

NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2021

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



Louvain médical

Thrombopénie immune : prise en charge

Héparines : quelle place en 2022 ?

Hypercholestérolémie familiale : diagnostic

Syndrome du choc toxique menstruel

Médecine et crise environnementale

NOUVEAU

RYBELSUS®

semaglutide tablets

Dosages	Prix public	Intervention patient (Af)
Rybelsus® 3 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 7 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €
Rybelsus® 14 mg X 30 comprimés	99,63 €	0 €

La puissance d'un GLP-1 RA dans un comprimé par jour !¹

Remboursé dès le 1^{er} décembre 2021

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

Rybelsus® 3 mg comprimés. Rybelsus® 7 mg comprimés. Rybelsus® 14 mg comprimés. Composition : Chaque comprimé contient 3 mg, 7 mg ou 14 mg de semaglutide (analogue du glucagon-like peptide-1 humain (GLP-1) produit dans des cellules Saccharomyces cerevisiae par la technique de l'ADN recombinant). **Excipient à effet notoire :** Chaque comprimé, quel que soit le dosage du semaglutide, contient 23 mg de sodium. **Forme pharmaceutique :** Comprimé. Comprimé ovale, blanc à jaune pâle (7,5 mm x 13,5 mm), gravé « 3 » (Rybelsus 3 mg), « 7 » (Rybelsus 7 mg) ou « 14 » (Rybelsus 14 mg) sur une face et « novo » sur l'autre face. **Indications :** Rybelsus est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique afin d'améliorer le contrôle glycémique : • en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications • en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** La dose initiale de semaglutide est de 3 mg une fois par jour pendant un mois. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Après au moins un mois à une dose de 7 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à une dose d'entretien de 14 mg une fois par jour pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose quotidienne unique maximum recommandée de semaglutide est de 14 mg. La prise de deux comprimés à 7 mg pour obtenir l'effet d'une dose de 14 mg n'a pas été étudiée, par conséquent, elle n'est pas recommandée. Pour plus d'informations sur le passage entre la forme orale et la forme sous-cutanée (s.c.) du semaglutide, voir rubrique 5.2 du RCP. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à la metformine et/ou à un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ou à la thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou SGLT2 ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsque le semaglutide est utilisé en association à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Il n'est pas nécessaire de réaliser une auto-surveillance glycémique pour ajuster la dose du semaglutide. Une autosurveillance glycémique est nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline, particulièrement au moment de l'initiation par le semaglutide et de la réduction de la dose d'insuline. Il est recommandé que cette diminution d'insuline soit réalisée de manière progressive. **Quil de dose :** Si une dose est oubliée, elle ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être prise le lendemain. **Populations particulières :** **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients ≥ 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le semaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du semaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le semaglutide. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Rybelsus chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Rybelsus est un comprimé par administration par voie orale une fois par jour. – Ce médicament doit être pris à jeun, à n'importe quel moment de la journée. – Il doit être avalé entier avec une gorgée d'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les comprimés ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés, car l'impact sur l'absorption du semaglutide est inconnu. – Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. Si le délai est inférieur à 30 minutes, l'absorption de semaglutide est diminuée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Lors de 10 essais de phase 3a, 5 707 patients ont été exposés au semaglutide seul ou en association à d'autres hypoglycémiantes. La durée du traitement allait de 26 à 78 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). **Liste des effets indésirables :** La liste répertorie les effets indésirables rapportés lors de tous les essais de phase 3a chez les patients diabétiques de type 2. La fréquence des effets indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant (définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl), nausées, diarrhées. **Fréquent :** Hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres antidiabétiques oraux (définie comme une glycémie < 3,0 mmol/l ou < 54 mg/dl), diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique [comprenant : photo-coagulation rétinienne, traitement par des agents intravitréens, hémorragie vitreuse et cécité diabétique (peu fréquent)]. La fréquence est basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires conduit sur le semaglutide s.c., mais on ne peut exclure que le risque de complications de la rétinopathie diabétique identifié s'applique également à Rybelsus), vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-oesophagien, flatulence, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée. **Peu fréquent :** Augmentation de la fréquence cardiaque, éruption, lithiase biliaire, perte de poids. **Rare :** Réaction anaphylactique, pancréatite aiguë. **Description de certains effets indésirables :** **Hypoglycémie :** Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le semaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (< 0,1 % des patients ; < 0,001 événement/patient-année) ou à l'insuline (1,1 % des patients ; 0,013 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients ; 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du semaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiantes. **Réactions indésirables gastro-intestinales :** Des nausées sont survenues chez 15 % des patients, des diarrhées chez 10 % et des vomissements chez 7 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec du semaglutide. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez 4 % des sujets. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Des cas de pancréatites aiguës confirmées par adjudication ont été rapportés dans les essais cliniques de phase 3a pour le semaglutide (< 0,1 %) et le comparateur (0,2 %). Dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,1 % pour le semaglutide et de 0,2 % pour le placebo. **Complications liées à la rétinopathie diabétique :** Un essai clinique sur 2 ans du semaglutide s.c. a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication, sont survenus chez plus de patients traités avec semaglutide s.c. (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications de la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires avec le semaglutide s.c. Lors d'essais cliniques avec Rybelsus d'une durée allant jusqu'à 18 mois et portant sur 6 352 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par semaglutide (4,2 %) et par les comparateurs (3,8 %). **Immunogénicité :** Compte tenu des propriétés immunogènes potentielles des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par le semaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de sujets testés positifs aux anticorps anti-semaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,5 %) et aucun sujet ne présentait d'anticorps neutralisants anti-semaglutide ni d'anticorps anti-semaglutide avec un effet neutralisant sur le GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque :** Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 0 à 4 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 69 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités avec Rybelsus. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir 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 :** Rybelsus 3 mg : EU/1/20/1430/002 (30 comprimés), Rybelsus 7 mg : EU/1/20/1430/005 (30 comprimés), Rybelsus 14 mg : EU/1/20/1430/008 (30 comprimés). **Date de mise à jour du texte :** 11/2020.

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

Système national de déclaration des effets indésirables Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé – pharmacovigilance@ms.etat.lu.

changing
diabetes®

GLP-1 RA : Glucagon-like peptide receptor agonist. 1. SPC Rybelsus® 11/2020, Novo Nordisk.
Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : info.nobelux@novonordisk.com

BE21RYB00038 - NOV 2021


novo nordisk®

Pour les patients diabétiques de type 2 adultes, dès la bithérapie avec la metformine¹

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

F. SMETS

► Doyenne de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ÉDITION

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

Président du Conseil
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef
Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

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

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

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

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

COUVERTURE

Sergy Nivens - stock.adobe.com

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

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2021

ÉDITORIAL

Joyeuses Fêtes après une nouvelle année de mobilisation

Cédric Hermans 436

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Actualités dans la prise en charge du purpura thrombocytopénique immun primaire de l'adulte

Catherine Lambert 437

Anticoagulation : quelle place pour les Héparines de Bas Poids Moléculaire en 2022 ?

Cédric Hermans 444

Diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale chez un patient et les membres de sa famille

Olivier Descamps, Fabian Demeure, Caroline Wallemacq, Ann Mertens, Ann Verhaegen, Johan De Sutter, Michel Langlois, Ernst Rietzschel 451

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Lésions spitzoïdes – Rappels et nouveautés en dermoscopie et anatomopathologie

Nina Nielens, Pascal Van Eeckhout, Pauline Richez, Liliane Marot 460

MÉDECINE ET SOCIÉTÉ

Crise environnementale : que faire de cet éléphant dans la pièce ?

Séverine Cesalli 467

CAS CLINIQUE

Syndrome du choc toxique menstruel chez une jeune patiente

Diane Elate-Lea, Florence Dive, Frédéric Feye 470

RÉSUMÉS DES WEBINAIRES 2021

La bonne gestion des traitements antithrombotiques revisitée

Cédric Hermans, Christophe Beauloye 476

UCLouvain



ECU
UCL

Cliniques universitaires
SAINT-LUC

10 BONNES RAISONS DE S'ABONNER AU LOUVAIN MÉDICAL

1. Enrichir et maintenir ses connaissances dans toutes les disciplines
2. Cultiver son appartenance à l'UCLouvain et au Réseau Santé Louvain (RSL)
3. Maintenir le lien via l'Association des Médecins Alumni (AMA)
4. Apprécier une version papier de haute qualité
5. Naviguer avec aisance sur un site internet en constante mutation
6. Garantir l'indépendance scientifique via son abonnement
7. S'abonner pour un coût très raisonnable
8. Se faire plaisir ou l'offrir à son équipe et ses assistant.e.s
9. Redécouvrir une revue dynamique que vous avez peut-être un peu négligée ou oubliée
10. Rejoindre la communauté des lecteurs, auteurs et experts qui assurent la vivacité de la revue



REVUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET MÉDECINE DENTAIRE

Médecins

revue papier et online + application mobile..... 110€ TVAC

revue online uniquement site internet + application mobile...95€ TVAC

Médecins retraités, Maccs, Etudiants

revue papier et online + application mobile 55€ TVAC

Etudiants, Maccs 1^{re} et 2^e année accès online gratuit

À VERSER SUR LE COMPTE LOUVAIN MÉDICAL

ING BE91 3100 3940 0476 - BIC : BBRUBEBB

Communication : Abonnement 2022

Cotisations déductibles fiscalement

CONTACT

Isabelle ISTASSE - Responsable de l'édition

Av. E. Mounier 52/B1.52.14 - B-1200 Bruxelles - Belgique

Tél. : 02 764 52 65 - Isabelle.Istasse@uclouvain.be

www.louvainmedical.be

Actualités dans la prise en charge du purpura thrombocytopénique immun primaire de l'adulte

Catherine Lambert

Louvain Med 2021 novembre-décembre; 140 : 437-443

Depuis quelques années, la prise en charge du purpura thrombocytopénique immun (PTI) primaire s'est profondément modifiée, notamment grâce à une meilleure connaissance de sa physiopathologie, le développement de nouvelles molécules thérapeutiques ciblées et l'actualisation des lignes de conduites par de nombreuses sociétés scientifiques dont la Société Belge d'Hématologie (BHS). Cet article a pour but de revoir les méthodes de diagnostic, de décrire les modalités et les objectifs de traitement en 2021 et de discuter les nouvelles options thérapeutiques qui s'offrent à nous.

Anticoagulation : quelle place pour les Héparines de Bas Poids Moléculaire en 2022 ?

Cédric Hermans

Louvain Med 2021 novembre-décembre; 140 : 444-450

Malgré la révolution thérapeutique que constituent les anticoagulants oraux directs (AODs), les héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) conservent un rôle majeur dans la prise en charge antithrombotique de nombreux patients, soit comme alternatives aux AODs soit comme molécules anticoagulantes de première ligne (grossesse, cancer, prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse).

