant de nombreux traitements gagnent à ne pas être oubliés.

Que nous apporte cet article ?

- Il rappelle les particularités de certaines pathologies plus rares comme la dermatite interstitielle granulomateuse.
- Il fait le point sur des traitements, techniques et outils ayant démontré leur efficacité et à ne pas oublier dans la pratique quotidienne.

What is already known about the topic?

- Dermatology is a specialty for which clinical experience proves of paramount importance and will do so in the future.
- Dermatology treatments have evolved tremendously over recent years. While magisterial preparations have gradually given way to commercial preparations, it should be noted that many treatments are still worth pursuing and should thus be remembered.

What does this article bring up for us?

- It recalls the peculiarities of several rare diseases, such as granulomatous interstitial dermatitis.
- It provides an update of treatments, techniques, and tools that have proven effective and should thus not be forgotten in daily practice.

DERMATOLOGIE, 50 ANS DE PASSION: « À LA RETRAITE ON RÉALISE L'OcéAN DE SES MÉCONNAISSANCES »

Jean-Marie Lachapelle

La **dermatite granulomateuse interstitielle** (ou syndrome d'Ackerman) est une entité mystérieuse qui présente sur bien des aspects des similarités avec le granulome annulaire généralisé. Le syndrome d'Ackerman associe des lésions cutanées linéaires « en cordes » (rope sign) douloureuses et tendues des régions axillaires et thoraciques ou des plaques érythémato-violacées indurées du tronc et des membres, à des épisodes inflammatoires articulaires à évolution potentiellement destructrice (Figure 1).

En général c'est l'examen anatomopathologique qui permet de faire le diagnostic et d'éclairer la présentation clinique. Des histiocytes laminés CD68+ et lymphocytes CD3+ - CD4+ - CD8+ sont mis en évidence entre les fibres de collagène et sont organisés en rosette autour de fibres homogénéisées.

Cette pathologie peut soit être isolée soit associée à une pathologie systémique sous-jacente. Une maladie

autoimmune peut ainsi être associée à cette affection cutanée : polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite séronégative, lupus érythémateux systémique, sclérodermie, sarcoïdose, réticulohistiocytose multicentrique ainsi que vasculite systémique. Les associations avec des pathologies rhumatismales sont les plus fréquentes mais en général sans gravité. Une cause médicamenteuse peut aussi être incriminée, par exemple : gabapentine, allopurinol, febrixostat, etanercept et ipilimumab. Enfin une origine paranéoplasique peut également être retrouvée: syndrome myélodysplasique, lymphome B anaplasique à grandes cellules, carcinome spinocellulaire de l'œsophage voire métastases de tumeurs viscérales.

La dermatite granulomateuse interstitielle est donc une pathologie rare présentant des symptômes parfois atypiques. Il est important de ne pas la méconnaître notamment au vu des pathologies sous-jacentes qui peuvent y être associées.

L'eczéma nummulaire ou eczéma discoïde est une pathologie très fréquente et bien plus facile à diagnostiquer que la dermatite granulomateuse interstitielle. Cette affection vraisemblablement d'origine multifactorielle continue à intriguer le monde dermatologique quant à sa véritable étiologie. Une altération de la barrière cutanée, conduisant à une xérose cutanée représente certainement un facteur très important. La dermatite atopique semble être un facteur prédisposant et certains décrivent même l'eczéma nummulaire comme une variété d'atopie. Plusieurs facteurs aggravants peuvent être suspectés, notamment le tabagisme et la consommation de boissons alcoolisées. Une origine médicamenteuse peut également être envisagée, comme par exemple l'isotrétinoïne (étant donné la xérose cutanée induite), ainsi que l'interféron et la ribavirine (traitements utilisés dans le traitement de l'hépatite C). Les facteurs environnementaux exogènes ne doivent pas être négligés, en particulier les irritants (utilisation domestique ou professionnelle) stimulant l'immunité innée. Les allergènes (cosmétiques et médicamenteux) générateurs d'immunité adaptative pourraient également jouer un rôle dans l'eczéma nummulaire. Il peut donc être utile de réaliser des tests épicutanés chez certains patients atteints d'eczéma nummulaire, en particulier certains conservateurs comme la méthylisothiazolinone, pouvant provoquer des réactions cutanées allergiques très déroutantes (Figure 2).

Le Professeur Lachapelle a profité de cette Peau'se pour faire part d'une pathologie qu'il a côtoyée lors d'un voyage au Vietnam : **la dermatite à Paederus**. Cette pathologie a, au fil des ans et selon les endroits, reçu diverses appellations, comme par exemple la « dermatite vésiculeuse saisonnière » (1915 au Congo Belge, par Rodhain et Houssiau), ou la « dermatitis linearis » (1917 au

Figure 1 : Dermatite granulomateuse interstitielle



lésions cutanées linéaires « en cordes » (rope sign) tendues des régions axillothoraciques et plaques érythémato-violacées indurées

Figure 2 : Eczéma nummulaire sur la face antérieure du tibia droit



Figure 3 : Dermatite à Paederus localisée sur le cou



Figure 4 : Dermatite à Paederus localisée sur la face dorsale de la main : aspect linéaire lié à l'écrasement direct du Paederus sur la peau.



Japon, par Asahi) ou encore la « paederus dermatitis » (1966 au Vénézuéla par Kerdel-vegas). Elle est provoquée par un coléoptère, le paederus, présent dans les régions tropicales et subtropicales, dont la prolifération est favorisée par la chaleur et l'humidité. Cet insecte ne pique pas, mais lors de son écrasement sur la peau, l'hémolymphe contenant les molécules toxiques (la pédérine, la pseudopédérine ainsi que la pédérone) entre en contact avec l'épiderme et provoque des vésicules. Ces molécules serviraient en tant que défense contre les prédateurs : elles inhibent la synthèse de l'ADN et des protéines sur cultures de cellules humaines, bloquant ainsi les mitoses.

Cette dermatite est souvent signalée de manière épidémique et touche les enfants comme les adultes. Sur le tronc et les membres, les lésions sont principalement liées à l'écrasement direct, contrairement au visage et au cou où les lésions seraient plutôt manuportées. La pédérine provoque une dermatite vésicante à type de brûlure à l'endroit de contact. Les lésions évoluent en général en une dizaine de jours, avec risque d'impétiginisation, et peuvent laisser des hyperpigmentations post-inflammatoires persistantes (Figures 3 et 4).

TRUCS ET ASTUCES : POURQUOI NE PAS LES OUBLIER

Équipe de Dermatologie UCL

La dermatologie est une spécialité dans laquelle l'expérience clinique a toute sa place. D'anciennes « formules magiques » permettent parfois de traiter des pathologies de façon simple ou plus appropriée selon les cas. Voici un résumé de plusieurs préparations qui font encore leurs preuves aujourd'hui. Par ailleurs, certains « trucs et astuces » peuvent faciliter notamment le diagnostic d'une infection mycosique, le dépistage du mélanome ou le diagnostic d'allergie.

- « **Shake lotion** » : cette lotion magistrale est fréquemment utilisée pour diminuer les sensations de prurit et assécher rapidement les lésions de varicelle.

*R/ Chlorbutol 2g
Menthol 200mg
Liquueur de Burrow 30g
Alcool 94°
Glycérine 30g
Oxyde de zinc 30g
Xylocaïne 1g
Aqua ad 300ml*

- **Pâte à l'eau** : elle est utilisée notamment pour assécher des lésions érosives et suintantes du siège. Il s'agit d'ailleurs d'un des traitements les moins coûteux pour le soin des fesses du nourrisson. Elle est également employée comme seconde couche dans les fameux traitements « bicouches » permettant ainsi d'augmenter la puissance du corticoïde appliqué en « première couche » (effet occlusif). Elle permet également d'ajouter de l'ichtyol (1%) à la préparation pour ses propriétés antibactériennes et asséchantes.

*R/ Talc
Oxyde de zinc
Glycérine
Eau ana 25g*

- **Corticostéroïdes topiques** : l'intérêt des préparations magistrales de corticostéroïdes topiques est entre autres de pouvoir prescrire de plus grands conditionnements que ceux disponibles en pharmacie. Ils nous permettent également d'adapter la concentration du corticoïde à la pathologie.

Le choix actuel serait plutôt d'utiliser un traitement puissant mais sur une courte durée.

*Par exemple :
R/ Valérate de diflucortolone 0.1 à 0.3%
Cold cream ad 100g*

- **Traitement bicouche** : l'utilisation d'un traitement bicouche consiste en l'application d'une pâte à l'eau ichtyolée « au-dessus » d'un corticoïde topique puissant. Cette technique est utilisée principalement pour traiter les eczémats sévères localisés, lichénifiés ou résistants, ainsi que les prurigos.

*Première couche : Diprolène® crème
Deuxième couche : R/ Icthyol 1g
Pâte à l'eau ad 100g*

- **Tacrolimus à 0.3%** : dans plusieurs indications comme le pyoderma gangréneux, la nécrobiose lipéidique et les manifestations cutanées de la maladie de Crohn (en particulier dans les stomies), le tacrolimus à 0.1% (comme présent dans la spécialité commerciale sous le nom de « Protopic® ») semble être insuffisamment concentré. Il est alors possible d'augmenter la concentration du tacrolimus en le prescrivant sous forme magistrale à partir de comprimés de Prograft®.

*R/ tacrolimus 0.3%
Gel au carbomère ad 100g*

Figure 5 : Nécrobiose lipéidique : traitement instauré par Tacrolimus topique 0,3%



- **Traitement des verrues récalcitrantes** : le traitement des verrues vulgaires peut s'avérer très difficile dans certains cas. En effet il arrive que les verrues résistent aux traitements traditionnels, étant donné leur localisation, leur nombre, leur taille... C'est la raison pour laquelle certaines préparations magistrales ou des techniques d'immunosensibilisation peuvent être utilisées.

- Préparation magistrale à base d'Efudix® et d'acide salicylique.

Celle-ci peut être utilisée seule (à raison d'une application par jour) ou en association avec du Verumal vernis®.

R/ Acide salicylique 1g
Efudix® crème ad 20g

- L'immunothérapie par diphencyprone (DPCP) est une technique utilisée pour traiter des verrues multiples, résistantes aux traitements classiques ou situées dans des localisations difficiles à traiter par les moyens classiques (par exemple des verrues périunguéales multiples). Cette technique est également utilisée dans le traitement de la pelade en plaque.

Le traitement se déroule de la manière suivante : dans un premier temps, une phase de sensibilisation a lieu. Un patch de DPCP à 1-2% est appliqué sur une partie du corps (généralement la fesse du patient) durant 24-48h, ce qui provoque une sensibilisation et dermatite allergique de contact. Par la suite, les verrues sont badigeonnées à l'aide de solution de DPCP à concentration variable selon la localisation et la sensibilité du patient. Un titrage progressif sera effectué jusqu'à obtention d'une réaction eczémateuse. Il est important de couvrir les lésions badigeonnées durant 24h et de les rincer ensuite. La répétition de l'application se fera à intervalle de 7 à 28 jours. L'application sur une localisation (par exemple les mains), peut parfois (lors de la réaction immunitaire) faire disparaître de façon concomitante les verrues situées en d'autres endroits, même là où le produit n'a pas été appliqué.

Ce traitement est contre-indiqué chez les patients greffés ou immunodéprimés, pendant la grossesse, l'allaitement et chez les enfants de moins de 10 ans. Les effets indésirables sont fréquents : apparition de vésicules ou de bulles localement, éruption eczémateuse localisée ou généralisée, lymphadénopathie régionale, urticaire de contact, réaction érythème-polymorphe-like ainsi que dyschromie.

Les résultats sont variables, mais globalement encourageants. La difficulté est qu'il est impossible d'évaluer la part de régression spontanée des verrues (estimée à 2/3 des verrues endéans les deux ans). La durée moyenne du traitement est d'une semaine à 14 mois, le nombre moyen de

badigeons est de cinq. Le résultat serait meilleur en cas d'association d'un traitement kératolytique ou d'un décapage mécanique.

- **Que mettre dans la bouche ?**

Un gel de carbopol ou un gel de carbomère avec incorporation d'un corticoïde ou de tacrolimus peuvent être utilisés dans diverses pathologies.

- **Traitements par injections**

- **Vincristine®**: le sulfate de vincristine est destiné à la prise en charge du sarcome de Kaposi comprenant moins de 10 nodules. On dilue 1mg de produit dans 2,5ml de sérum physiologique (=dilution à 0,4mg/ml), puis on l'utilise en injections intralésionnelles. Les effets secondaires locaux sont fréquents : douleur, érythème, œdème, érosion, ulcération, bulle ou induration.

Figure 6 : Sarcome de Kaposi sur la plante du pied gauche : traitement instauré : injections locales de vincristine®



- **Glucanthime®** : l'antimoniote de méglumine à 1.5g/5ml (les ampoules sont prêtes à l'emploi), est utilisé pour le traitement de la leishmaniose cutanée : moins de cinq lésions et diamètre de celles-ci inférieur à 4cm. Une injection intralésionnelle de 1ml/cm² aux 4 points cardinaux est réalisée. Les injections sont à répéter toutes les 2 semaines jusqu'à guérison complète. Les effets secondaires sont rares, hormis un petit risque de nécrose cutanée. Un suivi rapproché est également nécessaire.

Figure 7 : Leishmaniose cutanée du mollet : traitement par injections locales de Glucanthime®



Figure 8 : Leishmaniose cutanée : évolution après 2 injections de Glucanthime intralésionnelles



- **L'acide trichloracétique (TCA)** : le TCA à 33% est utilisé pour le traitement de xanthélasmas ainsi que pour des cautérisations superficielles. Il faut éviter le contact avec les yeux et employer une protection vis-à-vis du soleil durant 6 semaines après application au coton-tige. Le TCA à 70% est utilisé par certains pour fermer des cicatrices de piercings ainsi que pour le traitement de cicatrices en pic à glace de l'acné. Il est appliqué à l'aide de l'extrémité d'un cure dent ou d'une aiguille. L'effet secondaire local principal est un risque de nécrose cutanée.

- **KOH-Parker®** : cet examen permet de mettre en évidence par examen direct des dermatophytes ainsi que des levures présentes à la surface de la peau. Pour réaliser cet examen, on utilise du KOH à 20% (ou 40%) avec ou sans glycérol. La potasse caustique est un réactif éclaircissant : dissolution des éléments non fongiques, du ciment interkératinocytaire et des débris protéinés, et blanchissant les pigments.