Après une brève synthèse des caractéristiques principales des HBPMs et de leurs propriétés, cet article revoit de façon pratique les indications actuelles des HBPMs et leurs précautions d'utilisation.

Il rappelle également que toutes les HBPMs ne sont pas équivalentes, notamment la Tinzaparine qui se distingue par une taille plus importante, une moindre élimination rénale et une place thérapeutique de choix dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse, surtout lorsqu'elle survient dans un contexte néoplasique.

Diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale chez un patient et les membres de sa famille

Olivier Descamps, Fabian Demeure, Caroline Wallemacq, Ann Mertens, Ann Verhaegen, Johan De Sutter, Michel Langlois, Ernst Rietzschel

Louvain Med 2021 novembre novembre-décembre; 140 : 451-459

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique fréquente mais souvent sous-diagnostiquée. Elle est pourtant facile à prendre en charge à condition de la dépister suffisamment précocement et de la traiter de manière appropriée. Nous présentons quelques outils pour la diagnostiquer. Chez un premier patient d'une famille encore inexplorée (patient-index), on utilisera le score DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*), suivi selon le cas d'une analyse génétique. Une fois le diagnostic confirmé chez ce patient, il sera facile de suspecter la maladie chez d'autres membres du 1er degré à partir d'une table de référence que nous présentons dans cet article. Cette table donne les seuils de concentrations de cholestérol LDL (selon l'âge et le sexe) à partir desquels il faut suspecter l'existence d'une hypercholestérolémie familiale chez un parent au 1er degré. Nous joignons également à cet article un modèle de lettre qui peut être adressé aux membres de cette famille pour éveiller leur attention sur l'existence de cette maladie et faciliter le travail de leur médecin généraliste.

Lésions spitzoïdes – Rappels et nouveautés en dermoscopie et anatomopathologie

Nina Nielens, Pascal Van Eeckhout, Pauline Richez, Liliane Marot

Louvain Med 2021 novembre novembre-décembre; 140 : 460-466

Les lésions spitzoïdes représentent un challenge diagnostique sur le plan dermoscopique et anatomopathologique. Si le phénotype spitzoïde est aisément identifiable, le diagnostic différentiel entre naevus de Spitz, tumeur de Spitz atypique, mélanome de Spitz et mélanome spitzoïde est difficile et nécessite l'intégration de critères cliniques, dermoscopiques, histologiques et de biologie moléculaire.

Trois patrons dermoscopiques principaux définissent le naevus de Spitz sans pour autant en affirmer le caractère bénin : le patron étoilé, globulaire et vasculaire. Répartition symétrique des couleurs et structures, nodularité, caractère ulcéré, présence de stries blanches brillantes et âge du patient (>/≤ 12 ans) doivent également être pris en compte avant de décider de rassurer, de suivre ou d'exciser ces lésions. Sur base de ces critères, la société internationale de Dermoscopie a proposé un algorithme de prise en charge (Figure 4).

Histologiquement, le naevus de Spitz se compose de multiples cellules épithélioïdes à noyaux nucléolés groupées en thèques dans un épiderme hyperplasique. Outre la répartition symétrique des structures, pour juger du caractère typique/atypique de ces lésions, il convient d'intégrer les critères suivant afin de poser le diagnostic histologique définitif : âge du patient, diamètre lésionnel, infiltration des tissus sous-cutanés, ulcération, index mitotique et présence d'altérations génétiques.

Crise environnementale : que faire de cet éléphant dans la pièce ?*

Séverine Cesalli

Louvain Med 2021 novembre novembre-décembre; 140 : 467-469

Le Docteur Bertrand Kiefer, rédacteur en Chef de la Revue Médicale Suisse, dans une Tribune du mois de mai, nous parle d'un éléphant dans la pièce que nous ne semblons pas voir. Il s'agit de l'urgence climatique et environnementale. À peine les vagues du Covid plus ou moins passées, voici une autre urgence sanitaire oubliée, d'une ampleur sans égale mais que nous nions avec obstination. La crise environnementale actuelle est en train ni plus ni moins de nous faire vivre la 6^e extinction de masse et d'anéantir les perspectives d'avenir des générations futures. Le dernier rapport du GIEC (1) et le dernier rapport de l'OMS (2) sont clairs : si nous ne changeons pas immédiatement la manière dont notre société fonctionne, nous ne pourrions pas éviter des dizaines de millions de morts humaines dans les décennies à venir. Cette crise en soi et le manque de réactivité humaine qui a mené la situation depuis les années 1970 à prendre la tournure actuelle pourraient être considérées comme un nouveau syndrome : celui de l'éléphant dans la pièce que personne ne voit. Comment traiter cette amaurose collective ?

* Publié dans la Revue Médicale Suisse (2021 ; 17 :1899-900)

Syndrome du choc toxique menstruel chez une jeune patiente

Diane Elate-Lea, Florence Dive, Frédéric Feye

Louvain Med 2021 novembre novembre-décembre; 140 : 470-475

Une jeune patiente de 20 ans, sans comorbidité, est admise dans le service des urgences en état de choc. Initialement, un diagnostic de choc septique à point de départ urinaire est posé. La patiente présente un tableau de douleurs abdominales associées à une leucocyturie et à un antécédent récent de cystite non traitée. Admise dans le service des soins intensifs, la patiente signale avoir gardé la veille de son admission aux urgences, un tampon vaginal durant plus de 24 heures pour ses menstruations en cours. Le diagnostic de syndrome du choc toxique menstruel (SCT) est posé. Une antibiothérapie par flucloxacilline et clindamycine par voie intraveineuse est alors initiée. La présentation de ce cas a pour but d'illustrer les différentes étapes qui ont mené à ce diagnostic rare, l'importance d'une anamnèse approfondie, ainsi que le traitement.

La bonne gestion des traitements antithrombotiques revisitée

Cédric Hermans, Christophe Beauloye

Louvain Med 2021 novembre novembre-décembre; 140 : 476-486

La troisième édition des webinaires organisés par le Louvain Médical en date du 14 octobre dernier était consacrée à la gestion des antithrombotiques, un sujet vaste et complexe, présenté par un duo cardio-hématologique. La revue des diverses indications des traitements antithrombotiques (antiplaquettaires et anticoagulants) parmi les patients à risque d'accident vasculaire artériel et leur bonne gestion à l'occasion de gestes invasifs ont fait l'objet de deux exposés. Le présent résumé se veut avant tout didactique et pratique en privilégiant des tableaux synthétiques et des illustrations explicites. Nous espérons que ce format inhabituel suscitera votre intérêt.

innohep®

tinzaparin sodium

innohep®/ tinzaparin sodium	PP (euro) for 10 syringes	Co-payment (euro)	
		Active	RVV/BIM
3500 IU anti-Xa/ 0,35ml	29,38	7,87	4,68
4500 IU anti-Xa/ 0,45ml	37,62	9,82	5,84
10000 IU anti-Xa/ 0,5ml	74,67	12,10	8,00
14000 IU anti-Xa/ 0,7ml	100,69	12,10	8,00
18000 IU anti-Xa/ 0,9ml	120,45	12,10	8,00