La récolte de l'échantillon nécessite une désinfection de la surface à l'aide d'une solution alcoolique, puis l'application du matériel (squames, cheveux, frottis vaginaux ou buccaux, ...) sur une lame et dépôt d'une goutte de potasse caustique diluée à 20% (40% pour les ongles), préalablement mélangée à de l'encre Parker®. Le tout est recouvert par une lamelle. Il faut 10 à 15 minutes afin d'obtenir un éclaircissement de la lame et la dissolution des squames, cheveux et/ou débris. L'examen direct microscopique permet de mettre en évidence les filaments septés aisément distincts des spores de dermatophytes, des levures ovalaires du candida ou encore de l'aspect en « spaghetti boulette » du Malassezia.

Cette technique peu onéreuse nous aide à poser, avec peu de matériel, un diagnostic facile et rapide des infections fongiques. Elle nécessite cependant d'avoir un microscope optique à disposition, et d'avoir un minimum d'expérience pour la réalisation de l'examen ainsi que pour l'interprétation.

- **Les biopsies de surfaces** : nous pouvons utiliser cet examen pour démontrer la présence d'une mycose, d'une scabiose ou d'une démodécie. Il consiste en l'application pendant dix secondes d'une lame avec colle au cyanoacrylate sur la peau du patient. Elle est ensuite décollée délicatement et examinée au microscope optique.

- **Dépistage du mélanome** : au cours des années 1980, les « outils » pour poser le diagnostic de mélanome cutané étaient pauvres. En 1985, la règle ABCD a été proposée pour détecter le plus précocement possible un mélanome cutané.

Initialement destinée aux médecins avant l'avènement de la dermoscopie, elle est aujourd'hui principalement employée pour l'éducation des patients à l'autosurveillance cutanée trimestrielle.

En 2004, la règle ABCD est complétée par l'introduction du critère E (peut-être le critère le plus important) pour Evolution.

- A= asymétrie
- B= bordure irrégulière, dentelée
- C= couleurs différentes
- D=diamètre >5-6mm
- E= évolution (modification rapide, saignement, prurit)

Cette méthode a cependant ses limites, notamment pour le dépistage du mélanome nodulaire, desmoplasique, achromique, unguéal et de l'enfant.

En 1998, suite au constat que chaque individu est caractérisé par un *pattern* naevique spécifique, est apparue la règle du « vilain petit canard ». Elle consiste à rechercher le naevus qui ne ressemble pas aux autres naevi d'un individu.

- **ROAT test** (*Repeated Open Application Test* ou test ouvert d'application répétée), permet de tester les produits personnels du patient en vue de mimer l'exposition réelle. Il est facile à réaliser, car ne nécessite pas de matériel. Il suffit de faire appliquer une à deux fois par jour pendant 7 à 14 jours, dans le pli du coude le produit suspecté. Ce test est utilisé chez les patients pour qui un

résultat rapide est nécessaire. On peut également faire usage de ce test pour des collyres ou produits oculaires hautement suspectés d'avoir occasionné un eczéma de contact, lorsque les tests épicutanés sont négatifs. La peau du pli du coude ressemble en effet plus à celle des paupières que la peau du dos, plus épaisse.

- **Nickel spot test** : ce test permet de détecter la présence de nickel dans les objets métalliques ; Il s'agit d'un test à la diméthylglyoxime et ammoniaque. Il suffit d'en appliquer une goutte sur la partie métallique suspecte à l'aide d'un coton tige. Si ce dernier devient rose, cela signifie que ce métal contient du nickel (qui est susceptible de provoquer une réaction allergique de contact).

Conflits d'intérêts : aucun

AFFILIATIONS

- 1 Service de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique

CORRESPONDANCE

Pr. MARIE BAECK, MD., PHD.

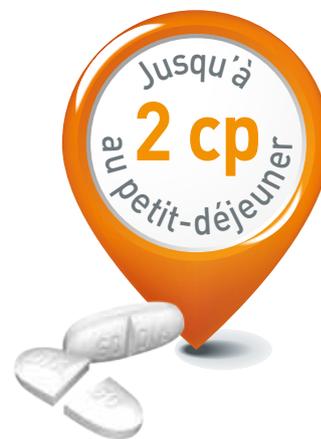
Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Département de Dermatologie
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Brussels
Belgium

Tel 00 32 2 764 14 72

Fax 00 32 2 764 80 27

Email: marie.baeck@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 G6PD. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS* :** **Risque d'hypoglycémie** - contre-indiqué : miconazole; déconseillé : phénybutazone, 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 adrénérergiques 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, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés : cas d'érythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonuré 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 sulfonuré 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.

Une tumeur hypophysaire corticotrope silencieuse révélée par une galactorrhée

Caroline Fobe (1), Etienne Marbaix (2), Thierry Gustin (3), Etienne Delgrange (4)

Clinically silent corticotroph tumor revealed by galactorrhea

Galactorrhea associated with a sellar mass results in a large differential diagnosis. We discuss the case of a female patient harboring an invasive macroadenoma upon MRI, clinically associated with galactorrhea and mild hyperprolactinemia. The discrepancy between the large tumor size and mild prolactinemia, as well as the rapid normalization of prolactinemia under cabergoline without associated tumor volume reduction were considered arguments pleading against the lactotroph tumor diagnosis. Despite the lack of hypercortisolism-related clinical symptoms, with normal free urinary cortisol levels and normal cortisol suppression under dexamethasone, a silent corticotroph adenoma was suspected preoperatively, owing to the mildly-elevated ACTH levels in contrast with normal cortisol levels.

KEY WORDS

Hyperprolactinemia, silent corticotroph adenoma, stalk compression, β -endorphins, subclinical Cushing's disease

Une galactorrhée associée à une masse sellaïre offre un large diagnostic différentiel. Nous présentons l'histoire d'une patiente avec un diagnostic iconographique de macroadénome hypophysaire invasif, associé à une galactorrhée et à une légère hyperprolactinémie. La dissociation entre la grande taille de la tumeur et la faible hyperprolactinémie, la normalisation rapide du taux de prolactine sous cabergoline sans réduction du volume tumoral, poussent à mener la réflexion plus loin que le diagnostic de prolactinome. Malgré l'absence de signe clinique caractéristique d'hypercorticisme, une cortisolurie et un test de freinage normaux, le diagnostic de tumeur corticotrope « silencieuse » est suspecté en préopératoire sur base de taux légèrement élevés d'ACTH contrastant avec des cortisolémies normales.

Que savons-nous à ce propos ?

L'existence de tumeurs de la lignée corticotrope sans hypercorticisme clinique est connue depuis 1975. Il est apparu au fil du temps que ces tumeurs sécrétant une forme d'ACTH biologiquement moins active étaient moins bien différenciées et plus agressives.

Que nous apporte cet article ?

Le cas présenté illustre l'importance d'un dosage systématique de l'ACTH dans les tumeurs hypophysaires cliniquement non fonctionnelles, afin de suspecter le diagnostic de tumeur corticotrope en préopératoire et d'anticiper le risque d'insuffisance surrénalienne. Il permet par ailleurs de discuter l'association privilégiée avec une hyperprolactinémie.

What is already known about the topic?

Corticotroph tumors without clinical hypercortisolism-related signs have been recognized since 1975. Based on experience, these tumors appear to secrete less biologically active ACTH, whilst being less differentiated yet more aggressive

What does this article bring up for us?

This case illustrates the relevance of systematically dosing ACTH in clinically non-functioning tumors in order to be able to detect a silent corticotroph adenoma, while anticipating the risk of postoperative adrenal insufficiency. This case has enabled us to discuss the mechanism underlying the associated hyperprolactinemia.

INTRODUCTION

Les tumeurs endocrines hypophysaires non-fonctionnelles, définies par un manque de symptôme clinique lié à un excès d'une hormone hypophysaire, représentent près de 30% des tumeurs hypophysaires opérées. Parmi celles-ci, les tumeurs de la lignée gonadotrope forment la majorité des cas, tandis que l'adénome corticotrope silencieux (SCA) est rare (1,2). Ce dernier se définit par l'absence de manifestation clinique d'une maladie de Cushing malgré la présence d'ACTH et/ou de ses précurseurs dans les cellules tumorales. À la biologie sanguine, il est souvent caractérisé par une élévation modérée des taux d'ACTH mais avec des taux normaux de cortisol (3).

À travers les études cliniques, le SCA est reconnu pour sa croissance expansive et invasive. Sa présentation clinique est dominée par des symptômes d'effet de masse tumorale (4). C'est pourquoi, la chirurgie transsphénoïdale est le traitement de choix des adénomes non-fonctionnels, afin de corriger ou prévenir les complications engendrées par une compression des structures autour de la tumeur. De la radiothérapie post-opératoire est parfois nécessaire.

Quelques cas de SCA accompagnés d'une légère hyperprolactinémie sont décrits dans la littérature. Plusieurs mécanismes étiologiques de cette élévation de la prolactinémie sont mis en évidence : hyperprolactinémie dite de « déconnection » par levée du tonus dopaminergique inhibiteur (conséquence d'une compression de la tige pituitaire, d'une hypertension intrasellaire réduisant le flux sanguin portal ou d'une atteinte hypothalamique) ; hyperprolactinémie par hyperplasie des cellules lactotropes due à une inhibition de la sécrétion de dopamine par une production tumorale d'endorphines ; hyperprolactinémie tumorale dans les cas exceptionnels de double adénome hypophysaire lactotrope et corticotrope silencieux (5-7).

L'observation clinique illustrée dans cet article offre l'opportunité de se pencher quelque peu sur l'entité peu commune de l'adénome corticotrope silencieux et son association à une hyperprolactinémie. Il est important de ne pas tomber dans le piège d'un diagnostic de prolactinome.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente de 35 ans, référée pour un macroadénome hypophysaire envahissant le sinus sphénoïdal, associé à une légère hyperprolactinémie.

La patiente a consulté initialement en été 2010 avec, pour plainte principale, une galactorrhée bilatérale indolore, accompagnée de fatigue, nervosité et bouffées de chaleur nocturnes et diurnes. Les cycles menstruels sont moins réguliers mais toujours présents. Une prise de poids est signalée et attribuée à une alimentation moins bien structurée suite à un déménagement. Le taux de prolactine vérifié le 7/7/2010 est légèrement majoré à 32,9 ng/mL [N=3,0 à 29,0]. Dans le décours du bilan de cette hyperprolactinémie symptomatique, le médecin

généraliste avait demandé une radiographie du crâne et un examen ophtalmologique, tous deux strictement normaux. Une imagerie par résonnance magnétique (IRM) hypophysaire est réalisée le 17/3/2011 (Figure 1), montrant quant à elle une masse sellaire de 16 x 10 x 8 mm de diamètre. La lésion rehausse de manière hétérogène après contraste et présente un signal nettement hétérogène en pondération T2, essentiellement hyperintense. Secondairement, on note une légère déviation vers la droite de la tige pituitaire mais il n'y a pas de compression chiasmatique ni d'extension à hauteur des sinus caverneux. Un traitement par cabergoline (Sostilar®) 0,25 mg par semaine est instauré. La cabergoline normalisera le taux de prolactine et abolira les symptômes associés mais ne permettra pas une diminution de la taille de l'adénome hypophysaire, selon le contrôle par IRM le 4/10/2011. Celui-ci montre toujours un processus expansif médio-hypophysaire avec une déformation du versant antéro-inférieur du plancher sellaire à hauteur du sinus sphénoïdal.

La patiente nous est alors adressée le 18/11/2011, dans le but de discuter d'une chirurgie de cet adénome invasif, compte-tenu de son jeune âge. À l'anamnèse, la patiente se dit relativement anxieuse et se plaint de céphalées frontales. Il n'y pas d'antécédent médico-chirurgical relevant. Dans les antécédents gynéco-obstétricaux, la ménarche est survenue vers l'âge de 14 ans et demi. Elle a eu deux grossesses qui ont été interrompues. Elle a eu recours à une contraception oestro-progestative durant une dizaine d'années, interrompue en 2010. Les cycles menstruels sont spontanés et assez réguliers. Le traitement actuel consiste en cabergoline 0,25 mg par semaine, escitalopram 10 mg par jour, lormétazépam 2 mg par jour au coucher ainsi que paracétamol si nécessaire. À l'examen clinique, on note un poids de 70,8 kg pour une taille de 165,5 cm (BMI à 25,9 kg/m²). Le tour de taille est de 85 cm. La palpation thyroïdienne est normale. Le pouls est régulier, à une fréquence de 76 pulsations/min. La tension artérielle est à 142/86 mm Hg. L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. Il n'y a pas de stigmata d'acromégalie ni d'hypercorticisme. En particulier, on ne décèle ni vergeture, ni ecchymose, ni amyotrophie. Une biologie sanguine complémentaire est réalisée après cette consultation et objective une concentration sérique d'ACTH élevée à 65 pg/mL [N=5-49] et de cortisol à la limite supérieure de la normale, à 19,5 µg/dL [N=3,7-19,4]. La prolactine est indétectable et l'IGF-1 normale.

Des examens complémentaires sont réalisés au cours d'une hospitalisation pour bilancer l'augmentation d'ACTH. Celle-ci est confirmée, sans augmentation parallèle de la cortisolémie et le rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol est aboli (Tableau 1). La cortisolurie est à peine majorée à 61,8 µg/24h [N < 60µg/24h] mais pour un recueil couvrant probablement plus de 24h (diurèse de 4500 mL avec une créatininurie à 1998 mg alors que la valeur attendue en fonction du sexe, du poids et de l'âge est de 1390 mg). Le freinage au test à la dexaméthasone de 4 x 0,5 mg/jour pendant deux jours (Tableau 2) est normal en terme de cortisolémie [cortisol

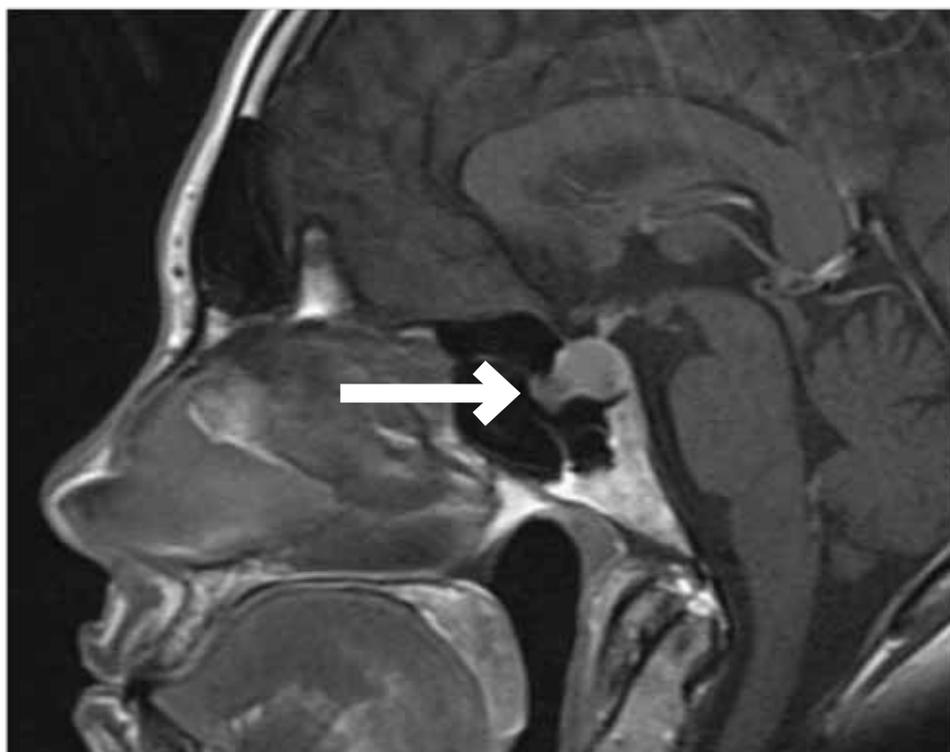
Tableau 1 : Profil de sécrétion du cortisol et de l'ACTH

	20h	24h	8h
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	12,9	11,2	13,6
ACTH (pg/mL)	101		80

Tableau 2 : Test de freinage à la dexaméthasone à faible dose (4 x 0,5 mg/j pendant 2 jours)

	J0	J+1	J+2
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	13,2	/	1,5
ACTH (pg/mL)		55	43

Figure 1 : IRM en pondération T1 après injection iv de gadolinium. La lésion sellaire mesure 16 x 10 x 8 mm et fait protrusion dans le sinus sphénoïdal (flèche)



sérique à J+2 8h00 : $N < 1,8\mu\text{g/dL}$) et de cortisolurie de 24h [cortisolurie de J+1 à J+2 : $N < 10\mu\text{g}$] (diurèse de 4150 mL mais avec une créatininurie à 1140 mg) tout en notant que l'ACTH n'est par contre pas freiné [$N < 5\text{ pg/mL}$]. Face à ces résultats émerge l'hypothèse d'un macro-adénome corticotrope cliniquement silencieux, associé initialement à une hyperprolactinémie modérée et résolutive sous cabergoline.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

L'indication chirurgicale a été retenue, compte tenu du caractère invasif de l'adénome potentiellement corticotrope silencieux. La patiente a été opérée le 12/6/2012 par voie endoscopique transnasale transsphénoïdale.

L'analyse anatomo-pathologique des prélèvements confirme l'hypothèse diagnostique d'un adénome hypophysaire, comme en témoigne la rupture de la trame de réticuline. La majorité des cellules présente un immunomarquage cytoplasmique de l'ACTH (Figure 2), tandis que seules quelques rares cellules (0,1%) montrent un immunomarquage de la prolactine (Figure 3). Environ 3% des cellules néoplasiques présentent un immunomarquage de Ki67, tandis qu'on ne voit pas d'immunomarquage de p53. Il s'agit en conclusion d'un adénome hypophysaire exprimant l'ACTH.

Figure 2 : Immunomarquage de l'ACTH

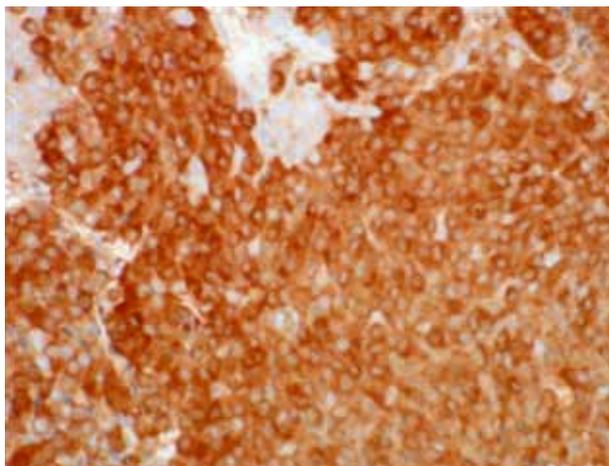
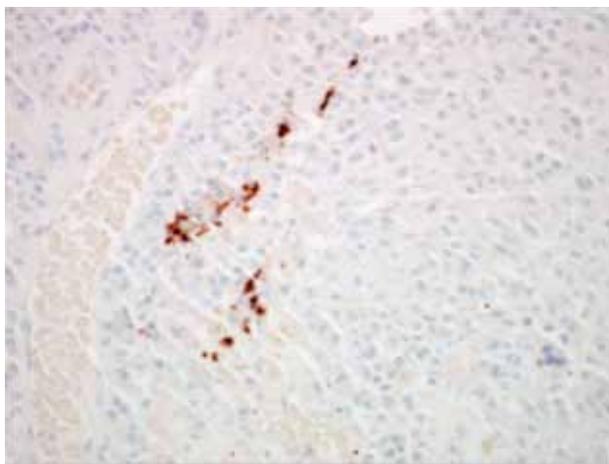


Figure 3 : Immunomarquage de la prolactine



En post-opératoire, la patiente a développé une insuffisance cortisolique, tel que le démontre le dosage sérique du cortisol, réalisé à 8h00, égal à 1,3 µg/dL [N >10]. Une substitution par hydrocortisone à 30 mg par jour est instaurée et rapidement diminuée puis totalement arrêtée en octobre 2012 au vu de la normalisation de la cortisolémie. L'évolution post-opératoire est optimale, avec des fonctions antéhypophysaires normales, un taux de prolactine sérique dans les normes, un rythme nyctéméral du cortisol normal, une cortisolurie de 24h normale et des contrôles IRM ne montrant pas de résidu adénomateux post-opératoire. La patiente a perdu une

douzaine de kg en un an, après l'opération. En effet, le poids est de 58,7 kg et le tour de taille de 75 cm le 21/10/2013. Elle est désormais suivie annuellement via un contrôle par IRM et un dosage de la cortisolurie.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Notre observation clinique illustre les étapes réflexives depuis un symptôme de galactorrhée, jusqu'à la mise en évidence d'un macro-adénome corticotrope silencieux associé à une sécrétion de prolactine.

En cas de galactorrhée, le dosage de la prolactinémie est indiqué. Chez la femme, l'anamnèse doit être orientée sur la présence ou non de troubles du cycle menstruel. Une hyperprolactinémie tumorale est toujours accompagnée de troubles du cycle, dont l'importance est corrélée au degré d'hyperprolactinémie (8). La valeur de prolactinémie de la patiente est faiblement élevée à 32,9 ng/mL [N=3,0-29,0] et les cycles menstruels sont assez réguliers. De plus, en cas de prolactinome, la taille de la tumeur estimée à l'IRM est généralement bien corrélée au taux de prolactine dans le sang. L'IRM de la patiente montre un macroadénome de 16 x 10 x 8 mm de diamètre, pour lequel un taux de prolactine > 200 µg/L serait attendu en cas de prolactinome, alors qu'une hyperprolactinémie modérée < 100 µg/L plaide pour une hyperprolactinémie de déconnection (9). Par ailleurs, le traitement des prolactinomes par agoniste dopaminergique a montré son efficacité dans le contrôle de l'hypersecretion de prolactine et dans la réduction du volume tumoral, mais l'IRM de contrôle ne nous montre pas de réponse de la taille de la tumeur au traitement par cabergoline (10). Ces trois discordances entre la théorie et la clinique nous éloignent de l'hypothèse d'un prolactinome, initialement émise. Il faut dès lors orienter notre réflexion vers l'hypothèse d'un adénome mixte qui co-sécréterait de la prolactine, ou vers celle d'un adénome hypophysaire non-fonctionnel exerçant une compression de la tige pituitaire, à l'origine de l'hyperprolactinémie. Les adénomes hypophysaires mixtes co-sécrètent le plus souvent de l'hormone de croissance (GH) et de la PRL. Le dosage sérique de l'IGF-1 est la référence pour pouvoir attester d'un adénome à GH (11) et revient dans les normes, à 148 ng/dL [N= 111-284 pour les patientes entre 35 et 40 ans].

En cas d'adénome hypophysaire non-fonctionnel, il est recommandé de mener des explorations hormonales diagnostiques à la recherche d'une sécrétion pathologique, y compris un dosage du cortisol et de l'ACTH à 08h00 du matin (11). L'élévation du dosage de l'ACTH sans augmentation franche des taux de cortisol nous met sur la piste d'un SCA. Nos valeurs biologiques (Tableau 1) coïncident avec celles retrouvées dans la littérature. À titre d'exemple, dans l'étude clinique de Raverot *et al.* (3) comptant 14 SCA sur 50 adénomes à ACTH, les concentrations sériques de cortisol (nmol/L) à 8h00 chez les patients atteints d'un SCA étaient toutes dans les normes : $294,1 \pm 95,6$ [N = 352-501] alors que les concentrations d'ACTH (ng/L) à 8h00 étaient élevées chez tous ces mêmes patients : $97,7 \pm 77,0$ [N < 26]. Cependant,

en pratique, devant la sévérité possible des symptômes dus à l'effet de masse tumorale caractéristique du SCA et le manque de signe d'hypercorticisme, beaucoup de patients ne bénéficient pas de ces tests de screening en préopératoire. L'absence de diagnostic préopératoire est dès lors fréquente et d'autant plus préjudiciable qu'une insuffisance cortisolique transitoire, potentiellement grave, est possible, comme illustré par notre cas. Dans une série de 12 cas de SCA étudiés par Lopez *et al.* (6), deux d'entre eux ont rencontré une insuffisance post-opératoire en cortisol, nécessitant transitoirement une substitution par glucocorticoïdes.

Alors que la maladie de Cushing est classiquement due à un microadénome, le mode de présentation du SCA est dominé par une symptomatologie liée à l'effet de masse. Un déficit du champ visuel et des céphalées sont les symptômes initiaux les plus repris dans la littérature. Webb *et al.* (12) comptent 70% de céphalées dans leurs cas et 52% de déficits du champ visuel. La quasi-totalité des SCA sont des macroadénomes et leur caractère invasif est souligné par Alahmadi *et al.* (4) qui comptent dans leur étude 31% de cas envahissant franchement le sinus caverneux. Raverot *et al.* (3) ont observé une invasion du sinus caverneux dans 55,5% et du sinus sphénoïdal dans 22,2% des SCA. Le SCA que nous étudions illustre clairement ce potentiel invasif, en l'occurrence du sinus sphénoïdal. La sanction chirurgicale est le traitement de référence des adénomes non-fonctionnels et *a fortiori* des SCA. Une radiothérapie adjuvante peut être envisagée pour les SCA se comportant de manière plus agressive, avec un potentiel de récurrence plus élevé d'après l'examen du caractère invasif de la tumeur en IRM et l'étude des marqueurs de prolifération (13). Les contrôles IRM annuels de la patiente sont rassurants à ce propos.

Bien que la lésion ne s'accompagne pas de symptôme clinique classique d'hypercorticisme, la patiente signalait une prise pondérale importante ces dernières années. La tension artérielle contrôlée à plusieurs reprises en préopératoire était souvent élevée (150/90 mmHg, 140/90 mmHg, 150/90 mmHg). On retrouve cette association obésité/hypertension artérielle dans plusieurs études (3,5,6). Dans ces séries, l'évolution pondérale en post-opératoire n'est pas décrite. Nous avons pu l'observer chez la patiente qui a perdu 12 kg dans l'année suivant l'opération. Cette caractéristique post-opératoire, ainsi que l'hypocortisolémie post-opératoire transitoire, indiquent la présence d'une maladie de Cushing « subclinique ». Ceci illustre bien l'existence d'un continuum depuis une maladie de Cushing due à un macroadénome jusqu'à un macroadénome corticotrope authentiquement silencieux, sans expression ni clinique ni biologique. Raverot *et al.* (13) suggèrent de changer la dénomination de « silent corticotroph adenoma » vers « ACTH tumour without signs of Cushing's disease ». En outre, certains patients avec un SCA peuvent présenter des symptômes cliniques et des variations biologiques typiques de maladie de Cushing à un certain moment de l'évolution de la tumeur (3,14), réalisant un tableau de maladie de Cushing « cyclique ».

L'association d'une hyperprolactinémie à un SCA a déjà été relatée dans quelques études. Dans la série de Scheithauer *et al.* (7), 21 cas de SCA sur 23 ont bénéficié d'un dosage de la prolactine avec mise en évidence d'une hyperprolactinémie dans quatre cas. Sahili *et al.* (5) ont rapporté une légère hyperprolactinémie dans trois SCA sur quatre. Dans l'un de ces trois cas, l'adénome co-sécrétait de la PRL et de l'ACTH, une forme rare d'adénome hypophysaire mixte. Les travaux de Lopez *et al.* (6) relèvent également un cas et ceux de Scheithauer (7) deux cas d'adénome mixte PRL-ACTH silencieux. L'explication de leurs autres cas d'hyperprolactinémie associée est fondée sur l'hypothèse soit d'une hyperprolactinémie de déconnection soit d'une inhibition de la sécrétion de dopamine par la production d'endorphines tumorales. Cette possible cause supplémentaire d'hyperprolactinémie est remise en cause par les travaux de Karavitaki *et al.* (9) qui ne retrouvent pas de différence en terme de prolactinémie entre les macroadénomes corticotropes et les autres sous-types histologiques de macroadénomes non-fonctionnels. Notre histoire clinique se rapproche plus d'un effet de tige ou d'une sécrétion d'endorphines tumorales expliquant l'hyperprolactinémie plutôt que d'un adénome plurisécrétant. En effet, les cellules présentant un immunomarquage de la PRL ne dépassent pas 0,1% de la population tumorale. Cependant, l'hypophyse péri-tumorale n'a pas été prélevée, empêchant d'investiguer la présence ou non d'une hyperplasie des cellules lactotropes suite à une déconnection de la tige pituitaire ou à un effet de β -endorphines.

En conclusion, l'adénome corticotrope silencieux est une tumeur endocrine non-fonctionnelle dont le mode de présentation est variable. Il faut y penser devant une symptomatologie évoquant un effet de masse sellaire. Des dosages hormonaux adéquats et un examen clinique minutieux à la recherche d'une maladie de Cushing subclinique orientent vers le diagnostic.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lorsqu'une tumeur endocrine hypophysaire cliniquement non-fonctionnelle est découverte, le dosage d'ACTH et de cortisol à 8h00 est recommandé, afin de ne pas méconnaître le diagnostic d'une tumeur corticotrope silencieuse. Une hyperprolactinémie modeste peut y être associée et, le cas échéant, si on a la chance d'obtenir un fragment de l'hypophyse péri-tumorale lors de la sanction chirurgicale, il serait intéressant de rechercher une hyperplasie des cellules sécrétant la PRL suite à la déconnection pituitaire ou à l'effet de β -endorphines.