reimbursed in cat. B, RIZIV/INAMI 11.2021

ADVANCING THE CARE OF PATIENTS WITH THROMBOSIS

LEO®



NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT innohep® 3,500 IU anti-Xa/0,35 ml, 4,500 IU anti-Xa/0,45 ml, 10,000 IU anti-Xa/0,5 ml, 14,000 IU anti-Xa/0,7 ml and 18,000 IU anti-Xa/0,9 ml solution for injection. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** tinzaparin sodium 3,500 IU anti-Xa, 4,500 IU anti-Xa, 10,000 IU anti-Xa, 14,000 IU anti-Xa and 18,000 IU anti-Xa, respectively. **PHARMACEUTICAL form** Solution for injection, pre-filled syringes. **THERAPEUTIC INDICATIONS** **Prophylaxis:** Thromboprophylaxis in adults at moderate to high risk of venous thromboembolic events (VTE). **Prophylaxis of venous thromboembolism in adult patients undergoing surgery, particularly orthopaedic, general or oncological surgery.** Prophylaxis of venous thromboembolism in non-surgical adult patients immobilised due to acute medical illnesses including: acute heart failure, acute respiratory failure, severe infections, active cancer, as well as exacerbation of rheumatic diseases. Prevention of clotting in extracorporeal circuits during haemodialysis and haemofiltration in adults. **Treatment:** Treatment of venous thrombosis and thromboembolic disease including deep vein thrombosis and pulmonary embolus in adults. Extended treatment of venous thromboembolism and prevention of recurrences in adult patients with active cancer. For some patients with pulmonary embolism (e.g. those with severe haemodynamic instability) alternative treatment, such as surgery or thrombolysis, may be indicated. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** **Posology for prophylaxis:** Prophylaxis of thromboembolic events in adults: Administration is by subcutaneous injection. **Surgical patients at moderate risk of thromboembolic events:** 3,500 anti-Xa IU given SC 2 hours before surgery and then once daily for as long as the patient is considered to be at risk of VTE. **Surgical patients at high risk of thromboembolic events e.g. undergoing orthopaedic or cancer surgery:** 4,500 anti-Xa IU given SC 12 hours before surgery and then once daily for as long as the patient is considered to be at risk of VTE. **Non-surgical patients at moderate risk of thromboembolic events:** 3,500 anti-Xa IU given SC once daily for as long as the patient is considered to be at risk of VTE. **Non-surgical patients at high risk of thromboembolic events:** 4,500 anti-Xa IU given SC once daily for as long as the patient is considered to be at risk of VTE. **Neuraxial anaesthesia:** Caution is advised when performing neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in patients receiving prophylactic doses of innohep®. If neuraxial anaesthesia is planned, a minimum delay of 12 hours should be allowed between the last prophylactic dose and the needle or catheter placement. innohep® should not be resumed until at least 4-6 hours after the use of spinal anaesthesia or after the catheter has been removed. **Haemodialysis and haemofiltration in adults.** Duration of 4 hours or less: A bolus injection of 2,000 to 2,500 anti-Xa IU at the start of dialysis. Duration of more than 4 hours: A bolus injection of 2,500 anti-Xa IU at the start of dialysis/filtration, followed by 750 anti-Xa IU/hour as a continuous infusion. **Dose adjustment:** If necessary, the bolus dose may be increased or decreased gradually in increments of 500 anti-Xa IU until a satisfactory response is obtained. The usual dose is within 2,000-4,500 anti-Xa IU. In case of concomitant transfusion of blood or concentrated red corpuscles, an extra bolus injection of 500-1,000 anti-Xa IU can be administered. **Dose monitoring:** Determination of plasma anti-Xa activity can be used to monitor the innohep® dose during haemodialysis/haemofiltration. The plasma anti-Xa level should be approximately 0.5 anti-Xa IU/mL one hour after administration. **Interchangeability:** For interchangeability with other LMWHs. **Special populations:** **Paediatric population:** The safety and efficacy of innohep® in children below 18 years have not yet been established. **Renal impairment:** Caution is recommended when treating patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/minute). With full anticoagulant treatment doses of innohep®, available evidence demonstrates no accumulation in patients with creatinine clearance levels down to 20 mL/minute. The doses used for thromboprophylaxis are typically one third of full anticoagulant treatment doses, therefore bio-accumulation is even less likely to occur, however careful clinical monitoring is advised. For the most severe renal impairment (creatinine clearance < 20 mL/minute), anti-Xa monitoring may be considered. **Elderly:** innohep® should be used in the elderly in standard doses. Precaution is recommended in the treatment of elderly patients with renal impairment. If renal impairment is suspected, see above. **Weight:** For surgical patients with very low or very high body weight, 50 anti-Xa IU per kg body weight given SC 2 hours before surgery may be considered as an alternative to fixed dosing. The dose should be given once daily for as long as the patient is considered to be at risk of VTE. For non-surgical patients with very low or very high body weight, 50 anti-Xa IU per kg body weight given SC once daily may be considered as an alternative to fixed dosing. The treatment should continue for as long as the patient is considered to be at risk of VTE. **Method of administration:** Parenteral products should be inspected visually prior to administration. Do not use if cloudiness or precipitate is observed. The liquid may turn yellow during storage but is still useable. Administration is by subcutaneous injection when given as prophylaxis of thromboembolic events in adults. This can be done in abdominal skin, the outer side of the thigh, lower back, upper leg or upper arm. Do not inject in the area around the navel, near scars or in wounds. For abdominal injections, the patient should be in a supine position, alternating the injections between the left and right side. The air-bubble within the syringe should not be removed. During the injection, the skin should be held in a fold. For haemodialysis, the dose of innohep® should be given into the arterial side of the dialyser or intravenously. The dialyser can be primed by flushing with 500-1,000 mL isotonic sodium chloride (9 mg/mL) containing 5,000 anti-Xa IU innohep® per litre. **Posology for treatment:** **Treatment in adults:** 175 anti-Xa IU/kg body weight given subcutaneously once daily for at least 6 days and until adequate oral anticoagulation is established. **Extended treatment in adult patients with active cancer:** 175 anti-Xa IU/kg body weight given subcutaneously once daily for a recommended treatment period of 6 months. The benefit of continued anticoagulation treatment beyond 6 months should be evaluated. **Neuraxial anaesthesia:** Treatment doses of innohep® (175 IU/kg) are contraindicated in patients who receive neuraxial anaesthesia, see "Contraindications". If neuraxial anaesthesia is planned, innohep® should be discontinued at least 24 hours before the procedure is performed. innohep® should not be resumed until at least 4-6 hours after the use of spinal anaesthesia or after the catheter has been removed. **Interchangeability:** For interchangeability with other LMWHs, see complete SmPC. **Paediatric population:** The safety and efficacy of innohep® in children below 18 years have not yet been established. **Renal impairment:** If renal impairment is suspected, renal function should be assessed using a formula based on serum creatinine to estimate creatinine clearance level. Use in patients with a creatinine clearance level < 30 mL/minute is not recommended, as dosage in this population has not been established. Available evidence demonstrates no accumulation in patients with creatinine clearance levels down to 20 mL/min. When required in these patients, innohep® treatment can be initiated with anti-Xa monitoring, if the benefit outweighs the risk. In this situation, the dose of innohep® should be adjusted, if necessary, based on anti-factor Xa activity. If the anti-factor Xa level is below or above the desired range, the dose of innohep® should be increased or reduced respectively, and the anti-factor Xa measurement should be repeated after 3-4 new doses. This dose adjustment should be repeated until the desired anti-factor Xa level is achieved. For guidance, mean levels between 4 and 6 hours after administration in healthy volunteers and patients without severe renal insufficiency have been between 0.5 and 1.5 IU/anti-factor Xa IU/mL. Anti-factor Xa activity determinations were by a chromogenic assay. **Elderly:** innohep® should be used in the elderly in standard doses. Precaution is recommended in the treatment of elderly patients with renal impairment. If renal impairment is suspected, see above. **Method of administration:** Parenteral products should be inspected visually prior to administration. Do not use if cloudiness or precipitate is observed. The liquid may turn yellow by storage but is still suitable. Administration is by subcutaneous injection. This can be done in abdominal skin, the outer side of the thigh, lower back, upper leg or upper arm. Do not inject in the area around the navel, near scars or in wounds. For abdominal injections, the patient should be in a supine position, alternating the injections between left and right side. The air-bubble within the syringe should not be removed. During the injection, the skin should be held in a fold. Doses are administered in 1,000 IU increments facilitated by the 0.05 mL graduations on the syringes. The calculated dose, based on the patient's body weight, should therefore be rounded up or down as appropriate. If necessary, any excess volume should be expelled, to achieve the appropriate dosage before SC injection. **Guide to appropriate dosages for different body weights - 175 IU/kg body weight subcutaneously once daily:** 20,000 IU/ml in graduated syringes: 32-37 kg*: 6,000 IU or 0.30 ml injection volume; 38-42 kg*: 7,000 IU or 0.35 ml injection volume; 43-48 kg*: 8,000 IU or 0.40 ml injection volume; 49-54 kg*: 9,000 IU or 0.45 ml injection volume; 55-59 kg*: 10,000 IU or 0.50 ml injection volume; 60-65 kg*: 11,000 IU or 0.55 ml injection volume; 66-71 kg*: 12,000 IU or 0.60 ml injection volume; 72-77 kg*: 13,000 IU or 0.65 ml injection volume; 78-82 kg*: 14,000 IU or 0.70 ml injection volume; 83-88 kg*: 15,000 IU or 0.75 ml injection volume; 89-94 kg*: 16,000 IU or 0.80 ml injection volume; 95-99 kg*: 17,000 IU or 0.85 ml injection volume; 100-105 kg*: 18,000 IU or 0.90 ml injection volume. *For patients weighing <32 kg or >105 kg, the same calculation as above should be used to establish the appropriate dose/volume. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Current or history of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia (type II). Active major haemorrhage or conditions predisposing to major haemorrhage. Major haemorrhage is defined as fulfilling any one of these three criteria: occurs in a critical area or organ (e.g. intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, intra-uterine or intramuscular with compartment syndrome), causes a fall in haemoglobin level of 20 g/L (1.24 mmol/L) or more, or leads to transfusion of two or more units of whole blood or red blood cells. Septic endocarditis. Treatment doses of innohep® (175 IU/kg) are contraindicated in patients who receive neuraxial anaesthesia. If neuraxial anaesthesia is planned, innohep® should be discontinued at least 24 hours before the procedure is performed. innohep® should not be resumed until at least 4-6 hours after the use of spinal anaesthesia or after the catheter has been removed. Patients should be closely monitored for signs and symptoms of neurological injury. **UNDESIRABLE EFFECTS** The most frequently reported undesirable effects are haemorrhage events, anaemia secondary to haemorrhage and injection site reactions. Haemorrhage may present in any organ and have different degrees of severity. Complications may occur particularly when high doses are administered. Although major haemorrhages are uncommon, death or permanent disability has been reported in some cases. Immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia (type II) largely manifests within 5 to 14 days of receiving the first dose. Furthermore, a rapid-onset form has been described in patients previously exposed to heparin. Immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia (type II) may be associated with arterial and venous thrombosis. innohep® must be discontinued in all cases of immune-mediated heparin-induced thrombocytopenia. In rare cases, innohep® may cause hyperkalaemia due to hyponatremia. Patients at risk include those with diabetes mellitus or renal impairment. Serious allergic reactions may sometimes occur. These include rare cases of skin necrosis, toxic skin eruption (e.g. Stevens-Johnson syndrome), angioedema and anaphylaxis. Treatment should be promptly discontinued at the slightest suspicion of such severe reactions. The estimation of the frequency of undesirable effects is based on a pooled analysis of data from clinical studies and from spontaneous reporting. Undesirable effects are listed by MedDRA SOC and the individual undesirable effects are listed starting with the most frequently reported. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Very common ≥1/100; Common ≥1/100 and <1/100; Uncommon ≥1/1,000 and <1/100; Rare ≥1/10,000 and <1/1,000; Very rare <1/10,000. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: Anaemia (incl. haemoglobin decreased). Uncommon: Thrombocytopenia (type II) (incl. platelet count decreased). Rare: Heparin-induced thrombocytopenia (type II) Thrombocytosis. **Immune system disorders:** Uncommon: Hypersensitivity. Rare: Anaphylactic reaction. **Metabolism and nutrition disorders:** Rare: Hyperkalaemia. **Vascular disorder:** Common: Haemorrhage, Haematoma. Uncommon: Bruising, ecchymosis and purpura. **Hepatobiliary disorders:** Uncommon: Hepatic enzyme increased (incl. increased transaminases, ALT, AST and GGT). **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Uncommon: Dermatitis (incl. dermatitis allergic and bullous), Rash, Pruritus, Rash. Toxic skin eruption (including Stevens-Johnson syndrome), Skin necrosis, Angioedema, Urticaria. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Rare: Osteoporosis (in connection with long-term treatment). **Reproductive system and breast disorders:** Rare: Priapism. **General disorders and administration site conditions:** Common: Injection site reaction (incl. injection site haematoma, haemorrhage, pain, pruritus, nodule, erythema and extravasation). Patients with cancer on extended treatment: In a trial of patients with cancer on extended (6 months) treatment with the overall frequency of adverse reactions was comparable to that seen in other patients treated with Patients with cancer generally have an increased risk of haemorrhage, which is further influenced by older age, comorbidities, surgical interventions and concomitant medications. Thus, as expected, the incidence of haemorrhagic events was higher than previously observed in short-term use, and similar to the rates seen with extended use of anticoagulants in patients with cancer. **Paediatric population:** Limited information derived from one study and postmarketing data indicates that the pattern of adverse reactions in children and adolescents is comparable to that in adults. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products, Division Vigilance, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussels or Postbus 97, B-1000 Brussels Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, email: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, crpv@chru-nancy.fr, Tel.: (+33) 3 83 65 80 85 / 87 or Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg, pharmacovigilance@ms.etat.lu, Tel.: (+352) 247-85592. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** LEO Pharma N.V./S.A. **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** 3,500 IU anti-Xa/0,35 ml: BE184344, 4,500 IU anti-Xa/0,45 ml: BE184335, 10,000 IU anti-Xa/0,5 ml: BE184326, 14,000 IU anti-Xa/0,7 ml: BE184317, 18,000 IU anti-Xa/0,9 ml: BE184301. **DELIVERY** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 12/2019.

Joyeuses Fêtes après une nouvelle année de mobilisation



Après un été de relatif répit et l'espoir d'une mainmise sur la pandémie par la vaccination, l'année 2021 se termine par une nouvelle vague et l'émergence d'un nouveau variant, encore bien mystérieux. La vigilance et la mobilisation de tous les acteurs restent d'actualité. Si la population se lasse parfois, peut perdre confiance et relâcher ses efforts, notre responsabilité comme professionnels de santé est de ne pas baisser les bras.