RÉFÉRENCES

1. Horvath E, Kovacs K, Killinger DW, Smyth HS, Platts ME, Singer W. Silent corticotrophic adenomas of the human pituitary gland : a histologic, immunocyto-logic, and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1980; 98: 617-638.
2. Nishioka H, Inoshita N, Mete O, Asa SL, Hayashi K, Takeshita A *et al.* The complementary role of trans-cription factors in the accurate diagnosis of clini-cally nonfunctioning pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2015; 26: 349-355.
3. Raverot G, Wierinckx A, Jouanneau E, Auger C, Borson-Chazot F, Lachuer J *et al.* Clinical, hormonal and molecular characterization of pituitary ACTH adenomas without (silent corticotroph adenomas) and with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 35-43 (doi: 10.1530/eje-10-0076).
4. Alahmadi H, Lee D, Wilson JR, Hayhurst C, Mete O, Gentili F *et al.* Clinical features of silent corticotroph adenomas. 2012; 154(8): 1493-1498 (doi: 10.1007/s00701-012-1378-1).
5. Sahli R, Christ ER, Seiler R, Kappeler A, Vajtai I. Clini-copathologic correlations of silent corticotroph ad-enomas of the pituitary: report of four cases and lit-erature review. *Pathol Res Pract* 2006; 202: 457-464 (doi: 10.1016/j.prp.2006.01.007).
6. Lopez JA, Kleinschmidt-Demasters Bk B, Sze CI, Woodmansee WW, Lillehei KO. Silent corticotroph adenomas: further clinical and pathological obser-vations. *Hum Pathol* 2004; 35: 1137-1147.
7. Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB *et al.* Clinically silent cortico-troph tumours of the pituitary gland. *Neurosurgery* 2000; 47(3): 723-729 discussion 729-730.
8. Delgrange E. Galactorrhée: avec ou sans trouble du cycle ? *La Revue de Médecine Générale* 2016 ; 333 : 14-16.
9. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore H, Trifa-nescu R, Ansorge O, Meston N *et al.* Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolac-tinemia need a re-definition? A study of 226 pa-tients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 524-529.
10. Delgrange E, Daems T, Verheslt J, Abs R, Maiter D. Characterization of resistance to the prolactin-low-ering effects of cabergoline in macroprolactinomas : a study in 122 patients. *Eur J Endocrinol* 2009 ; 160 : 747-752.
11. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S for the French Endocrinology Society non-functioning pituitary adenoma work-group. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(3): 239-247 (doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002).
12. Webb KM, Laurent JL, Okonkwo DO *et al.* Clinical characteristics of silent corticotroph adenomas and creation of an internet-accessible database to facilitate their multi-institutional study. *Neurosurg-ery* 2003; 53:1076-1085
13. Raverot G, Jouanneau E, Trouillas J. Clinicopatho-logical classification and molecular markers of pi-tuitary tumours for personalized therapeutic strat-egies. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 121-132.
14. Baldeweg SE, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J. A spectrum of behaviour in silent corticotroph pitui-tary adenomas. *Br J Neurosurg* 2005; 19: 38-42.

AFFILIATIONS

- (1) MACCS 1^{ère} année de pédiatrie , UCL.
- (2) Service d'Anatomie Pathologique, Cliniques Universitaires Saint-Luc.
- (3) Service de Neurochirurgie, CHU UCL Namur.
- (4) Service d'Endocrinologie, CHU UCL Namur.

CORRESPONDANCE

Dr. CAROLINE FOBE

Centre hospitalier Epicura Hornu
Route de Mons 63, 7301 Hornu.
Caroline.fobe@student.uclouvain.be



Xarelto[®]

rivaroxaban

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 engourdis 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 e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> 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



Listeria monocytogenes : une cause rare de péritonite bactérienne spontanée dans un contexte d'ascite carcinomateuse

Melina Terrana, Laurence Faugeras, Anne-Caroline Courtois, Lionel D'Hondt (1)

Listeria monocytogenes: a rare cause of spontaneous bacterial peritonitis in a carcinomatous ascites setting

Spontaneous bacterial peritonitis affects approximately 30% of hospitalized cirrhotic patients (1). Similar cases have been reported in patients suffering from carcinomatous ascites or receiving peritoneal dialysis (2). The most common pathogens are *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococci spp.*, and *Enterobacteriaceae spp.* (3). In a minority of cases (<5%), other microorganisms are found, such as *Candida*, anaerobic bacteria, and *Listeria* (3). Only 108 cases of PSB *Listeria* have been reported in the scientific literature since 1977 (4). Identifying these cases proves paramount, because they are mainly resistant to cefotaxime (5).

KEY WORDS

Listeria monocytogenes, spontaneous bacterial peritonitis, penicillin

What is already known about the topic?

Listeria monocytogenes is a rare cause of bacterial peritonitis, associated with poor prognosis. Appropriate antibiotic therapy may limit the damage.

What does this article bring up for us?

We illustrate this issue on the basis of a clinical case. We then provide a reminder on adequate care and optimal treatment.

Les péritonites bactériennes spontanées affectent environ 30 % des patients cirrhotiques hospitalisés (1). Des cas similaires ont également été rapportés chez des patients souffrant d'une ascite carcinomateuse ou bénéficiant d'une dialyse péritonéale (2). Les pathogènes les plus incriminés sont *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococci spp.*, et *Enterobacteriaceae spp.* (3). Dans une minorité de cas (<5%), nous retrouvons le *Candida*, les bactéries anaérobies et le *Listeria* (3). Seulement 108 cas de péritonites à *Listeria* ont été rapportés dans la littérature depuis 1977 (4). L'importance de l'identification est que, dans la plupart des cas, il existe une résistance au Cefotaxime (5), antibiotique de choix dans les péritonites bactériennes spontanées.

Que savons-nous à ce propos ?

Listeria monocytogenes est une cause rare de péritonite bactérienne. Malheureusement, elle est de mauvais pronostic. Une antibiothérapie appropriée peut limiter les dégâts.

Que nous apporte cet article ?

Nous illustrons la problématique par un cas clinique. Nous rappelons ensuite la prise en charge adéquate afin d'optimiser le traitement et la poursuite des soins.

INTRODUCTION

L'envahissement métastatique hépatique peut conduire à une insuffisance hépatique responsable d'une diminution de l'immunité. En effet le foie abrite 90 % du système réticulo-endothélial qui joue un rôle crucial dans l'éradication des bactéries. La migration des monocytes et la phagocytose sont également affaiblies dans ce genre d'atteinte.

Listeria monocytogenes est un bacille gram positif aérobie et anaérobie facultatif qui se développe à basse température. Le germe se transmet par voie oro-fécale à partir d'aliments contaminés : lait non pasteurisé, charcuteries, produits laitiers, fromage à pâte molle, fruits et légumes crus (4). Les syndromes cliniques les plus associés au *Listeria* sont la bactériémie, les méningo-encéphalites, l'endocardite, les infections pendant la grossesse ou chez les nouveaux nés et les gastro-entérites. Par contre, elle est une cause très rare de péritonite bactérienne (6). La contamination peut se faire par voie hématogène ou par translocation à partir du tube digestif, cette dernière est facilitée par la présence d'anastomoses porto-caves, comme c'est le cas dans les cirrhoses (7).

Certains auteurs rapportent que l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) au long court, faciliterait les translocations bactériennes intestinales et augmenterait donc le risque de péritonite spontanée (8). Notre patiente était sous Omeprazol 40 mg depuis plusieurs années pour des symptômes de reflux.

VIGNETTE CLINIQUE

La patiente, âgée de 54 ans, était suivie pour un cholangiocarcinome découvert en janvier 2015, d'emblée métastatique au niveau hépatique. Elle avait reçu une première ligne de chimiothérapie à base de Cisplatine-Gemcitabine selon le schéma anglais. La Cisplatine était donnée à la dose de 30 mg/m² aux J1 et J8 et la Gemcitabine à la dose de 1000 mg/m² aux J1 et J8 d'un cycle de 21 jours. Suite à la progression des lésions hépatiques et à l'apparition de métastases pulmonaires, ganglionnaires et péritonéale, la patiente bénéficiait d'une deuxième ligne de traitement par 5 FU-acide folinique. Il s'agit d'une chimiothérapie qui se donne par voie intraveineuse à raison d'une fois toutes les 2 semaines, avec une pompe de 5FU pendant 48h à la dose de 2800 mg/m². En septembre 2015, suite à une nouvelle progression hépatique, la chimiothérapie est changée en Taxol hebdomadaire 3 semaines sur 4 à la dose de 80 mg/m².

Elle est hospitalisée en novembre 2015 pour mise au point de fièvre avec présence de *Listeria monocytogenes* dans la ponction d'ascite réalisée en consultation, 48h avant son admission.

À son admission, la patiente présentait une importante altération de l'état général avec une fièvre à 40°C. L'examen clinique montre une ascite importante. L'abdomen est peu dépressible mais indolore. L'examen cardio-vasculaire mets en évidence un souffle systolique 2/6 et une hypoventilation aux deux champs pulmonaires. L'examen neurologique quant à lui montre une parésie du membre supérieur droit 2/5 non connu auparavant.

Les examens biologiques montrent des globules blancs à 25 750/mm³ (3.90-11.10), une hémoglobine à 9.6 g/dl (12.0-15.8) et des plaquettes à 133 000/μl (150-400). La créatinine est majorée à 1.41 mg/dl (0.52-1.04) et l'urée à 113 mg/dl (15-36). On retrouve une bilirubine totale augmentée à 4.86 mg/dl (0.00-1.30) avec une bilirubine directe à 4.05 mg/dl (0.00-0.40). L'enzymologie hépatique montre des LDH majorés à 5898 UI/l (313-618) avec des phosphatases alcalines à 960 UI/l (38-126), des aspartates transaminases (GOT) à 451 UI/l (14-36), des alanines transaminases (GPT) à 86 UI/l (9-52) et des Gamma-GT à 1052 UI/l (12-43). La protéine C réactive est à 232.80 mg/l (<15.00).

La ponction d'ascite montre qu'il s'agit d'un exsudat avec des leucocytes à 2233 (52 % de neutrophiles et 37 % de lymphocytes) et une culture positive pour du *Listeria monocytogenes* (multi-S).

Les hémocultures réalisées 48 h post ponction sont également revenues positives pour du *Listeria monocytogenes* (multi-S).

Devant le tableau neurologique, une ponction lombaire et une IRM cérébrale ont été réalisées afin d'exclure une méningite secondaire.

La ponction lombaire a été réalisée 48 heures post-antibiothérapie. Le liquide était eau de roche. On notait moins de 1 élément nucléé, la glycorachie était diminuée à 82 mg/dl pour une glycémie à 190 mg/dl, les lactates étaient à 3.10 mmol/L (1.20-2.10) et les protéines étaient majorées à 0.99 g/L (0.15-0.45). La ponction n'était donc pas en faveur d'une méningite.

L'IRM cérébrale montrait uniquement des lésions vasculo-ischémiques, d'allure récente, expliquant la symptomatologie au niveau du membre supérieur droit.

La patiente était porteuse d'un foramen ovale perméable avec un antécédent récent de TVP pouvant être à l'origine de son AVC.

La patiente présentait donc un tableau de bactériémie à *Listeria* compliquée d'une péritonite. Du point de vue oncologique, elle était en progression hépatique et débutait un syndrome hépatorénal dans ce contexte. Elle a été traitée par Pentrexyl à la dose de 2 g 6x/j et par Gentamycine à la dose de 80 mg 3x/j pour une durée totale de 14 jours en raison de la présence d'une méningo-encéphalite. Malheureusement la patiente est décédée 2 semaines après son admission des suites des complications de son cholangiocarcinome et de l'infection concomitante. Il n'y a pas eu d'autopsie réalisée.

DISCUSSION

Le diagnostic de péritonite à *Listeria* repose sur la positivité des cultures du liquide d'ascite, généralement après quatre jours d'incubation. Une bactériémie est associée dans plus de 62 % des cas et est liée à un moins bon pronostic (9). La présentation clinique ne se distingue pas des autres péritonites bactériennes, à savoir, distension et douleur abdominale, fièvre, éventuellement contracture abdominale. Néanmoins ces signes péritonéaux peuvent être modérés voire absents, surtout chez les personnes âgées, dénutries ou immunodéprimées (15).

Dans notre cas, la patiente présentait une fièvre à 40°C sans symptomatologie abdominale. Certains auteurs rapportent une différence au niveau de l'analyse du liquide d'ascite qui serait à prédominance lymphocytaire et avec un taux de protéines plus élevé dans le cas d'une infection à *Listeria* (10-11). Dans notre cas, le liquide était à prédominance neutrophilique et le dosage protéique n'avait pas été réalisé.

Les péritonites à *Listeria* sont associées à une mortalité de 30 %, avec un moins bon pronostic si l'antibiothérapie empirique est inappropriée, même si une adaptation précoce des antibiotiques ce fait par après (9).

Le traitement empirique des péritonites bactériennes spontanées habituellement recommandé consiste en l'administration d'une céphalosporine de troisième génération, généralement du Céfotaxime (12). Cependant, ce traitement est inapproprié lors d'une infection par du *Listeria*. L'ampicilline seule ou en association avec

un aminoglycoside est le traitement de choix. (12). Le triméthoprim-sulfaméthoxazole et l'érythromycine ont été utilisés avec succès chez les patients allergiques à la pénicilline (13). La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours (12). Il est recommandé de répéter la ponction d'ascite 48 heures post-antibiothérapie afin de s'assurer de la bonne réponse thérapeutique aux antibiotiques. Le taux de globules blancs dans la ponction d'ascite doit avoir diminué de 25 % pour que la réponse soit favorable. Certains auteurs préconisent l'administration d'albumine en parallèle avec celle des antibiotiques afin de réduire l'incidence du syndrome hépatorénal, essentiellement chez les patients avec une bilirubine totale >4 mg/dL ou une créatinine >1 mg/dL, comme c'était le cas chez notre patiente (14). L'association de l'albumine aux antibiotiques diminuerait l'incidence du syndrome hépatorénal de 30 % à 9 % et améliorerait le pronostic.

Le taux de récurrence chez les personnes qui présentent un premier épisode de péritonite spontanée bactérienne, tous germes compris est de l'ordre de 70 % dans l'année. L'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique réduirait le risque à 20%. L'antibiotique de choix dans ces conditions est la norfloxacine. Cependant, dans le cas d'une infection par *Listeria*, il est recommandé d'utiliser du Triméthoprim-sulfaméthoxazole en prévention secondaire (12).

Au vu du taux important de mortalité associé aux péritonites à *Listeria*, certains auteurs pensent qu'il faudrait éviter les aliments à risque chez les patients cirrhotiques, comme c'est le cas pour les femmes enceintes et les patients immunodéprimés (4).