La vaccination contre le COVID-19 est une priorité absolue. Elle nous invite à mettre à profit quotidiennement nos connaissances scientifiques, nos capacités didactiques et valoriser la confiance que les patients nous accordent, pour informer et expliquer. Il s'agit de faire comprendre à celles et ceux qui ont des doutes, des craintes ou y sont réfractaires, les bénéfices majeurs de la vaccination. Cette tâche est aussi ardue qu'utile. Chaque personne non vaccinée qui prend la décision de se faire vacciner est une possible victime en moins et aussi nouveau rempart contre la progression de la pandémie et la multiplication de variants.

L'accalmie estivale de la pandémie a fait place à l'urgence climatique et les conséquences du réchauffement, particulièrement dans notre pays touché par des intempéries d'une extrême violence. Tel que partagé dans une tribune initialement apparue dans la Revue Médicale Suisse et publiée dans cette édition de novembre-décembre, face aux catastrophes climatiques, il est attendu des professionnels de santé qu'ils soignent et portent assistance. Aussi, les connaissances scientifiques de ces mêmes professionnels, leur enclin naturel à l'altruisme et l'empathie, l'image positive auprès de la population, la pression politique qu'ils peuvent exercer sont autant d'atouts à mettre à l'épreuve et à valoriser pour contribuer à guérir l'humanité de sa sévère « pathologie environnementale ».

Malgré ce contexte difficile et ces nombreux défis présents ou à venir, nous avons le plaisir de vous proposer une dernière édition 2021 de notre revue. Ce numéro de novembre-décembre est particulièrement riche en articles qui se veulent utiles pour la pratique quotidienne. Il s'agit de la gestion de l'hypercholestérolémie, de la thrombopénie immune, sans oublier le rôle des héparines revisité à l'heure des anticoagulants oraux directs.

N'oublions pas le formidable succès des webinaires du Louvain médical dont nous vous proposons une synthèse exclusivement illustrée du 3^{ème} épisode consacré aux traitements antithrombotiques.

Au terme de cette année 2021, nous vous remercions, que vous soyez auteur, expert, lecteur ou partenaire pharmaceutique, pour votre confiance et soutien, ingrédients du succès et de la pérennité d'une revue scientifique universitaire.

Au titre de Rédacteur en Chef, je tiens à remercier toute l'équipe éditoriale pour son travail assidu et rigoureux, tout au long de l'année.

Nous vous souhaitons de Joyeuses Fêtes de fin d'Année avant de vous retrouver en 2022, une année que nous vous souhaitons excellente et plus sereine.

Cédric Hermans
Editeur en Chef

Tresiba® 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Tresiba® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **Composition** : Tresiba 200 unités/ml : Un stylo prérempli contient 600 unités d'insuline dégluéc dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 200 unités d'insuline dégluéc (ADN). Tresiba 100 unités/ml : Une cartouche contient 300 unités d'insuline dégluéc dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégluéc (ADN). **Forme pharmaceutique** : Solution neutre, incolore et limpide. Tresiba 200 unités/ml : Solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch®). Tresiba 100 unités/ml : Solution injectable en cartouche (Penfill®). **Indication** : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : Ce médicament est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégluéc, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline dégluéc correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine (100 unités/ml) ou à 1 unité d'insuline détémir. Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus. Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli : Tresiba est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament.

Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité. Avec Tresiba 200 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. Flexibilité de l'heure d'administration de la dose : Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose avec Tresiba chez les enfants et les adolescents. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. **Initiation : Patients diabétiques de type 2** : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. **Patients diabétiques de type 1** : Tresiba doit être utilisé une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels. En remplacement d'autres insulines : Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. **Patients diabétiques de type 2** : Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose par dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels. Une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas : de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba, de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba. **Patients diabétiques de type 1** : Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique. Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2 : Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20% afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement. **Populations particulières : Sujets âgés (≥ 65 ans)** : Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Troubles rénaux ou hépatiques** : Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose d'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée uniquement. Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. Tresiba ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une



TRESIBA®
insulin degludec [rDNA origin] injection

DIMINUER LE RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES DE VOS PATIENTS DIABÉTIQUES AVEC TRESIBA®1-5

Lorsque vos patients diabétiques (type 1 ou type 2) ont besoin d'une insuline basale

changing diabetes®

BE21TSM00018 – September 2021



Conditionnement	Prix public	Intervention patient (A)
FlexTouch® U200 3 x 3 ml	62,99€	0€
Penfill® U100 5 x 3 ml	53,60€	0€

amyloïdose cutanée. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli (FlexTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. Le stylo prérempli de 200 unités/ml permet d'injecter de 2 à 160 unités par paliers de 2 unités. **Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en cartouche** : Tresiba est présentée dans une cartouche (Penfill) conçue pour être utilisée avec des systèmes d'administration de l'insuline Novo Nordisk et des aiguilles NovoFine ou NovoTwist. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques. **Très fréquent** : hypoglycémie. **Fréquent** : réactions au site d'injection. **Peu fréquent** : lipodystrophie, œdèmes périphériques. **Rare** : hypersensibilité, urticaire. **Fréquence indéterminée** : amyloïdose cutanée (provenant de données après commercialisation). **Description de certains effets indésirables** : **Affections du système immunitaire** : Des réactions allergiques

peuvent survenir avec les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportés avec Tresiba. **Hypoglycémie** : L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insulinoïques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froidure cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipotrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec Tresiba. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. **Population pédiatrique** : Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale. **Autres populations particulières** : D'après les résultats des études 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 aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après administration du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels

de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.notifierneffetindesirable.be. **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/12/807/013 (200 unités/ml, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 unités/ml, 5 Penfill). **Date de mise à jour du texte** : 08/2021.

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

Références : 1. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 1-9. 2. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. 3. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(8):723-732. 4. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013; 30(11):1298-304. 5. Lane W, Batley TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):33-44.

Actualités dans la prise en charge du purpura thrombocytopénique immun primaire de l'adulte

Catherine Lambert

Update on the management of primary immune thrombocytopenia in adults

In recent years, the management of primary immune thrombocytopenic purpura (ITP) has undergone a profound change, owing to an improved understanding of its pathophysiology, the development of new targeted therapeutic molecules, and the updated guidelines of numerous scientific societies, including the Belgian Hematology Society (BHS). The purpose of this article is to review the diagnostic methods, describe both the modalities and objectives of treatment in 2021, and discuss the new therapeutic options made available to us.

KEY WORDS

ITP, guidelines, therapeutic innovations

Depuis quelques années, la prise en charge du purpura thrombocytopénique immun (PTI) primaire s'est profondément modifiée, notamment grâce à une meilleure connaissance de sa physiopathologie, le développement de nouvelles molécules thérapeutiques ciblées et l'actualisation des lignes de conduites par de nombreuses sociétés scientifiques dont la Société Belge d'Hématologie (BHS). Cet article a pour but de revoir les méthodes de diagnostic, de décrire les modalités et les objectifs de traitement en 2021 et de discuter les nouvelles options thérapeutiques qui s'offrent à nous.

MESSAGES-CLÉS

L'objectif principal du traitement du PTI est de maintenir un taux suffisant de plaquettes pour prévenir ou arrêter les saignements et non de normaliser les plaquettes, ce qui implique que de nombreux patients n'ont pas besoin d'être traités.

L'exposition aux corticoïdes doit être limitée dans le temps afin d'éviter les effets secondaires.

Le choix du traitement doit tenir compte des co-morbidités, du risque de toxicité, de la qualité de vie et des valeurs et préférences du patient.

Les TPO-RAs ont pris une place majeure dans le traitement du PTI et offrent de nombreux avantages.

INTRODUCTION

Le purpura thrombocytopénique immun (PTI) est une pathologie hémorragique auto-immunitaire définie par une numération isolée de plaquettes abaissées ($<100 \times 10^9/L$). Le PTI peut-être primaire en l'absence d'autre cause ou pathologie pouvant être associée à la thrombopénie ou secondaire à d'autres conditions (par exemple les infections, les médicaments, des pathologies rhumatismales, des troubles immunitaires ou un syndrome lymphoprolifératif) (1). Il s'agit d'une pathologie rare dont l'incidence varie selon les études de 2 à 6.1 pour 100.000 adultes par an, tout âge confondu (2,3).

La présentation clinique du PTI est particulièrement hétérogène et est étroitement liée à la sévérité de la thrombopénie : absence totale de symptômes (découverte fortuite d'une thrombopénie suite à la réalisation d'un hémogramme) - saignement cutanéomuqueux (pétéchies, hématomes, bulles hémorragiques, ménorragies...) - hémorragie interne sévère notamment intracrânienne et digestive. Les saignements peuvent survenir de

façon spontanée, provoquée par un trauma ou favorisée par une fragilité tissulaire ou des médicaments interférant avec la coagulation sanguine. Les saignements spontanés sont peu fréquents si la numération plaquettaire est $> 30 \times 10^9/L$ (4). Le PTI est une pathologie bénigne qui peut toutefois se compliquer d'hémorragies mettant en jeu le pronostic vital des patients, particulièrement à l'occasion d'hémorragies intracérébrales qui sont responsables de 50 à 80% des décès liés au PTI chez les patients de plus de 60 ans (5).

Globalement, la qualité de vie des patients souffrant de PTI est fortement altérée par la pathologie et les traitements nécessaires. La fatigue (dont l'étiologie est encore mal élucidée dans le PTI) et l'anxiété sont fréquemment rapportés et interfèrent de façon significative dans de nombreux domaines notamment émotionnels, fonctionnels et socio-professionnels comme récemment démontré dans l'étude I-WISH (6). Soulager la fatigue et améliorer la qualité de vie est d'ailleurs devenu un objectif des traitements du PTI. Enfin, le PTI a également un impact majeur sur les coûts pour le système des soins de la santé.

En l'absence de test spécifique, le diagnostic du PTI reste à ce jour un diagnostic clinique d'exclusion, reposant sur une anamnèse fouillée, un examen clinique soigneux et un bilan biologique orienté. Le risque de confusion avec d'autres pathologies rares (par exemple thrombocytopenie constitutionnelle, maladie de von Willebrand de sous type 2B...) existe et il conviendra de réévaluer le diagnostic notamment en l'absence de réponse au traitement et en cas de doute sur l'étiologie de la thrombopénie. Les principales pathologies à exclure et les analyses complémentaires recommandées sont résumées dans le tableau 1 (7).

L'évolution du PTI est classiquement scindée en 3 stades : diagnostic récent (< 3 mois), forme persistante (3-12 mois après le diagnostic) ou chronique (> 12 mois après le diagnostic) (1). Cette classification est utile à de nombreux égards : étiologique (diagnostic alternatif identifié dans près de 50% des cas dans les 3 premiers mois), visée pronostique, évaluation de la réponse thérapeutique (dans les études cliniques) et indication/obtention du remboursement de traitements spécifiques du PTI. Les réponses au traitement sont codées de la façon suivante : réponse complète (plaquettes $> 100 \times 10^9/L$), réponse (plaquettes entre 30 et $100 \times 10^9/L$ ou doublement des valeurs de base des plaquettes), pas de réponse si les plaquettes restent $< 30 \times 10^9/L$, ne doublent pas ou si présence de saignement [1].

INNOVATIONS DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DU PTI

Durant des décennies, les connaissances au sujet de la physiopathologie du PTI se sont limitées au concept de destruction accrue des plaquettes dans le système réticulo-endothélial, consécutif à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les plaquettes. Les traitements proposés avaient pour but de réduire la destruction plaquettaire en inhibant ou modulant le système immunitaire de façon non-spécifique ou en retirant le site de destruction des plaquettes.

De nombreux traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs ont donc été utilisés avec des réponses variables et des effets secondaires responsables d'un nombre conséquent de co-morbidités et d'un taux de mortalité non négligeable (8). En chef de file, les corticostéroïdes prescrits parfois de façon prolongée, en induisant les complications bien connues par du corps

TABLEAU 1. BILAN D'UNE THROMBOCYTOPÉNIE ISOLÉE AFIN D'EXCLURE UN DIAGNOSTIC ALTERNATIF AU PTI PRIMAIRE (4,7,13)

Examens de base recommandés	Examens à considérer selon la situation
<p>Anamnèse approfondie <i>Antécédents personnels</i> <i>Antécédents familiaux</i> <i>Médicaments/compléments</i> <i>Alcool/drogues</i></p> <p>Examen clinique <i>Foie/rate/aires ganglionnaires</i></p> <p>Examens biologiques <i>Hémogramme, frottis sanguin, mesure des plaquettes sur 3 milieux (EDTA, héparine, citrate)</i> <i>Dosage des immunoglobulines</i> <i>Test de Coombs direct et réticulocytes</i> <i>Sérologies HIV, Hépatite B et C</i> <i>Recherche Helicobacter Pylori (dans des populations à prévalence élevée)</i></p> <p>Examen médullaire si <i>Examen clinique suspect</i> <i>Anomalies de l'hémogramme/frottis sanguin</i> <i>Réfractaire aux traitements du PTI</i> <i>Éventuellement pré-splénectomie</i></p>	<p>Examens biologiques <i>Facteur anti-nucléaire</i> <i>Anticorps anti-phospholipides (antécédents thrombotiques et obstétricaux)</i> <i>Fonction thyroïdienne et anticorps</i> <i>Test de grossesse</i> <i>Virologie : CMV, EBV, Parvovirus B19</i></p> <p>Autres <i>Échographie hépatique</i> <i>RX thorax</i> <i>CT Scan</i> ...</p>

médical mais surtout chez les patients (6). Pendant de nombreuses années, le seul traitement permettant d'obtenir une rémission chez environ 60-70% des patients fut la splénectomie, dont les risques à court et long termes sur le plan thrombo-embolique et infectieux sont à souligner (9).

La meilleure compréhension de la pathogenèse du PTI a permis de développer des innovations thérapeutiques majeures. En 1996, les équipes de Mukai et Kosugi décrivent de façon inattendue que les concentrations de thrombopoïétine endogène (TPO) sont bas chez les patients atteints de PTI chronique et ceci en l'absence d'anticorps dirigés contre la TPO. Cette découverte révolutionne la compréhension des mécanismes du PTI qui évolue vers la combinaison d'une destruction accrue des plaquettes et une production altérée de celles-ci (10,11). En découleront sur le plan thérapeutique, le développement et la validation des analogues du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-RAs) qui font actuellement partie intégrante du traitement du PTI.

Plus récemment, bien que les principaux facteurs de déclenchement restent inconnus, des avancées fondamentales sur les mécanismes du PTI ont été faites. Premièrement une perte de tolérance immune – liée à un défaut des cellules T régulatrices - permet de stimuler les cellules B spléniques auto-réactives qui se différencient en plasmocytes produisant des anticorps anti-plaquettes. La glycoprotéine de surface plaquettaire IIb/IIIa est la cible principale des anticorps antiplaquettaires conduisant à la phagocytose des plaquettes par les macrophages spléniques, par le biais d'interactions avec les récepteurs Fc gamma (FcγR) et les récepteurs du complément. Cela permet aux macrophages d'activer les cellules T auto-réactives par leurs fonctions de présentation de l'antigène. De plus, l'activation de la voie classique du complément contribue à l'opsonisation des plaquettes et à leur destruction par une cytotoxicité dépendante du complément. La destruction des plaquettes est également médiée par une voie indépendante du FcγR, impliquant une désialylation des plaquettes qui favorise leur liaison au récepteur d'Ashwell-Morell et leur élimination dans le foie. Enfin, les cellules T cytotoxiques exercent une cytotoxicité contre les mégacaryocytes et les plaquettes périphériques. La mégacaryopoïèse déficiente résultant des réponses immunitaires humorale et cytotoxique est soutenue par des niveaux inappropriés de thrombopoïétine (12).

LES STRATEGIES ACTUELLES DE TRAITEMENTS DU PTI

Grâce à une meilleure compréhension de sa physiopathologie, du risque hémorragique et suite à la disponibilité de nouvelles thérapies non immunosuppressives et efficaces, les recommandations thérapeutiques du PTI se sont radicalement modifiées au cours des dernières années.

Sachant que la plupart des patients atteints de PTI ne vont pas développer de symptômes hémorragiques quand les plaquettes sont $>30 \times 10^9/L$, il n'est plus question d'instaurer un traitement pour normaliser le taux de plaquettes mais

de les maintenir au-delà d'un seuil protégeant contre les saignements. La plupart des sociétés scientifiques s'accordent sur les points suivants (7,13,14):

1. Les objectifs thérapeutiques doivent être individualisés et adaptés aux caractéristiques du patient (âge, comorbidités, prise de traitement anticoagulant et/ou antiagrégant, risque hémorragique et thrombotique, risque infectieux et auto-immunitaire, mode de vie et activités professionnelles et physiques, stade de la maladie...).
2. Le traitement a pour objectif de prévenir les saignements sévères et de maintenir un taux de plaquettes $> 20-30 \times 10^9/L$ au moins chez les patients symptomatiques. En pratique, un traitement sera instauré chez ceux qui saignent activement et/ou avec des plaquettes $<10 \times 10^9/L$. Pas de traitement indiqué et observation (sauf circonstances particulières) en l'absence de saignement ET si les plaquettes sont $>30 \times 10^9/L$. Le traitement est généralement recommandé en cas de numération plaquettaire entre 10 et $20-30 \times 10^9/L$ ET en l'absence de saignement ou si les saignements sont mineurs. Dans la dernière situation, l'observation se discutera au cas par cas.
3. Le traitement doit avoir une toxicité minimale.
4. Le traitement vise à optimiser la qualité de vie des patients.
5. Le traitement tient compte des valeurs, des préférences et des attentes des patients.

L'avis des patients a pris une dimension particulière qui se traduit dans la plupart des recommandations, notamment en ce qui concerne la splénectomie, le souci d'éviter un traitement médical au long cours ou le souhait d'obtenir une réponse durable (7,14).

LES TRAITEMENTS DU PTI

LES TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE ET D'URGENCE

Les corticostéroïdes constituent le traitement standard de première ligne et le traitement d'urgence le plus fréquemment utilisé en cas de PTI nouvellement diagnostiqué. Ils agissent de diverses façons notamment en réduisant la production d'auto-anticorps, en augmentant la production des plaquettes, en réduisant la perméabilité capillaire et en diminuant la destruction des plaquettes (15). Le choix de l'agent stéroïdien prendra en compte les risques d'événements indésirables et la nécessité d'obtenir une réponse rapide. Ces agents ont une action rapide avec une réponse initialement de 60-80% mais n'offrent pas une réponse durable, chutant à 30-50% après leur arrêt. A noter l'absence de différence significative de réponse entre le Méthylprednisolone et la Dexaméthasone à long terme (40% de réponse maintenue à 9 mois) même si on peut constater une réponse initiale plus rapide (à J14) avec la Dexaméthasone (16). Les effets secondaires des corticoïdes sont bien connus et leur utilisation au long cours est déconseillée dans le PTI (7,13,14).

Les immunoglobulines intra-veineuses (IVIg) sont généralement administrées quand une remontée plus rapide des plaquettes est requise. Elles peuvent être utilisées seules ou en association avec stéroïdes. La dose recommandée est de 1 g/kg/jour 1-2 jours ou 0.4 g/kg/j pendant 5 jours. Il n'y a pas de différence démontrée en termes de la réponse entre le schéma faible dose et haute dose (17). Leur mode d'action inclut l'inhibition des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines, l'inhibition de la phagocytose et l'élimination ou la suppression des anticorps anti-plaquettes (15). Leur durée d'action est limitée, en moyenne à 2-4 semaines. Les effets secondaires des IVIg sont principalement liés à l'infusion, les céphalées, le risque de méningite aseptique et d'événement thrombo-embolique (7).

LES TRAITEMENTS CONSÉCUTIFS À LA PREMIÈRE LIGNE

Environ 68% des adultes vont développer un PTI persistant malgré les traitements de première ligne (18). Pendant des décennies, le traitement du PTI persistant ou chronique a reposé sur le Rituximab® et la splénectomie.

LA SPLÉNECTOMIE

La splénectomie traite efficacement le PTI en retirant un site de destruction des plaquettes et un site de production des anticorps. Avec un taux de rémission (historique) de 60 à 70%, elle permet d'éviter des traitements médicaux aux long cours et leurs effets secondaires (15). La mortalité péri-opératoire est de 1% pour la splénectomie par laparotomie et 0.2% pour la laparoscopie. Les principales co-morbidités à court et à long terme sont les événements thrombo-emboliques et les infections. Compte tenu des risques de l'intervention, de l'efficacité des traitements médicaux actuels et de la possibilité d'une rémission spontanée au cours de la première année suivant le diagnostic, la splénectomie doit être réservée aux stades chroniques (7).

LE RITUXIMAB

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui réduit la production d'anticorps anti-plaquettes par les lymphocytes B. Utilisé à la posologie de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines, un taux de réponse initiale de 50-60% est rapporté mais on note une réponse maintenue à 5 ans de 20% et un taux de réponse maintenue sans traitement à 20%. Le délai d'action est habituellement de quelques semaines. En cas de rechute, il est possible d'administrer une nouvelle cure chez les patients ayant eu une bonne réponse initiale (19). Les résultats de l'étude RIPT suggèrent que les patients traités avec le Rituximab ont une réponse plus longue par rapport au placebo [20]. En terme de sécurité, outre les réactions liées aux infusions, la préoccupation principale est le risque infectieux lié à la déplétion des cellules B. Dans un registre français prospectif multicentrique de 248 adultes atteints de PTI traités par Rituximab avec un suivi de 5 ans, l'incidence des infections graves n'était que de 2/100 patients-années.