CONCLUSIONS

L'infection du liquide d'ascite par du *Listeria monocytogenes* reste une entité rare malgré l'augmentation du nombre de cas rapportés ces dernières années. Il faut y être d'autant plus attentif que la bactérie est résistante aux antibiotiques utilisés classiquement dans le traitement de la péritonite bactérienne spontanée et qu'elle s'accompagne d'un mauvais pronostic.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant un tableau fébrile chez un patient cirrhotique qui présente de l'ascite, il faudra toujours réaliser une ponction d'ascite car elle est la clé du diagnostic de la péritonite bactérienne et aussi à *Listeria*.

La réalisation précoce d'une carte bactériologique permettra d'ajuster le traitement antibiotique de manière appropriée et ainsi de majorer les chances de survie.

RÉFÉRENCES

1. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61(2): 297-310.
2. Roldan P, Banares R, Piqueras B, de Diego A, Castellote I, Casado M *et al.* Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*. *Rev Esp Enferm Dig* 1995; 87 : 889-92.
3. McHutchison JG, Runyon BA. Spontaneous Bacterial Peritonitis. In: *Surawicz, Owen, RL., editors. Gastrointestinal and Hepatic Infections*. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p 455.
4. Joan H, Marwan M, Jaimie P. Are Nectarines to Blame? A Case Report and Literature Review of Spontaneous Bacterial Peritonitis Due to *Listeria monocytogenes*. *Conn Med* 2015; 79: 31-36.
5. Felisart, A, Rimola, Arroyo V. Cefotaxime is more effective than ampicillin-tobramycin in cirrhotic patients. *Hepatology* 1985; 5 : 457-462.
6. Mandell, GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. *Listeria monocytogenes*; p. 2707.
7. Le Dinh T, De La Blanchardière A, Chritoforov B. Infections bactériennes chez le malade atteint de cirrhose. *Ann Méd Interne* 1996 ; 147 : 413-31.
8. Desphande A, Paupuleti V, Thota P, *et al.* Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(2): 235-242.
9. Liatsos GD, Thanellas S, Pirounaki M, *et al* A. *Listeria monocytogenes* peritonitis: presentation clinical features, treatment, and outcome. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(10): 1129-1140.
10. Yecies T, Inagami S. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes* associates with ascetic fluid lymphocytosis: a case report and review of current empiric therapy. *Case Reports Hepatology* 2013; 2013:3.
11. Nguyen MH, Yu VL. *Listeria Monocytogenes* peritonitis in cirrhotic patients: value of ascetic fluid gram stain and a review of literature. *Dig Dis Sci* 1994; 39(1): 215-218.
12. Cardoso C, Cremers I, Oliveira AP. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*: A case report and literature review. *Ann Hepatol* 2012; 11(6): 955-7.
13. Ahmad M, Krishan A, Kelman E, Allen V, Bargman JM. *Listeria monocytogenes* peritonitis in a patient on peritoneal dialysis: A case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(3): 815-19.
14. Toyoshima MTK, Apanavicius A, de Matos Soeiro A, de Almeida GMD, Arai MH. *Listeria Monocytogenes* peritonitis in cirrhotic patients; First description in Brazil. *Rev Inst Med trop Sao Paulo* 2006; 48(5) : 291-3.
15. Seguin P, Chanavaz C, Mallédant Y. *Les infections intra-abdominales aiguës*. Paris : Springer, 23 octobre 2007.

AFFILIATIONS

(1) CHU UCL Namur - site Godinne, Service d'oncologie, Avenue G.Thérassé,1, B-5530 Yvoir

CORRESPONDANCE

Dr. MELINA TERRANA

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

15e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 17 mars 2018
Auditoire Roi Baudouin B
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles



Accueil - Café à partir de 8h30

12h30: **Lunch & visite des stands**

9h00: **Introduction**

Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

Session de Diabétologie

Modérateur: Dr A. Loumaye

Session d'Endocrinologie

Modérateurs: Drs M-C. Burlacu & A. Lefebvre

14h00: **L'obèse métaboliquement sain: fiction ou réalité?**

Pr J-P. Thissen (CUSL Bruxelles)

9h15: **Puberté et environnement**
Pr A-S. Parent (CHU Liège)

9h45: **Déficiência en hormone de croissance chez l'adulte: 25 ans plus tard...**
Dr O. Alexopoulou (CUSL Bruxelles)

14h30: **Le diabétique de type 2 maigre et métaboliquement malade: fiction ou réalité?**

Pr M.P. Hermans (CUSL - Bruxelles)

10h15: **Hyperprolactinémie en pratique courante: ce n'est pas si souvent un prolactinome!**
Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

Flashes d'actualité

Modérateurs: Drs R. Furnica & N. Pirson

10h45: Pause café et visite des stands

Lecture en Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maiter

15h00: **Autosurveillance glycémique par capteurs: quel rapport coût-bénéfice?**

Dr V. Preumont (CUSL Bruxelles)

11h15: **Aspects récents dans le diagnostic et le traitement de l'hypoparathyroïdie**
Pr M-C. Vantyghem (CHRU Lille)

15h20: **Coût-efficacité des nouveaux traitements de la rétinopathie diabétique sévère**

Dr A-P. Guagnini (CUSL Bruxelles)

XXIVe Lecture AE Lambert (avec le soutien du groupe de recherche Servier)

Modérateurs : Prs M.P. Hermans et M. Buysschaert

15h40: **Quelle insuline lente prescrire dans le diabète de type 2?**

Pr B. Vandeleene (CUSL Bruxelles)

11h45: **Nouvelles approches thérapeutiques en lipidologie**

Pr M. Farnier (Lipid Clinic, Point Medical and Department of Cardiology, CHU Dijon)

16h00: **Clôture**

Frais d'inscription : 50,00 € livre des conférences & lunch inclus (Gratuit pour les médecins en formation)

Paiement anticipé avant le 8/03/2018, après cette date paiement sur place sans supplément (PAS de bancontact). Une **preuve de paiement sera demandée** pour toute émission d'attestation fiscale

Informations : Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles - 02/764 54 74 2 02/ 764 54 18 - roxane.lecocq@uclouvain.be

Parking gratuit à disposition des participants (parking gravier en face de l'hôtel Tangla)

Accréditations:

- **Matin:** réunion nationale (rub 3): demandée
- **Après-midi:** éthique & économie (rub 6): demandée





DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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

Une ascite pneumologique chez un contrôleur de trains

Ha Mo Linh Lê (1), Patrick Gohy (1), Aude Schillaci (2), Didier Deltour (2), Andoni Laka (3), Patricia Schatt (4), Philippe Machiels (1)

Pulmonary ascites in a train controller

The diagnosis of peritoneal tuberculosis is often delayed, given that this clinical condition has become rare in developed countries, while its presentation often proves to be indolent, with non-specific clinical features. In addition, the tests used to diagnose peritoneal tuberculosis do not enable us to distinguish this pathology from other abdominal diseases. Ziehl-Neelsen staining and polymerase chain reaction (PCR) analysis are not always sensitive. Culture growth can take up to 2 months before yielding results. While quick alternative non-invasive tests, such as plasmatic adenosine deaminase levels, may prove useful for diagnosis, laparoscopy remains the gold standard for peritoneal tuberculosis, allowing for both direct examination and tissue sampling in view of culture and histologic analysis.

KEY WORDS

Belgium, peritoneal tuberculosis, ascites, laparoscopy, PCR, adenosine deaminase

Le diagnostic de la tuberculose péritonéale, dont l'incidence est encore rare en Belgique, est difficile étant donné l'apparition subaiguë, le caractère aspécifique des symptômes qui miment d'autres pathologies intra-abdominales et le manque d'outils diagnostiques. En effet, l'examen direct et la recherche par PCR ne sont que peu sensibles, et la culture ne se positive qu'après plusieurs mois. Le dosage de l'adénosine déaminase aide au diagnostic, mais le *gold standard* est la coelioscopie exploratrice, permettant de visualiser les lésions et de réaliser des biopsies ainsi qu'une culture sur le liquide d'ascite. Le traitement consiste en une quadrithérapie classique durant six mois.

OBSERVATION CLINIQUE

Mr D., âgé de 47 ans, se présente au Service des Urgences pour fièvre depuis dix jours. Dans ses antécédents, le patient a bénéficié d'une sigmoïdectomie laparoscopique suite à une diverticulite compliquée d'une fistulisation à la peau trois mois auparavant. Il s'agit d'un contrôleur de trains sur la ligne Zaventem-Bruxelles. Il n'a pas effectué de voyage récent en dehors de la Belgique.

Il présente de la fièvre avec des pics fébriles jusqu'à 38,9°C depuis une semaine, associée à des douleurs abdominales diffuses. Le patient se plaint de distension abdominale et d'alternance entre diarrhée et constipation. Il évoque également une inappétence sans perte pondérale associée.

L'examen clinique d'admission révèle une matité déclive importante des flancs sans hépato-splénomégalie. La biologie montre un taux de globules blancs totaux à 4.5 10³/L associé à une lymphopénie. On observe également une légère anémie normocytaire et normochrome avec un taux d'hémoglobine à 12 g/dL. On met en évidence un syndrome inflammatoire avec un taux de CRP à 17.5 mg/dL (VN 0 – 0.5 mg/dL). La fonction rénale, l'ionogramme, les enzymes hépatiques, la bilirubine, le taux de protéines et l'électrophorèse des protéines sont normaux. Les sérologies virales (HIV, hépatites A, B, C) sont négatives. Le patient est par ailleurs déjà immunisé contre l'EBV et le CMV. Les marqueurs oncologiques (CEA, CA 19.9, AFP) sont négatifs. Les anticorps FAN et ANCA sont également négatifs.

Le bilan iconographique comprend une radiographie du thorax sans particularité et un scanner abdominal montrant de l'ascite intra-abdominale et une infiltration de la graisse péritonéale avec présence de formations micro-nodulaires.

Une ponction d'ascite à visée diagnostique est réalisée, révélant un liquide citrin. La numération montre un taux de globules blancs totaux à 520/mm³ avec 40% de neutrophiles et 47% de lymphocytes. Le taux de globules rouges est à 580/mm³, la concentration de protéines dans l'ascite est de 42 g/L et le taux de LDH à 241 mU/mL (ratio ascite/sérum: 0.36). La culture aérobie et anaérobie est négative. L'acide lactique n'a pu être dosé. L'hypothèse d'une ascite néoplasique ou infectée est évoquée, au vu de la prédominance neutrophilique dans le liquide d'ascite.

Une antibiothérapie empirique à base de céphalosporine de deuxième génération (Céfuroxime) par voie intraveineuse est initiée aux urgences. L'évolution biologique et clinique est favorable pendant une semaine, cependant il persiste une ascite réfractaire nécessitant des ponctions évacuatrices à deux reprises à J7 et J14 de l'admission (J7 : GB 140/mm³ avec 6% neutrophiles and 60% lymphocytes, protéines 36 g/L, LDH 254 mU/L. J14: GB 340/mm³ avec 2% neutrophiles and 94% lymphocytes, protéines 30 g/L, LDH 231 mU/L, culture et examen direct restant négatifs). L'antibiothérapie à J7 est relayée par Céfotaxime (Claforan®) suite à un nouvel épisode fébrile avec hémocultures négatives.

La recherche étiologique se poursuit avec réalisation d'un bilan endoscopique qui se révèle non contributif. Devant l'absence de foyer primitif au syndrome infectieux, un PET scan est réalisé et montre un hypermétabolisme modéré du péritoine, de la queue du pancréas, et de multiples ganglions (médiastinaux, mammaires internes droits, sous-cutanés supradiaphragmatique, aortocaves, coeliaques, région obturatrice). Une échocoscopie est réalisée mais ne montre pas de pathologie pancréatique. La ponction du ganglion coeliaque révèle des placards irréguliers de cellules lymphoïdes et macrophagiques sans critère de malignité.

Il est alors décidé de réaliser une coelioscopie à visée exploratrice étant donné les arguments cliniques et iconographiques pour une pathologie péritonéale. La coelioscopie montre une importante quantité d'ascite séro-sanguine et des granulomes blanchâtres au niveau de la paroi péritonéale, avec visualisation d'adhérences entre le feuillet péritonéal et la paroi abdominale antérieure. Les résultats de la biopsie extemporanée mettent en évidence des granulomes inflammatoires avec présence de nécrose caséuse en leur centre, compatibles avec une infection à mycobactéries. La culture et l'examen direct d'ascite, de même que la culture de la biopsie restent néanmoins négatifs.

Vu la haute suspicion de tuberculose, un scanner thoracique est demandé, montrant des granulomes calcifiés au niveau para-hilaires droits et au niveau du lobe moyen.

Un test cutané à la tuberculine, une résonance magnétique de l'intestin grêle, trois expectorations matinales et des tubages gastriques sont également réalisés mais s'avèrent négatifs. Enfin, un frottis de la plaie chirurgicale suintante est pratiqué dont les résultats de la PCR et de la culture reviennent positifs pour un *Mycobacterium Tuberculosis* sensible au traitement classique. Suite aux résultats de

la PCR, une quadrithérapie est initiée à base d'isoniazide, ethambutol, rifampicine et pyrazinamide donnant une rapide amélioration clinique avec une résolution de l'ascite et de la fièvre, ainsi qu'une normalisation du syndrome inflammatoire biologique.

DISCUSSION

Le diagnostic de tuberculose péritonéale reste difficile dû au développement insidieux de la maladie, l'aspect aspécifique des symptômes et le manque d'outils diagnostiques rapides. Aussi, ce diagnostic est souvent peu suspecté dans nos régions et l'examen direct de même que la culture peuvent souvent se révéler négatifs (1). La plupart des publications proviennent par ailleurs de régions où l'affection tuberculeuse est endémique.

Il s'agit de la sixième localisation extra-pulmonaire de tuberculose, représentant ainsi 1 à 2% de toutes les localisations (2) L'atteinte péritonéale survient dans 30% en association avec une localisation pulmonaire (3). La tuberculose péritonéale est plus souvent présente chez les jeunes adultes ayant 30 à 40 ans (4).

L'incidence de la tuberculose péritonéale a pourtant augmenté ces dernières années dans les régions non endémiques suite à la migration des populations, au SIDA et aux traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, agents anti TNF). En Belgique, le rapport du FARES indique que l'incidence est de 8,6 par 100.000 habitants en 2014, ce qui correspond à une diminution de l'incidence par rapport à l'année précédente, et est l'incidence la plus basse enregistrée dans notre pays. L'incidence est plus élevée dans les grandes villes, notamment à Bruxelles, Liège et Anvers, qui comprennent des populations à risque. Bien que l'incidence soit plus élevée chez les patients jeunes dans la population générale, comme rapporté précédemment, on observe que la tuberculose atteint principalement les personnes de plus de 75 ans dans la population belge, avec une incidence quatre fois supérieure aux jeunes de moins de 15 ans (5).