Une hypogammaglobulinémie profonde est apparue chez cinq patients 15 à 31 mois après la dernière perfusion de Rituximab. Seuls trois décès liés à une infection survenue 12 à 14 mois après les perfusions pourraient être dus en partie au Rituximab (19). Les cas de leuco-encéphalopathie multifocale sont très rares. En période de pandémie à Covid-19, la préoccupation majeure quant à l'utilisation du Rituximab concerne bien sûr l'incapacité des patients traités de produire une réponse vaccinale suffisante (21).

LES TPO-RAs (AGONISTES DU RÉCEPTEUR DE LA THROMBOPOÏÉTINE)

Depuis leur mise sur le marché en 2008, les TPO-RAs (Thrombopoïétin receptor agonists) ont profondément modifié l'approche thérapeutique du PTI. En se liant au récepteur de la thrombopoïétine et modifiant sa conformation, les TPO-RAs vont activer la voie JAK2/STAT5 résultant en une prolifération et une différenciation des mégacaryocytes et de leurs précurseurs entraînant une augmentation de la production de plaquettes. L'efficacité des TPO-RAs dans le PTI est donc attribuée à leur capacité à compenser la destruction accrue des plaquettes. Un certain effet immuno-modulateur a également été décrit chez les patients traités par TPO-RAs.

Trois TPO-RAs sont actuellement approuvés dans le traitement du PTI : un peptide, le Romiplostim (Nplate®) et deux petites molécules, l'Eltrombopag (Revolade®) et l'Avatrombopag (Doptelet®). Ces molécules diffèrent dans leur structure, le mode de liaison d'activation au récepteur de la TPO et les mécanismes d'activation dans la signalisation des mégacaryocytes, expliquant les variations de réponses chez les patients. Il est important de souligner que l'efficacité des 3 TPO-RAs n'a pas été comparée entre elles par des études randomisées contrôlées (22). Le Tableau 2 résume les caractéristiques de 3 TPO-RAs sur le marché. Une ou plusieurs études de phase III, randomisées et contrôlées ont confirmé l'efficacité de ces agents avec une réponse globale plus élevée (66 à 80%) que les autres traitements consécutifs du PTI, tout en requérant leur utilisation prolongée. Des études menées avec le Romiplostim et l'Eltrombopag ont montré une réponse de 40-60% chez les patients avec PTI réfractaire splénectomisés (4). Dans une méta-analyse (concernant Romiplostim et l'Eltrombopag), le taux de réponse après le passage d'une molécule à l'autre (pour des raisons de manque d'efficacité, d'effets secondaires ou de préférence du patient) était de 77,5% (23).

Dans une petite proportion de patients traités par les TPO-RAs, une rémission durable sera obtenue. Comme démontré dans une méta-analyse incluant les 3 TPO-RAs, l'incidence de rémission après l'interruption du traitement était de 5-36%. Cette étude concluait aussi que globalement, les TPO-RAs sont bien tolérés à long terme et offrent un taux de réponse élevé et durable (24). Cependant, il n'existe actuellement pas de facteurs prédictifs concernant les chances d'atteindre une rémission et les modalités d'interruption progressive des TPO-RAs restent basés sur des opinions d'experts et

TABEAU 2. CARACTÉRISTIQUES DES 3 TPO-RA_s DISPONIBLES EN 2021 (4,22)

	Romiplostim	Eltrombopag	Avatrombopag
Type de molécule	Peptide	Petite molécule non peptidique	Petite molécule non peptidique
Site d'action au niveau récepteur de la TPO	Extra-cellulaire	Transmembranaire	Transmembranaire
Administration	Sous-cutanée, hebdomadaire	Orale, journalière	Orale, journalière
Considérations liées à l'administration	Capacité d'auto-injection	Prise décalée avec la nourriture contenant calcium – restrictions alimentaires	Prise pendant le repas Pas de restrictions alimentaires
Posologie	1-10µg/kg par semaine Ajustement hebdomadaire de 1µg/kg	25 -75 mg/jour Ajustement par 25 mg Dosage intermittent possible	20mg/semaine - 40mg/jour Ajustement par 20 mg
Indications	Adultes avec PTI primaire réfractaires aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Pédiatrie: PTI primaire chronique	Adultes et enfants avec PTI primaire diagnostiqué > 6 mois, réfractaire aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Thrombocytopénie associée à l'hépatite C Anémie aplastique sévère	Adultes avec PTI primaire chronique, réfractaires aux autres traitements (ex. corticostéroïdes, IVIG) Périprocédure en cas de thrombocytopénie sévère chez les patients avec maladie chronique du foie

doivent être validés. Une autre bénéfice des TPO-RA_s est leur impact positif sur la qualité de vie et sur la fatigue (24).

En ce qui concerne la sécurité d'utilisation des TPO-RA_s, ils sont généralement bien tolérés avec peu d'effets secondaires (dont certains sont spécifiques à chaque molécule). Les céphalées modérées à mineures sont fréquentes. Une perturbation des transaminases peut s'observer avec l'Eltrombopag, nécessite un simple monitoring biologique et est réversible lors de son interruption. Les examens médullaires (non recommandés) effectués chez des patients traités au long cours par TPO-RA_s ont montré un risque faible (environ 5%) de fibrose réticulinique réversible à l'arrêt du traitement et surtout pas de risque de fibrose collagénique irréversible (4). La dernière préoccupation liée à l'utilisation des TPO-RA_s concerne le risque thrombotique. L'âge (>60 ans), la splénectomie, les facteurs de risque personnels (ex la présence d'anticorps antiphospholipides), certains traitements (ex pilule oestro-progestative, IVIG, les corticostéroïdes...) peuvent majorer de 3-4x le risque thrombotique artériel et veineux chez les patients ayant un PTI.

Les patients exposés aux TPO-RA_s présentent un risque indirect thrombotique accru mais des données prospectives à ce sujet ne sont pas disponibles et sont nécessaires. Les analyses rétrospectives des études n'ont pas montré de différence significative du risque thrombotique entre le Romiplostim et Eltrombopag, ni identifié de corrélation avec le taux de plaquettes, le type, la dose ou la durée de traitement par TPO-RA. Les événements thrombotiques survenaient chez des patients âgés avec au moins un facteur de risque thrombotique. Une évaluation individuelle soigneuse du risque thrombotique doit pas conséquent être effectuée, en concertation avec le patient, avant d'instaurer un traitement par TPO-RA_s (25).

AUTRES TRAITEMENTS

Dans les cas réfractaires, divers agents immunosuppresseurs spécifiques réduisant la destruction des plaquettes (l'azathioprine, le cyclophosphamide, la ciclosporine A, le danazol, la dapsonne, le mycophénolate mofétil et la vincristine/vinblastine) ont été utilisés avec des réponses très variables et des effets secondaires multiples.

NOUVELLES MOLÉCULES

De nouvelles thérapies prometteuses ont récemment été développées/sont en cours de développement. Un inhibiteur de la tyrosine kinase splénique (le Fostamatinib®) a démontré son efficacité et sa sécurité d'utilisation avec un recul de plus de 5 ans chez des patients avec PTI chronique multi-traité (26). Cette molécule a récemment été approuvée par l'EMA et la FDA dans le traitement du PTI. Un inhibiteur potentiel de la tyrosine kinase de Bruton (Rizalbrutinib) est en cours d'évaluation dans des études cliniques. Enfin, de nouvelles stratégies thérapeutiques émergentes inhibant la signalisation FcγR ou la voie classique du complément, vont probablement profondément modifier la prise en charge du PTI dans un avenir proche (12).

RECOMMANDATIONS BELGES EN 2021

En 2021, la Société Belge d'Hématologie a édité de nouvelles recommandations concernant la prise en charge du PTI. Celles-ci sont résumées dans la Figure 1 (7).

Le traitement du PTI nouvellement diagnostiqué repose sur l'administration de corticostéroïdes (associés ou non à des immunoglobulines intra-veineuses) à dose et durée d'utilisation limitées compte tenu de leurs potentiels effets secondaires. Les schémas disponibles en Belgique sont repris dans le tableau 3 (7).

FIGURE 1. ALGORITHME DU TRAITEMENT DU PTI PRIMAIRE SELON LES RECOMMANDATIONS DE LA BHS EN 2021 (7)

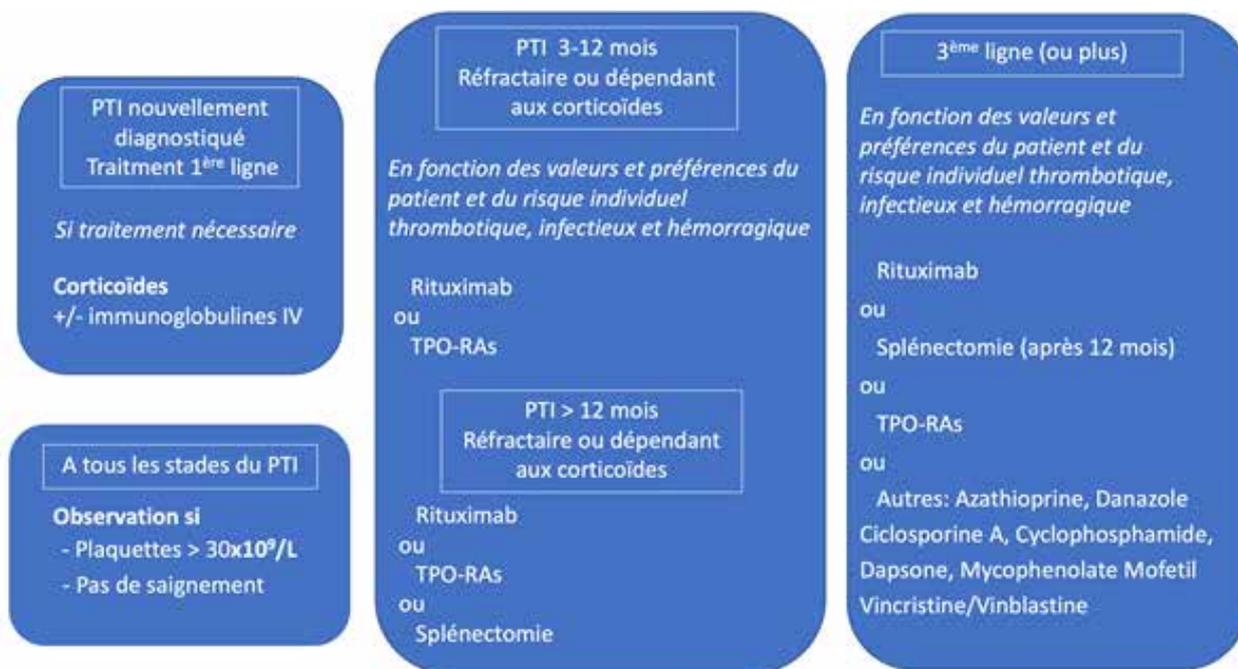


TABLEAU 3. SCHÉMA DE CORTICOTHÉRAPIE POUR LE TRAITEMENT DU PTI EN BELGIQUE (7)

Corticostéroïdes*	Methylprednisolone	Dexaméthasone
Posologies	1 mg/kg/jour (max 80mg/j) pendant 1-2 semaines. Dégressif sur maximum 6 semaines si réponse. Dégression rapide (1 semaine) si pas de réponse. Poursuivre la dégression même si les plaquettes chutent. Pas de traitement au long cours.	20-40 mg/j pendant 4 jours, peut être répété toutes les 2-4 semaines, maximum 4 cycles.
*Peuvent être utilisés en cas de rechute en cas de réponse prolongée préalable.		

Les lignes ultérieures de traitement du PTI (évoluant depuis plus de 3 mois et cortico-résistant ou dépendant) seront individualisées et tiendront compte des valeurs, préférences et co-morbidités du patient. Les TPO-RAs représentent la meilleure option thérapeutique pour les patients qui préfèrent une réponse plaquettaire durable tout en évitant la chirurgie et qui ont un risque thrombotique acceptable. Le Rituximab est une bonne option chez les patients qui veulent éviter un traitement à long terme, une chirurgie et qui ont un risque infectieux acceptable. La splénectomie n'est indiquée que chez les patients présentant une tendance grave aux saignements, mais elle doit être reportée (si possible) au moins 12 mois après le diagnostic, car une rémission spontanée peut survenir au cours de cette période. Les meilleures réponses et les taux de complication les plus faibles sont observés chez les patients âgés de moins de 60 ans. La splénectomie est la meilleure option thérapeutique pour les patients qui préfèrent une réponse plaquettaire durable tout en évitant les médicaments à long terme. D'autres traitements médicaux comme l'azathioprine, le

cyclophosphamide, la ciclosporine A, le danazol, la dapsone, le mycophénolate mofétil et la vincristine/vinblastine doivent être envisagés pour les patients réfractaires aux TPO-RA, au Rituximab et/ou à la splénectomie (7).

CONCLUSIONS

D'énormes progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique du TPI. Pour les patients qui doivent être traités compte tenu d'une numération plaquettaire très basse ou d'un risque hémorragique accru, les traitements classiques (corticostéroïdes; immunoglobulines) conservent une place thérapeutique de choix. Pour les patients réfractaires et surtout dans le but d'éviter les multiples conséquences délétères d'une corticothérapie prolongée, les TPO-RA s'imposent comme des agents thérapeutiques de choix. Cette classe thérapeutique est désormais riche de plusieurs molécules présentant des propriétés spécifiques et accessibles à un nombre croissant de patients.

RÉFÉRENCES

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcomes criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report for an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-2393.
2. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W *et al.* Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *E Clinical Medicine*. 2019; 14:80-87
3. Weycker D, Hanau A, Hatfield M, *et al.* Primary immune thrombocytopenia in US clinical practice: incidence and healthcare burden in first 12 months following diagnosis. *J Med Econ*. 2020; 23:184-192
4. Al-Samkari H and Kuter D. Immune thrombocytopenia in adults: modern approaches to diagnosis and treatment. *Semin Thrombo Hemost*. 2020; 46:275-288.
5. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1630-8
6. Cooper N, Kruse A, Kruse C, *et al.* Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): impact of ITP on health-related quality of life. *Am J Hematol*. 2021;96(2):199-207.
7. Janssens A, Selleslag D, Depaus J, *et al.* Primary immune thrombocytopenia in adults: Belgian recommendations for diagnosis and treatment anno 2021 made by the Belgian Hematology Society. *Acta Clin Belg*. 2021 Feb 26:1-14.
8. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54.
9. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019. 5;381(10):945-955
10. Mukai HY, Kojima H, Todokoro K, *et al.* Serum thrombopoietin (TPO) levels in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia are much higher than those with thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76:675-678.
11. Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, *et al.* Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 1996;93:704-706.
12. Audia S, Mahévas M, Nivet M, *et al.* Immune Thrombocytopenia: Recent Advances in Pathogenesis and Treatments. *Hemasphere*. 2021;5(6):e574.
13. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, *et al.* Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817.
14. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866.
15. Song F, Al-Samkari H. Management of Adult Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): A Review on Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med*. 2021;12:653-664.
16. Wei Y, Ji XB, Wang YW, *et al.* High-dose dexamethasone vs prednisone for treatment of adult immune thrombocytopenia: a prospective multicenter randomized trial. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):296-302
17. Qin YH, Zhou TB, Su LN, *et al.* The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010 Dec;21(8):713-21.
18. Moulis G, Germain J, Comont T, *et al.* Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017;92(6):493-500.
19. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, *et al.* Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol*. 2019 Dec;94(12):1314-1324.
20. Tjønnfjord E, Holme PA, Darne B, *et al.* Long-term outcomes of patients treated with rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia - Follow-up of the RITP study. *Br J Haematol*. 2020 Nov;191(3):460-465.
21. Nazi I, Kelton JG, Larché M, *et al.* The effect of rituximab on vaccine responses in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2013 12;122(11):1946-53.
22. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, *et al.* Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica* 2019;104(6):1112-1123
23. González-Porras JR, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719837906.
24. Birocchi S, Podda GM, Manzoni M, *et al.* Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets*. 2021 Feb 17;32(2):216-226.
25. Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):39-45
26. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, *et al.* Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol*. 2021 Apr 30;12:20406207211010875

Disclosures : le Dr Catherine Lambert déclare des frais de consultation d'Amgen, Novartis et Sobi.

CORRESPONDANCE

PR CATHERINE LAMBERT, MD, PHD

Cliniques universitaires Saint-Luc

Hemostasis and Thrombosis Unit/Division of Adult Hematology

UCLouvain

ORCID:0000-0003-2222-0357

catherine.lambert@saintluc.uclouvain.be



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE
POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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

Anticoagulation : quelle place pour les Héparines de Bas Poids Moléculaire en 2022 ?

Cédric Hermans

Anticoagulation: What place for low-molecular weight heparins in 2022?

Despite the therapeutic revolution brought about by direct oral anticoagulants (DOACs) over recent years, low-molecular weight heparins (LMWHs) keep on playing a major role in the antithrombotic management of numerous patients, either as alternatives to AODs or as first-line drugs. The indications for the latter include pregnancy, cancer, or venous thrombo-embolic disease prevention. After a brief summary recalling the main characteristics and properties of LMWHs, this article proposes a practical review that is primarily focused on the current indications for LMWHs and their precautions for use. The article also reminds us that not all LMWHs are to be considered as equivalent. This particularly concerns tinzaparin, exhibiting a higher molecular weight and less renal elimination, thus being an agent of choice in the treatment of venous thromboembolic disease, especially within the neoplasia context.

KEY WORDS

Anticoagulation, heparin, tinzaparin

Malgré la révolution thérapeutique que constituent les anticoagulants oraux directs (AODs), les héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) conservent un rôle majeur dans la prise en charge antithrombotique de nombreux patients, soit comme alternatives aux AODs soit comme molécules anticoagulantes de première ligne (grossesse, cancer, prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse).

Après une brève synthèse des caractéristiques principales des HBPMs et de leurs propriétés, cet article revoit de façon pratique les indications actuelles des HBPMs et leurs précautions d'utilisation.

Il rappelle également que toutes les HBPMs ne sont pas équivalentes, notamment la Tinzaparine qui se distingue par une taille plus importante, une moindre élimination rénale et une place thérapeutique de choix dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse, surtout lorsqu'elle survient dans un contexte néoplasique.

INTRODUCTION

La classe thérapeutique des anticoagulants a été révolutionnée par le développement, la validation et l'utilisation croissante des anticoagulants oraux directs (AODs). Ces molécules sont désormais recommandées en première ligne dans une large gamme d'indications. Il s'agit surtout de la prévention des accidents thrombo-emboliques artériels liés à la fibrillation auriculaire (FA) et du traitement et de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Les principales « victimes » du succès des AODs sont sans contexte les anticoagulants inhibant le cycle de régénération de la vitamine K (AVKs). Ces derniers ont en effet été relayés comme anticoagulants oraux de seconde ligne et sont actuellement réservés aux patients chez lesquels les AODs sont contre-indiqués.

Il n'en est pas de même pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPMs) qui conservent de nombreuses indications. Quelle est la place des héparines de bas poids moléculaire en 2022 ? C'est à cette question pertinente que tente de répondre cet article qui se veut didactique et pratique.

D'OÙ VIENNENT LES HÉPARINES ?

Contrairement aux AVKs et aux AODs qui sont des molécules synthétiques, les héparines non fractionnées (HNF) et fractionnées (HBPMs) sont des mucopolysaccharides (MPS) (glycosaminoglycans) naturels d'origine animale. La muqueuse intestinale du porc constitue actuellement la matière première à partir de laquelle ces MPS sont extraits et purifiés. Ces MPS sont soumis à des traitements physiques et chimiques et scindés en HNFs et HBPMs. Les HNFs se distinguent des HBPMs par leur taille (15.000 daltons pour les HNF versus 4300 à 6500 daltons pour les HBPM).

COMMENT LES HÉPARINES EXERCENT-ELLES LEUR EFFET ANTICOAGULANT ?