Les autres facteurs favorisants comprennent la dialyse péritonéale, la cirrhose hépatique, le diabète sucré, les situations socio-économiques précaires, le traitement par injection de BCG dans le cancer de la vessie (1). Le diagnostic est d'autant plus difficile chez un patient sans facteurs de risque chez qui une tuberculose est rarement suspectée, comme c'est le cas de notre patient qui n'avait ni facteur favorisant une infection ou une réactivation de la maladie tuberculeuse, ni foyer primitif décelable autre que péritonéal.

La tuberculose péritonéale provient principalement d'une réactivation d'un foyer tuberculeux latent présent dans le péritoine, apparu au préalable par voie hématogène au départ d'un foyer pulmonaire. La contamination peut aussi se faire par voie hématogène d'une tuberculose pulmonaire active ou d'une forme miliaire (6). Il peut également y avoir une transmission par les organes adjacents (ovaires, trompes ovariennes), par ingestion de lait contaminé, ou une contamination directe du péritoine. Dans notre cas, le

patient exerce une activité professionnelle le mettant en contact direct avec une population potentiellement issue de régions où l'affection est endémique. Une transmission a donc pu se faire par inhalation de particules en premier lieu, avec réactivation d'un foyer péritonéal latent acquis par voie hématogène suite à un ancien foyer pulmonaire. Il n'y avait aucun argument pour une atteinte abdominale vu l'aspect macroscopique normale durant l'intervention ou postopératoire avec guérison classique de la fistule.

Il existe trois formes principales de tuberculose péritonéale, basées sur l'aspect macroscopique: la forme fibrosante avec un épaississement de l'omentum et un péritoine hyperhémie avec des nodules blanchâtres, la forme « plastique » où l'on retrouve de multiples adhérences avec des nodules jaunâtres et enfin la forme ascitique qui est la forme la plus fréquente (2).

Les signes et symptômes les plus communs sont la présence d'ascite, la douleur et la distension abdominales, la fièvre, les sueurs nocturnes, l'anorexie et la perte pondérale. On retrouve parfois d'autres caractéristiques comme la nausée, les vomissements ou une modification du transit intestinal. La présentation clinique de la tuberculose péritonéale est peu spécifique et a un caractère subaigu, ce qui contribue à la difficulté et au retard du diagnostic (1,4). Le diagnostic différentiel comprend la carcinomatose péritonéale, les maladies intestinales chroniques inflammatoires, le cancer colorectal et l'abcès profond (7).

Les résultats biologiques montrent classiquement un syndrome inflammatoire important et une anémie normocytaire et normochrome. Le taux de globules blancs est souvent normal mais une leucopénie ou une leucocytose peuvent être retrouvées. Une pancytopenie n'est pas rare. Une hypergammaglobulinémie polyclonale est également observée dans le cadre d'une tuberculose (1,4).

Le test cutané à la tuberculine et le test QuantiFERON détectent indirectement une infection tuberculeuse en évaluant la réponse des cellules T mémoires aux antigènes de *Mycobacterium Tuberculosis*. Le test cutané à la tuberculine est cependant peu spécifique chez les personnes ayant été vaccinées par la bacille de Calmette et Guérin et se montre peu sensible chez les patients présentant une anergie générale, notamment chez les patients immunodéprimés (5). Aussi, il n'est pas spécifique à la tuberculose active, mais indique simplement si le patient a été en contact avec le germe *Mycobacterium Tuberculosis* (4). Bien qu'il existe de faux positifs en présence de mycobactéries non tuberculeuses, le test QuantiFERON, mesurant la sécrétion d'interféron gamma par les cellules T, est plus spécifique que le test à la tuberculine car il évalue la réponse *in vitro* des cellules lymphocytaires aux antigènes du bacille de la tuberculose qui ne sont pas présents dans le vaccin ni dans les mycobactéries non tuberculeuses (5). Cette méthode n'est pas utilisée en routine mais pourrait servir au diagnostic dans les régions endémiques.

L'aspect du liquide d'ascite dans la tuberculose comprend certaines caractéristiques.

Il s'agit en général d'un liquide clair d'aspect citrin de type exsudatif à prédominance lymphocytaire. Le gradient de l'albumine sérique et ascitique est souvent inférieur à 11g/L et le taux de protéines totales est élevé (> 25g/L). Le taux de glucose est bas tandis que le ratio de LDH est élevé (1,4).

L'examen direct par coloration de Ziehl Neelsen a une valeur prédictive positive faible ; en effet, les résultats ne sont positifs que dans moins de 10% des cas, suite au caractère pauci-bacillaire de la tuberculose péritonéale (4,8). L'analyse par PCR est un test rapide permettant d'obtenir des résultats dans les 24 à 48 heures. Elle a une spécificité de 96% et une sensibilité de 90 à 100 % en cas de positivité de l'examen direct (9), mais celle-ci n'est que de 48 % lorsque l'examen direct est négatif. La sensibilité du test par PCR est donc faible puisque seulement 3 % des patients ont un examen direct positif. De même, la culture est souvent négative vu que le liquide d'ascite est peu bacillifère et son apport est limité par son délai important puisqu'il faut quatre à six semaines avant d'obtenir des résultats bactériologiques (1,4,9). On isole dans le liquide d'ascite principalement les mycobactéries du groupe *Mycobacterium Tuberculosis Complex* comme *M. tuberculosis*, *M. Bovis* ou *M. Africanum*, mais d'autres mycobactéries non tuberculeuses dites atypiques, présentes dans l'environnement et non pathogènes, peuvent occasionnellement être responsables d'une tuberculose péritonéale chez les patients à risque immunodéprimés (4).

La coelioscopie exploratrice est le *gold standard* afin de poser le diagnostic de tuberculose péritonéale. Sa spécificité et sa sensibilité sont très élevées (avec respectivement 93 % et 98 %) (9). Elle permet la visualisation macroscopique des lésions (présence de nodules péritonéaux, hyperhémie du péritoine, adhérences et ascite intrabdominale (10)), la mise en culture du liquide d'ascite et des biopsies péritonéales, et enfin la réalisation de biopsies montrant un aspect de granulomes caséifiés à l'histopathologie (1). Cependant, cette technique n'est pas toujours accessible dans les pays endémiques, retardant ainsi le diagnostic et la prise en charge. Le développement de techniques alternatives rapides et peu invasives permettraient d'améliorer la démarche diagnostique, la détection précoce et une meilleure prise en charge des patients (1).

L'adénosine déaminase (ADA) est une aminohydrolase qui convertit par déamination l'adénosine en inosine qui est nécessaire à la maturation et à la différenciation des cellules lymphoïdes. L'activité de cette enzyme est plus élevée dans les lymphocytes T et son dosage permet ainsi de différencier les cellules T des cellules B. La recherche du taux d'adénosine déaminase dans le liquide d'ascite peut donc servir d'outil diagnostique pour la tuberculose, avec une spécificité (100%) et sensibilité (92%) fort élevées en utilisant une valeur seuil à 39 UI/L. Le taux d'ADA peut être élevé en cas d'infection ou d'inflammation mais la valeur seuil utilisée est corrélée à la tuberculose péritonéale (11,12), permettant ainsi de différencier une ascite exsudative secondaire à une tuberculose péritonéale

d'une ascite sur carcinomatose péritonéale. Certaines études montrent cependant qu'une valeur seuil plus faible (21 UI/L) pourrait déjà permettre de distinguer l'étiologie de l'ascite (13). Cette pratique n'est malheureusement pas accessible en routine mais pourrait être utile dans les régions qui n'ont pas accès à la coelioscopie exploratrice (4). En Belgique, le dosage de l'ADA se fait à l'Hôpital Erasme (ULB) et au Centre Hospitalier Universitaire de Liège.

Le taux du CA-125 sérique est élevé dans la tuberculose péritonéale mais n'est pas spécifique à celle-ci ; en effet, il est majoré principalement dans le cancer ovarien mais également dans d'autres pathologies produisant de l'ascite comme la pancréatite, l'endométriose et certaines maladies auto-immunes. Ce dosage permet surtout de suivre l'activité du processus inflammatoire et la réponse thérapeutique, mais n'a pas de visée diagnostique. En effet, on observe une normalisation du taux de CA-125 sérique chez un patient tuberculeux après quatre mois de traitement antituberculeux (4,14).

Le traitement recommandé de la tuberculose péritonéale est la quadrithérapie à base de d'isoniazide, ethambutol, rifampicine et pyrazinamide durant 2 mois, suivie d'une bithérapie par isoniazide et rifampicine durant 4 mois, pour une durée totale de 6 mois (15). Certaines études ont rapporté une durée totale de 12 mois mais aucun bénéfice n'a été démontré (16). On observe une normalisation des anomalies biologiques ainsi que la résolution des symptômes durant les trois premiers mois de traitement (4). La tuberculose péritonéale peut se compliquer dans certains cas par une occlusion, une fistulisation ou une perforation. On retrouve également des complications plus tardives comme la fibrose rétropéritonéale ou la sténose urétérale (16).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La tuberculose péritonéale est un diagnostic difficile dû au développement insidieux de la maladie, au caractère peu spécifique des symptômes, au manque de sensibilité et de spécificité des outils diagnostiques non invasifs et suite à l'incidence relativement rare dans nos régions.
- Il faut évoquer le diagnostic de tuberculose chez les patients se trouvant dans les catégories à risque (statut socio-économique, statut immunitaire, immigration), mais également chez les patients non paupérisés et sans facteurs de risque présentant une ascite d'origine indéterminée. Une anamnèse approfondie et rigoureuse permet d'orienter le diagnostic.
- La mise en évidence d'une ascite lymphocytaire doit évoquer le diagnostic de tuberculose péritonéale.
- L'outil de référence pour le diagnostic est la coelioscopie exploratrice permettant la visualisation des lésions macroscopiques, la réalisation de biopsies, **l'analyse** par PCR et la mise en culture du liquide d'ascite et des biopsies péritonéales.
- Le traitement antituberculeux dure six mois et comprend une quadrithérapie durant deux mois puis une bithérapie pour quatre mois.

RÉFÉRENCES

1. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review : tuberculous peritonitis – presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2005 ; 22 (8) : 685-700.
2. Mimidis K, Ritis K, Kartaliss G. Peritoneal tuberculosis, *Ann Gastroenterol* 2005; 18 (3) : 325-329.
3. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2012. Geneva : WHO ; 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75938/1/9789241564502_eng.pdf
4. Guirat A, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, et al. Peritoneal Tuberculosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 ; 35 : 60-69.
5. Rapports épidémiologiques du FARES (Fonds des affections respiratoires asbl) : Registre belge de la tuberculose 2014. <http://www.fares.be/fr/tbc-publications-rapports-epidemiologiques>.
6. Getahun H, Matteelli A, Chaisson E, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2015 ; 372 (22) : 2127-35.
7. Patel N, Amarapurkar D, Agal S, Banjal R, Julshrestha P, Pramanik S, et al. Gastrointestinal luminal tuberculosis : establishing the diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 19 (11): 1240-1246.
8. Chow KM, Chow VC, Szeto CC. Indication for peritoneal biopsy in tuberculous peritonitis. *Am J Surg* 2003 ; 185 (6) : 567-573.
9. Abdallah M, Larbi T, Hamzaoui S, Mezlini E, Harmel A, Ennafaa M, et al. Abdominal tuberculosis : A retrospective series of 90 cases. *Rev Med Interne* 2011 ; 32 : 212-217.
10. Apaydin B, Paksoy M, Bilir M, Bilir M, Zengin K, Sari-beyoglu K et al. Value of diagnostic laparoscopy in tuberculous peritonitis. *Eur J Surg* 1999 ; 165 (2) : 170-174.
11. Saleh M, Hammad E, Ramadan MM, Abd El-Rahman A, Enein AF. Use of adenosine deaminase measurements and QuantiFERON in the rapid diagnosis of tuberculous peritonitis. *J Med Microbiol* 2012 ; 61, (4) : 514–519.
12. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis : a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006 ; 40 (8) : 705–710.
13. Kang SJ, Kim JW, Baek JH, Kim SH, Kim BG, Lee KL, et al. Role of ascites adenosine deaminase in differentiating between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis, *World J Gastroenterol* 2012, 18 (22) : 2837-2843.
14. Mas MR, Cömert B, Saglamkaya U, Yamanel L, Kuzhan O, Ateşkan U, et al. CA-125 ; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis* 2000 ; 32 (7) : 595-597.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Clinical Guidelines 117 Tuberculosis : Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=13422>
16. Amouri A, Boudabbous M, Mnif L, Tahri N. Profil actuel de la tuberculose péritonéale : étude d'une série tunisienne de 42 cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 : 215-220.

AFFILIATIONS

- (1) Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, Service de Médecine Interne
- (2) Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, Service de Chirurgie digestive
- (3) Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, Service d'Anatomopathologie
- (4) Clinique Notre-Dame de Grâce de Gosselies, Service de Laboratoire clinique



HOMMAGE AUX PROFESSEURS ÉMÉRITES 2017

DU SECTEUR DES SCIENCES DE LA SANTÉ DE L'UNIVERSITÉ
CATHOLIQUE DE LOUVAIN, DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES
SAINT-LUC ET DU CHU UCL NAMUR

Françoise Bontemps • Bernard Chatelain

Christian Delloye • Luc De Pauw • Georges Lawson • Alain Mayné

Jacques Melin • Michèle Nicaise • Reinier-Jacques Opsomer • Marianne Philippe

Christine Reynaert • Polycarpe Shango-Lody La Ndjeka Pasu

Jean-Pierre Van Nieuwenhuysen

UCL
Université
catholique
de Louvain


Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES


CHU
UCL
NAMUR



FRANÇOISE BONTEMPS

Françoise Bontemps acquiert le goût de la recherche au cours de son mémoire de licence qu'elle réalise à Leuven dans le laboratoire de chimie physiologique dirigé par le Pr. H-G. Hers. Diplômée biologiste en 1974, elle entame un doctorat à l'ICP nouvellement fondé (devenu aujourd'hui Institut de Duve) où elle poursuivra sa carrière pendant 43 ans.

Après la soutenance de sa thèse consacrée au métabolisme du glycogène, elle rejoint le groupe du Pr. G. Van den Berghe et découvre le monde des purines. Elle s'intéresse plus particulièrement au catabolisme des nucléotides adényliques et à la régulation de la production d'adénosine. A la fin des années 90, ses recherches s'orientent vers les analogues de purines, des agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement de la leucémie, dont elle étudie les mécanismes

d'action en collaboration avec le Pr. E. Van Den Neste, hématologue aux Cliniques universitaires Saint-Luc. A la mise à l'éméritat du Pr. G. Van Den Berghe (2003), elle devient responsable du groupe et analyse avec le Pr. E. Van Den Neste et l'aide de plusieurs doctorants les causes de résistance à ces composés. Ses recherches lui valent le Prix Maggy et Robert de Hovre (1990), ainsi que le Prix Pierre et Colette Bauchau conjointement avec le Pr. E. Van Den Neste (2002), Prix dont ils furent les premiers lauréats.

Parallèlement à ses activités de recherches, Françoise Bontemps enseigne la chimie, la biochimie et la biologie dans plusieurs Hautes Ecoles (ISEI, Parnasse-Deux Alice, CPSI) avant de devenir chargée de cours invitée (2000), puis professeur à temps partiel de biochimie humaine (2008) à l'École de médecine dentaire.

Heureuse maman de quatre enfants et grand-mère, Françoise Bontemps se réjouit d'avoir du temps libre pour sa famille et la découverte de nouveaux horizons.



BERNARD CHATELAIN

Pharmacien spécialisé en biologie clinique à l'UCL en 1977, Bernard Chatelain poursuit sa formation à la *Post-graduate medical school Hammersmith* (1979-1981). Il se spécialise ensuite en cytométrie en flux à l'ISAC (*Pennsylvania University*, 1984, Paris, 1985), et à l'ESH en biologie moléculaire (Paris, 1991), en typage HLA (Paris, 1992) ainsi qu'en cytologie et histologie des lymphomes et leucémies (Londres, 1992).

Il concentre son domaine de recherche sur la thrombopoïèse, les fonctions plaquettaires, la microscopie à effet Raman et la microscopie virtuelle.

Ses activités pédagogiques le conduisent à être professeur d'hématologie à l'ISC Fleurus de 1977 à 1996, de biologie clinique à l'UCL dès 1988 et à l'Université de Namur dès 1994. En parallèle, il est Chef de laboratoire du

Secteur hématologie (cytologie, cytométrie, hémostase, immunohématologie) au CHU Namur de 1977 à 2017.

Nommé Auditeur à Beltest en 1995, Bernard Chatelain est membre de la Commission des experts en hématologie à l'Institut de Santé Publique depuis 1988, expert belge pour l'e-hematimage (2005-), expert en hématologie pour le contrôle anti dopage APMU Ghent (2013-), membre de la Commission d'habilitation pour la biologie clinique (pharmacie) (2006-) et, depuis 2012, expert du Réseau de télé-expertise en cytologie - hématologie Andral.

Auteur de centaines de publications, il est membre fondateur de l'Association Belge de Cytométrie Analytique, Président et membre du Conseil d'administration de l'Association Française de Cytométrie de 2007 à 2014, membre du Conseil d'administration du GFHC (Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire) depuis 2009, et membre fondateur du NTHC (Namur Thrombosis and Hemostasis Center).

Père de trois enfants, Bernard Chatelain est heureux de pouvoir consacrer du temps à sa famille et à ses autres passions que sont l'aéromodélisme, le vol à voile, la voile et la musique.



CHRISTIAN DELLOYE

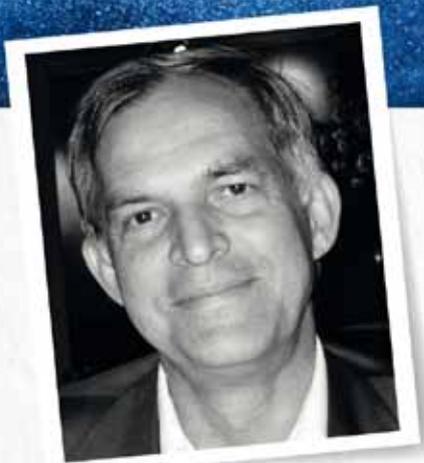
Né le 13 juin 1952 à Ben-Ahin (Huy), Christian Delloye est diplômé Docteur en médecine, chirurgie et accouchements à l'UCL en 1977, et reconnu spécialiste en chirurgie orthopédique et traumatologie en 1982, toujours à l'UCL.

Il devient alors aspirant chercheur au FNRS, et mène durant deux ans des recherches sur les greffes osseuses expérimentales. Christian Delloye part ensuite à la *McGill University* de Montréal où il étudie la culture ostéoblastique.

Ses recherches favoriseront la création d'une banque de tissus de l'appareil locomoteur, première banque de tissus humains en Belgique (hormis celle du sang).

Christian Delloye obtient l'agrégation de l'enseignement supérieur en 1991 en défendant sa thèse sur les allogreffes osseuses. Il est chef du Service d'orthopédie-traumatologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc de 2003 à 2013, et chef du Département de chirurgie et services associés de 2005 à 2015.

Il est nommé professeur ordinaire clinique en 2004. Il est l'auteur ou coauteur de plus de 95 publications sur les greffes tissulaires ou sur la thérapie cellulaire.



LUC DE PAUW

Luc De Pauw est diplômé Docteur en médecine, chirurgie et accouchements à l'ULB en 1978. Il est reconnu chirurgien en 1984 et effectue ensuite des séjours dans les Services de transplantation à l'*Addenbrooke's Hospital* de Cambridge (UK) et au *Wisconsin University Hospital* à Madison (USA).

De retour en Belgique, Luc De Pauw intègre le Département médicochirurgical de l'Hôpital Erasme. Il contribue au développement des activités de don d'organes et de transplantation rénale et pancréatique, à l'évolution des drogues immunosuppressives pour prévenir le rejet, à l'utilisation des cellules souches de moelle pour induire de la tolérance, aux indications de transplantation isolée et combinée dans l'hyperoxalurie primaire et à la prise en charge des patientes atteintes de néphropathie

aux herbes chinoises. Il participe à l'implantation de la chirurgie mini-invasive pour les patients insuffisants rénaux et transplantés.

De 2001 à 2003, il séjourne à plusieurs reprises au Vietnam, à Hue où il contribue au développement de l'activité de transplantation rénale à partir de donneur vivant, et à Saïgon où il réalise la première néphrectomie par laparoscopie.

Nommé expert au SPF Santé Publique en 2005, Luc De Pauw contribue à la mise en oeuvre du projet *Gift* destiné à optimiser le don d'organes en Belgique. Depuis 2007, il participe à l'activité de l'Unité de chirurgie endocrine et de transplantation rénale et pancréatique dirigée par le Pr. Mourad à Saint-Luc. Depuis 2012, il effectue la plupart des prélèvements d'organes au Grand-Duché du Luxembourg.

Ayant concrétisé le grand rêve d'une vie en devenant médecin et ayant eu la chance de réaliser un des vieux rêves humains de remplacer un organe malade par un organe sain, Luc De Pauw tient à remercier chaleureusement ceux qui ont partagé sa route, les patients qui lui ont fait confiance et toutes les familles qui ont dit OUI.



GEORGES LAWSON

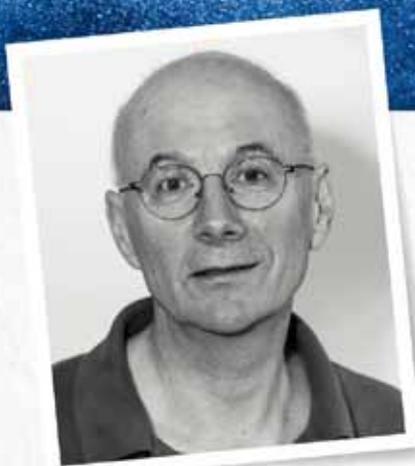
Georges Lawson est diplômé Docteur en médecine en 1980. Il soutient une thèse de doctorat en médecine en 1981, une licence en droit en 1983, un diplôme OMS d'épidémiologie appliquée en 1985, un diplôme de microchirurgie générale et reconstructrice en 1991, et un DES d'ORL et chirurgie cervico-faciale en 1992.

Son parcours atypique le mène au Centre hospitalier provincial de L'Atacora au Bénin. En 1984, il y est nommé Directeur provincial de la santé. En 1987, il rejoint le Service ORL des Cliniques universitaires Saint-Luc, dirigé par le Pr. J. Van Den Eeckhaut. Sur ses conseils, Georges Lawson parfait ensuite sa formation sur le site de Godinne, après un séjour en France (Hôpital Laennec, chirurgie oncologique du larynx) et à New York (chirurgie reconstructrice par lambeau libre mi-

cro anastomosé). Le développement de la chirurgie endoscopique est alors en plein essor. L'équipe ORL de Mont-Godinne est pionnière dans la transition entre le microscope associé au laser et le robot chirurgical, et dans l'utilisation de la technologie robotique flexible en chirurgie ORL. En 2008, l'équipe réalise la première opération ORL robotassistée belge, et en 2014 la première mondiale en chirurgie robotique flexible transorale pour la laryngologie.

Georges Lawson donne de nombreuses formations qualifiantes à l'exercice de la chirurgie transorale et développe l'exploration et la chirurgie des troubles de la déglutition et de la phonation. Membre de sociétés savantes, il est Professeur clinique de l'UCL, Chef du Département de chirurgie du CHU Namur depuis 2010, membre du Comité d'alimentation et nutrition et secrétaire du Comité d'éthique hospitalier.

Curieux, passionné de photographie, le Pr. Georges Lawson compte s'investir dans l'asbl Solidaire et Coopération Médicale au Tiers-Monde, partager la passion du métier avec les jeunes et passer du temps avec sa famille.



ALAIN MAYNÉ

Né en 1952, Alain Mayné est diplômé Docteur en médecine à l'UCL en 1979, et se spécialise en anesthésiologie. Il complète sa formation en ventilation haute fréquence pédiatrique au CHUV de Lausanne, dans le service du Pr. P. Ravussin.

Après un an de travail en hôpital privé, il entre en 1984 au CHU Godinne où il devient rapidement un référent en ORL. Aux côtés du Pr. M. Remacle, il conçoit et réalise un cathéter de jet ventilation en métal qui permet aux chirurgiens ORL de travailler en toute sécurité au niveau des voies aériennes du patient, environnement très étroit où l'utilisation du laser est extrêmement délicate. Ce cathéter peut être utilisé tant chez le bébé que chez l'adulte et est actuellement distribué dans toute l'Europe. A Godinne, Alain Mayné effectue également

une spécialisation de pointe en Chirurgie robotique ORL laryngologique avec les Prs. Remacle et Lawson.

Nommé Chef de clinique associé en 1993, Alain Mayné est responsable de l'Unité de chirurgie ambulatoire depuis 1990, Coordinateur de cette chirurgie depuis 2009, Chef du Département de médecine aigüe entre 2006 et 2011 et Directeur de simulation anesthésie au *Belgian Anesthesia Simulation Center* à l'Hôpital militaire de Bruxelles, de 1994 jusqu'en 2000, en collaboration avec le Pr. Pendeville de Saint-Luc et les Prs. AS. Nyssen, R. Larbuisson et M. Janssens de l'ULg.

Aujourd'hui secondé par le Dr. L. Putz qui reprend le flambeau de cette spécialité ORL (otologie, rhinologie et laryngologie), Alain Mayné désire se consacrer encore 2 jours par semaine aux consultations préopératoires d'anesthésiologie et à la simulation (formation des assistants en anesthésie aux situations dangereuses et rares en salle d'opération et formation à la gestion des voies aériennes), et dédier le reste de son temps à sa famille, à ses petits-enfants et à ses nombreux hobbies.



JACQUES MELIN

Jacques Melin est diplômé Docteur en médecine à l'UCL en 1976. Spécialiste en médecine interne, médecine nucléaire et réadaptation, il réalise un séjour post-doctoral de deux ans au *Johns Hopkins Hospital* de Baltimore.

Entre 1982 et 2001, il travaille à des activités cliniques et de recherche dans les Services de médecine nucléaire et de cardiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc. Ses activités de recherche sont centrées sur la maladie coronaire, la perfusion et le métabolisme myocardiques, et impliquent l'utilisation de radioisotopes, y compris émetteurs de positrons. Jacques Melin réalise ensuite une thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur en 1986 et supervise plusieurs thèses de doctorat. Ses travaux sont récompensés par le Prix quinquennal FNRS des sciences biomé-

dicales cliniques en 2000. Pendant cette période, Jacques Melin est professeur ordinaire clinique en 1997, responsable du Service de médecine nucléaire (1998-2001) et du Département de médecine interne (1996-2001). De 2001 à 2011, il est coordonnateur général-médecin chef aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

Membre du Conseil d'administration de l'UCL et des Cliniques universitaires Saint-Luc de 1996 à 2017, il est vice-recteur du Secteur des sciences de la santé de l'UCL depuis 2011 à 2017. Il est également administrateur dans différentes institutions hospitalières et Hautes-Ecoles.

Jacques Melin a également été président de l'Académie Royale de Médecine de Belgique en 2016.

Le « fil rouge » de ses activités a été de renforcer des liens indispensables pour progresser : ceux entre clinique et médico-technique, entre clinique et recherche, entre différentes disciplines humaines et scientifiques, entre les différents métiers au sein d'un hôpital et au sein de l'université, et, enfin, entre l'UCL et les Cliniques.



MICHÈLE NICAISE

Visitant la maison de Pasteur avec ses parents, la petite Michèle Nicaise déclare, du haut de ses 6 ans, qu'elle « travaillera au microscope ». A 16 ans, la médecine et la recherche lui semblent une voie toute tracée. Etudiant chercheur dans le laboratoire du Pr A. Dhem, elle décrit, dès 1972, les lésions osseuses observées dans la dermato sparaxie du bovin, pathologie qui s'est avérée par la suite correspondre au Syndrome d'Ehlers-Danlos de type dermatosparaxis.

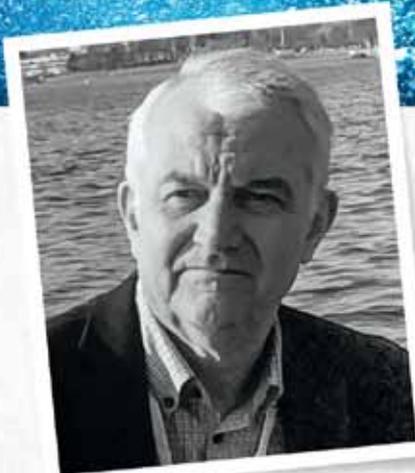
Diplômée Docteur en médecine à l'UCL en 1977, Michèle Nicaise mène de front une vie familiale intense, une spécialisation en anatomie pathologique chez le Pr. P. Maldaque ainsi qu'une thèse d'agrégation consacrée au développement de la mandibule humaine, incluant l'étude du tissu chondroïde, ce qui lui permet, en 1982,

d'affiner ses connaissances au *Max Planck Institut* de Munich chez le Pr. K. von der Mark. Poursuivant ses activités de recherche, elle ouvre la voie à ses brillants collègues, les Prs. M.C. Manzanares, C.M. Pilipili, C. Behets Wydemans et B. Lengelé.

Michèle Nicaise a formé des étudiants en médecine et en dentisterie. Depuis 2005, elle se consacre à l'enseignement de l'embryologie, de l'anatomie cervico-céphalique et de la neuro-anatomie destiné aux futurs dentistes ; elle a assuré deux missions d'enseignement à l'*Aristotelian University of Thessaloniki* et deux autres à l'Université Notre-Dame du Kasai.

Menant en parallèle sa carrière d'anatomopathologiste, Michèle Nicaise a fondé en 1993 le laboratoire Histocyt en association avec le Dr. A. De Smet.

A la retraite de cette dernière, en 2006, Michèle Nicaise rejoint l'Institut de Pathologie et de Génétique.



REINIER-JACQUES OPSOMER

Reinier-Jacques Opsomer est diplômé Docteur en médecine à l'UCL en 1977, et se spécialise en urologie. Il s'oriente vers les pathologies urologiques fonctionnelles et, sur les conseils du Pr P. Van Cangh, séjourne à Copenhague où il s'initiera aux techniques urodynamiques et à la sexologie.

Lauréat de la Fondation Saint-Luc en 1986, il se rend dans des centres d'excellence en neurophysiologie et physique à San Francisco (Prs E. Tanagho et R. Schmidt), Londres (Pr C. Fowler) et Rome (Pr P. Rosini). Il s'intéresse spécialement aux techniques neurophysiologiques explorant les voies sensitives et motrices du nerf pudendal : les potentiels évoqués somesthésiques et moteurs, les cartographies électriques et magnétiques du cerveau. De 2005 à 2007, il

préside les travaux du Groupe d'Etudes Neuro-Urologiques de Langue Française (GENULF - Paris).

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, il développe les concepts de la « délégation des compétences » en initiant une équipe d'infirmières aux techniques urodynamiques et électrophysiologiques et à la « prise en charge holistique » des patients souffrant de pathologies neuro-urologiques.

De 1997 à 2017, il coordonne les activités du Centre de Pathologie Sexuelle Masculine (CPSM), centre multidisciplinaire de prise en charge des patients présentant des troubles sexuels d'origine urologique, métabolique, vasculaire ou neurologique. En parallèle, il enseigne la sexologie à la Faculté de psychologie à Louvain-la-Neuve depuis 1991. En 2011, il publie chez Springer avec le Pr J. de Leval (ULg) un ouvrage intitulé « *Les incontinences urinaires de l'homme* ».

Ses centres d'intérêt sont multiples : la biologie végétale (il a planté un petit vignoble de 200 pieds en Brabant wallon, il y a 25 ans déjà), la géographie (il projette de se rendre au Groenland) et ses proches, dont 4 petits-enfants.



MARIANNE PHILIPPE

Spécialiste en biologie clinique, avec orientation en biochimie médicale, Marianne Philippe fait toute sa carrière aux Cliniques universitaires Saint-Luc, principalement dans le Département de biologie clinique.

Lauréate d'une bourse de la Fondation Saint-Luc en 1988, elle séjourne un an dans un laboratoire londonien au *Hammersmith Hospital – Royal Postgraduate Medical School* et s'intéresse au développement de techniques de biologie moléculaire appliquées à des pathologies hématologiques. De retour en Belgique, elle participe au développement d'un laboratoire de biologie moléculaire au sein du Département de biologie clinique.

Agrégée de l'enseignement supérieur en 1996, Marianne Philippe travaille à l'optimisation des organisations au sein du Service de biochimie ainsi qu'à la mise en place

d'un premier projet d'agrément des laboratoires du Département de biologie clinique.

Au printemps 2005, elle pilote le déménagement et le regroupement des laboratoires dans le nouveau bâtiment baptisé la « Tour Rosalind Franklin ». Les activités du département sont profondément restructurées, regroupées au sein de plateaux techniques transversaux dont l'organisation s'écarte du modèle classique.

Chef du Service de biochimie de 2004 à 2013, Marianne Philippe s'intéresse aux méthodologies d'optimisation des processus, comme les approches *Lean* ou *Six Sigma*.

En mars 2013, elle quitte le poste de chef de service de biochimie médicale pour rejoindre le nouveau Département stratégie et développement, avec la volonté de participer à des projets plus larges d'optimisation des processus au sein de l'institution. Attachée à la Direction médicale, elle occupe actuellement la responsabilité de CMIO (*Chief Medical Information Officer*), en charge du projet TPI², projet de déploiement d'un nouveau système d'information au sein des CUSL.



CHRISTINE REYNAERT

Diplômée Docteur en médecine à l'UCL en 1977 avec grande distinction, Christine Reynaert se spécialise en psychiatrie (formation en psychothérapie de type systémique familial). Elle suit en 1985 une formation dans le Service de psychologie médicale du CHUV à Lausanne. En psycho-cardiologie, elle réalise des séjours à l'University of London (1990-1991). Elle soutient en 1995 une thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur sur l'approche psychosomatique.

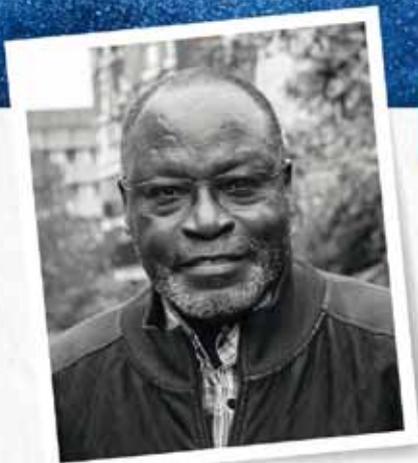
En 1982, elle se voit confier l'organisation du Service de médecine psychosomatique du CHU Mont-Godinne. Sa grande fierté est d'y avoir développé un service unique en Belgique, une unité d'hospitalisation et de consultation qui propose aux patients une approche interdisciplinaire dans un même espace/temps. Depuis 2000, s'est développé en parallèle un

Centre de Jour de réhabilitation psychosomatique, projet pilote de l'INAMI. Chef de service depuis 1997 et Professeur académique depuis 2001, Christine Reynaert transmet avec passion les savoirs théoriques, toujours en interaction avec les acquis cliniques, pour mieux comprendre et soulager la souffrance des patients. Son enseignement en Faculté de médecine et de psychologie concerne les domaines de la psychiatrie, la médecine psychosomatique, la thérapie familiale, la relation médecin/patient et la sexologie.

Promotrice FNRS-Télévie depuis 1998, elle est impliquée dans le projet interuniversitaire de recherche en psycho-oncologie. Membre de nombreuses sociétés scientifiques, elle garde une affection particulière pour l'AMA UCL (Association des Médecins Alumni) et l'ECU (Enseignement Continu universitaire).

Ce parcours a été rendu possible grâce au réseau de compétences et d'amitié tissé par les collègues et collaborateurs que le Pr. Reynaert tient à remercier.

Christine Reynaert compte poursuivre une partie de ses activités au service de l'apport réciproque des sciences humaines et des sciences biomédicales.



POLYCARPE SHANGO-LODY LA NDJEKA PASU

Né en 1952, Polycarpe Shango-Lody La Ndjeka Pasu est diplômé Docteur en médecine, chirurgie et accouchement à l'Université de Kinshasa en 1977. Il y termine sa spécialisation en pédiatrie générale en 1983. Il intègre alors le Service de pédiatrie du Pr. Omanga (UNIKIN) comme Chef de travaux. De 1986 à 1990, il réalise un D.E.S. en sciences biomédicales, orientation cardiologie pédiatrique sous l'autorité des Prs. Vliers et Lintermans à l'UCL, avec le projet de travailler, à son retour au Zaïre, dans le Service de pédiatrie de Pr. Shiku à l'Université de Kinshasa.

De 1991 à 1996, Polycarpe Shango-Lody fait un doctorat en sciences biomédicales (PhD) au sein du Service de cardiologie pédiatrique, et obtient un diplôme spécial en santé publique (*Master of Science*), toujours à l'UCL.

En septembre 1996, il retourne au Zaïre. Un séjour écourté : suite à une altercation avec les autorités zaïroises pour divergence d'opinion (politique) et un emprisonnement, Shango-Lody Polycarpe revient précipitamment en Belgique.

De 1997 à 2001, il pratique la réanimation dans divers hôpitaux de Bruxelles. De 1999 à 2003, il est collaborateur scientifique et responsable du laboratoire d'échocardiographie pédiatrique où il forme, jusqu'à son éméritat, les médecins du réseau CUSL et de l'étranger (+/- 15 nationalités différentes) dans le Service de cardiologie pédiatrique du Pr. Sluysmans.

Membre des Sociétés européennes de cardiologie pédiatrique et congénitale, française et belge de cardiologie, belge de pédiatrie, congolaise de génétique, il collabore activement à plusieurs travaux scientifiques du Service de cardiologie pédiatrique et du Département de pédiatrie (CUSL).

Passionné par la philosophie, la religion, la politique et la musique (en particulier le saxophone), le Dr Polycarpe Shango-Lody se réjouit de passer plus de temps avec ses 6 enfants et 6 petits-enfants.



JEAN-PIERRE VAN NIEUWENHUYSEN

Jean-Pierre Van Nieuwenhuysen débute sa carrière de dentiste en combinant un temps partiel en cabinet privé et un autre en tant qu'assistant dans le Service de dentisterie opératoire du Pr. Vreven, où il se forme à la recherche par de nombreux projets *in vitro*.

Curieux de nature et autodidacte, il est rapidement séduit par les aspects intellectuels de son activité universitaire. Il décide donc de se consacrer à celle-ci à temps plein en entreprenant et en menant à bien une thèse de doctorat dans le domaine de l'épidémiologie de la carie dentaire.

Parallèlement, du côté clinique, il s'intéresse au développement de l'endodontie à l'UCL, devenant une référence du genre en Belgique. Il a depuis entraîné de

nombreuses personnes dans son sillage, en formant notamment des dizaines de spécialistes.

Le Pr. Van Nieuwenhuysen est un clinicien résolument tourné vers une approche « evidence-based ». Cela se traduit par l'orientation donnée à ses travaux dans la deuxième partie de sa carrière : Il combine ses deux domaines d'intérêt en appliquant l'approche épidémiologique à sa pratique clinique, en encodant rigoureusement tous ses traitements et en les suivant prospectivement dans le temps.

Plusieurs de ses travaux publiés font jeu égal avec les articles les plus cités dans le domaine. Son dernier travail de recherche, et non des moindres, consiste en l'analyse d'une base de donnée prospective de 2500 traitements endodontiques réalisés par ses soins, et suivis prospectivement sur une durée de 25 ans.

Un tel travail donne une bonne idée de sa passion et de sa détermination dans l'amélioration de sa discipline, des soins au patient en général, dans un esprit résolument tourné vers des soins de santé de qualité accessibles à tous.

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** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline aspartate (ADNr). NovoRapid flacon : 1 flacon contient 10 ml équivalent à 1 000 unités. NovoRapid Penfill : 1 cartouche contient 3 ml équivalent à 300 unités. NovoRapid FlexPen : 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, incolore et aqueuse. **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 teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline aspartate, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe. NovoRapid peut également être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical si besoin. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action inter-

perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline. Pour des instructions d'utilisation plus détaillées, veuillez vous référer à la notice. NovoRapid flacon : **Administration avec une seringue** : Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. NovoRapid Penfill : **Administration avec un système d'administration d'insuline** : NovoRapid Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. NovoRapid FlexPen : **Administration avec FlexPen** : NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli (avec un code-couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid PumpCart : **Administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)** : NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et Ypsopump. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. **Contre-indications** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. **Liste des effets indésirables** : **Très fréquent** : hypoglycémie (survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline aspartate et ceux traités par l'insuline humaine). **Peu fréquent** : urticaire, rash, éruptions, anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique, lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions, réactions au site d'injection, œdème. **Rare** : neuropathie périphérique. **Très rare** : réactions anaphylactiques (ces réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent potentiellement engager le pronostic vital). **Population pédiatrique** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Autres populations particulières** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation

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

REGARDEZ

...ce qui nous fait vraiment plaisir.

Plus de 90 ans d'innovations nous ont appris une foule de choses à propos du diabète, mais nous n'aurions jamais osé imaginer que notre insuline à action rapide NovoRapid® serait un jour utilisée par plus de 4,7 millions de patients¹.

4,7 millions de personnes dont la vie avec le diabète est peut-être devenue un peu plus facile – et c'est aussi grâce à vous !

Novo Nordisk tient à remercier tous les médecins pour la confiance qu'ils témoignent à NovoRapid®, l'analogue de l'insuline rapide le plus utilisé en Belgique² et dans le monde¹.



NovoRapid®
(insuline aspartate)

de l'activité physique. En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après un repas. **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)** : NovoRapid peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre insuline. Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe. **Voie intraveineuse** : Si nécessaire, NovoRapid peut être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline aspartate allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutions de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 %, ou de dextrose à 10 % avec 40 mmol/l de chlorure de potassium, restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène. Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbent dès le départ à la poche à

perfusion du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM**: EU/1/99/119/001 (1 flacon), EU/1/99/119/003 (5 Penfill), EU/1/99/119/009 (5 FlexPen), EU/1/99/119/024 (5 PumpCart). **Date de mise à jour du texte** : 10/2016.

Système national de déclaration des effets indésirables : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.zmfps.be. Luxembourg : Direction de la Santé www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html.

NovoRapid®, Penfill®, FlexPen®, PumpCart®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark. Accu-Chek® est une marque appartenant à Roche Diagnostics GmbH. Ypsopump® est une marque déposée de TecPharma Licensing AG.

1. IMS Health MIDAS QUANTUM Data - January 2017 - Data available on request. 2. IMS Belgium - February 2017 - Data available on request.

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Français

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

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

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine





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 CORONAIRE¹

DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV²

Atozet[®]
(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 trihydratée). Excipients à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. apherèse des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. apherèse 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 1/1 000, < 1/100), rare (\geq 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes / Effets indésirables / Fréquence. **Infections et infestations:** Grippe: Peu fréquent. **Affections psychiatriques:** Dépression, insomnie, troubles du sommeil: Peu fréquent. **Affections du système nerveux:** Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies: Peu fréquent. **Affections cardiaques:** Bradycardie sinusale: Peu fréquent. **Affections vasculaires:** Bouffées vasomotrices: Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Dyspnée: Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales:** Diarrhée: Fréquent; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique: Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Acné, urticaire: Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:** Myalgies: Fréquent; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités: Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Asthénie, fatigue, malaise, oedème: Peu fréquent. **Investigations:** Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids: Peu fréquent. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine: **Infections et infestations:** rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et 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:** hyposensibilité, 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-oesophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires:** hépatite, cholélithiasse, 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 néocrosante 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/m², 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 - EUOROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles (Site internet: www.afmps.be e-mail: 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 MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddeston, Hertfordshire EN1 1 9BU, Royaume-Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 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. DALLÉ DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2016 **Mode de délivrance:** sur prescription médicale.