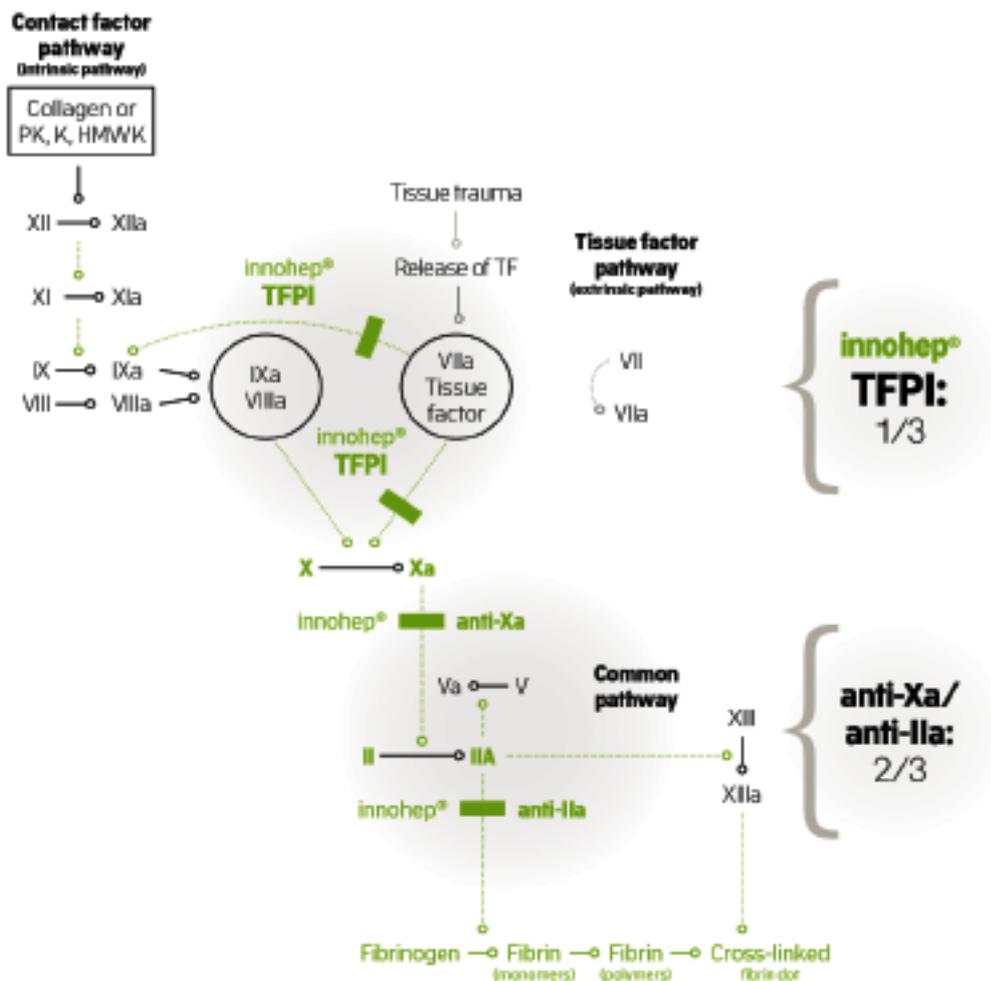
Quelle que soit la longueur des chaînes de MPS qui constituent les héparines, c'est via une séquence spécifique de 5 sucres (pentasaccharide) que les héparines (HNF et HBPM) se fixent à l'antithrombine (AT). Les héparines exercent leurs effets anticoagulants en potentialisant l'action inhibitrice endogène de l'AT vis-à-vis des FXa et FIIa (thrombine). Ce mécanisme d'action indirect (médié par l'AT) est totalement différent de celui des AVKs (qui y inhibent le cycle de régénération de la vitamine K et diminuent les concentrations fonctionnelles des FII, FVII,

FIX et FX) et des AODs (qui inhibent directement et de façon ciblée soit le FXa soit le FIIa). Le nombre de facteurs de la coagulation inhibés ou rendus non fonctionnels dépend donc du type d'anticoagulant : 1 seul pour les AODs, 2 pour les héparines et 4 pour les AVKs.

Pour rappel, les AVKs rendent également non fonctionnels deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation qui dépendent de la vitamine K, à savoir les protéines C et S. Ceci n'est pas sans conséquence et impose un bi-thérapie AVK-Héparines pour contrôler cette phase d'hypercoagulabilité lors de l'initiation du traitement anticoagulant par AVK. Il n'en est pas de même pour les héparines et les AODs.

Les héparines (particulièrement les HNF) exercent également leur effet anticoagulant en favorisant le relargage d'un autre inhibiteur physiologique important de la coagulation, le Tissue Factor Pathway Inhibitor ou TFPI (Figure 1). Alors que l'antithrombine inhibe les FXa et FIIa, que le « duo » protéines C/S inhibe les FVa et FVIIIa, le TFPI assure l'inhibition de l'initiation de la coagulation médiée par le facteur tissulaire, le FVIIa ainsi que le FXa. En d'autres termes, par rapport aux AVKs et aux AODs, les héparines présentent un mécanisme anticoagulant unique à savoir la potentialisation de deux inhibiteurs physiologiques de la coagulation l'AT et le TFPI et d'inhiber ainsi le FXa, le FIIa mais aussi le FVIIa et le facteur tissulaire.

FIGURE 1. MÉCANISMES D'ACTION ANTICOAGULANTE DES HBPMs



QUELLES SONT LES DIFFÉRENCES ENTRE LES HNFs ET HBPMs ?

Les HNFs, compte tenu de leur taille, se différencient des HBPMs à plusieurs égards. Les implications cliniques sont majeures.

- Élimination par le foie et le système réticulo-endothélial, sans influence de la fonction rénale. Les HNFs peuvent être administrées aux patients en insuffisance rénale même terminale.
- Moindre biodisponibilité justifiant l'administration intraveineuse en perfusion continue. Les HNFs peuvent être administrées par voie sous-cutanée moyennant plusieurs administrations quotidiennes.
- Une demi-vie très courte permettant une réversibilité très rapide de l'effet anticoagulant.
- La nécessité de monitorer l'effet coagulant et d'adapter la dose (habituellement sur base de la mesure du temps de céphaline activé ou TCA dont un doublement de la valeur est attendu).
- Inhibition égale des FXa et FIIa alors que les HBPMs inhibent bien davantage le FXa que le FIIa.
- Plus grand risque de développement d'anticorps anti-héparine/PF4. La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est liée à la formation d'un néo-antigène entre le facteur plaquettaire 4 (PF4) chargé positivement et les héparines chargées négativement. La taille importante des HNFs par rapport aux HBPMs favorise la formation ce néo-antigène. L'incidence TIH est plus fréquente avec les HNFs (surtout chez les patients bénéficiant d'une chirurgie vasculaire activant les plaquettes et mobilisant le PF4) que parmi les patients traités par HBPMs.
- Plus grand relargage du TFPI par rapport aux HBPMs. La capacité de mobiliser le TFPI par les héparines est en effet positivement liée à la taille des molécules et à leur degré de sulphatation.

TOUTES LES HBPMs SONT-ELLES IDENTIQUES ?

Même si souvent considérées comme quasi identiques et interchangeable, les HBPMs présentent plusieurs différences importantes.

1. La matière première à savoir les muqueuses intestinales de porc est d'origine géographique variable même si la Chine constitue le premier producteur. La Tinzaparine se caractérise par un approvisionnement principalement européen et une production totalement européenne.

2. Les HBPMs sont obtenues par clivage des MPS issue de ces muqueuses. Ce clivage peut se faire de façon enzymatique (Héparinase / Tinzaparine) ou chimique (Enoxaparine, Nadroparine, Dalteparine).
3. Les tailles des diverses HBPMs présentent d'importantes différences : 4300 daltons (nardoparine), 4500 daltons (enoxaparine), 6000 daltons (dalteparine) et 6500 daltons (Tinzaparine) (Tableau 1).
4. Toutes les HBPMs n'ont pas été validées scientifiquement de la même façon dans les études cliniques évaluant leur effet anticoagulant pour la prévention ou le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse ou dans d'autres indications.

LA TINZAPARINE, UNE HBPM PAS COMME LES AUTRES

La Tinzaparine se distingue des autres HBPMs à plusieurs égards.

1. Compte tenu de sa taille plus importante que celle des autres HBPMs, ce qui la rapproche des HNFs, la Tinzaparine est davantage éliminée par le système réticulo-endothélial comparativement autres HBPMs. Le risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale est plus faible. Une moindre accumulation de la Tinzaparine par rapport aux autres HBPMs a été démontrée parmi des patients en insuffisance rénale, y compris chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 29 ml/min. Aucune adaptation de la posologie de Tinzaparine n'est donc justifiée aussi longtemps que la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min.
2. La Tinzaparine inhibe le FXa et le FIIa de façon bien plus égale que les autres HBPMs (ratio anti-Xa/anti-IIa proche de 1.8), ce qui la rapproche des HNFs.
3. L'effet anticoagulant de la Tinzaparine est obtenu par le relargage du TFPI (33 %) et son action anti-Xa/IIa (66 %) liée à la potentialisation de l'antithrombine, une différence par rapport aux autres HBPMs qui compte tenu de leur plus faible taille exercent moins d'effet sur le TFPI.

TABLEAU 1. HÉTÉROGÉNÉITÉ DES HÉPARINES

Héparines	Poids moléculaire moyen (Daltons)	Anti-Xa/anti-IIa
HNF	15000	1
Tinzaparine	6500	1.8
Dalteparine	6000	2.5
Enoxaparine	4500	3.6
Nadroparine	4300	3.2

PRÉCAUTIONS D'UTILISATION DES HBPMs EN PRATIQUE

La bonne utilisation des HBPMs justifie le respect de plusieurs précautions.

1. Respect de la bonne posologie. Il est important de se familiariser avec l'utilisation d'une ou plusieurs HBPMs et de bien maîtriser les diverses doses recommandées (préventives – thérapeutiques) et les schémas d'administration (une à deux fois par jour). La posologie est fonction du poids du patient qui doit être rigoureusement pris en compte.
2. Toutes les HBPMs n'ont pas été soumises à la même validation scientifique. Il est recommandé d'utiliser l'HBPM qui a été rigoureusement validée dans l'indication qui justifie son utilisation. À titre d'exemple, la Tinzaparine est la seule HBPM possédant l'indication du traitement d'un accident thrombo-embolique veineux chez les patients atteints d'un cancer utilisée sans modification de dosage et possédant l'aiguille la plus fine.
3. Disposer d'un hémogramme récent pour s'assurer de l'absence d'anémie préalable et connaître la numération plaquettaire préalablement à l'initiation du traitement (ce qui est utile pour détecter une chute des plaquettes suspecte de TIH)
4. Connaître la fonction rénale. L'influence de l'insuffisance rénale sur l'accumulation des HBPMs varie d'une molécule à l'autre.
5. Tenir compte de l'âge du patient, d'éventuelles co-morbidités susceptibles d'aggraver le risque hémorragique (cancer avec envahissement muqueux, ulcère digestif), de la prise d'autres médicaments (aspirine, antidépresseurs SSRI,...),...
6. S'assurer de l'absence d'antécédents d'allergie aux héparines (traitements préalables par HBPMs, réactions cutanées, antécédents de thrombopénie à l'héparine)
7. Tenir compte du poids, surtout si extrême (<50 et > 100 kg). Toutes les HBPMs n'ont pas été validées de la même façon, surtout pour les poids extrêmes. À titre d'exemple, la dose de Tinzaparine pour les patients dont le poids est compris entre 100 et 165 kgs est de 175 IU/kg (cette dose est la même pour les patients dont le poids est < 100 kgs).
8. Il est important de suivre la numération plaquettaire pour détecter une éventuelle TIH. La survenue d'une TIH est toutefois rare lors d'un traitement par HBPMs.
9. Pour les patients fragiles, âgés, maigres ou obèses, à risque hémorragique accru, il peut être pertinent de réaliser un monitoring biologique. Il s'agit de mesurer l'activité anti-Xa 3-4 heures après l'injection sous-cutanée. Une activité anti-Xa comprise entre 0.3 et 0.5 unité anti-Xa/ml est jugée préventive et une activité entre 0.5 et 1.0 unité anti-Xa/ml thérapeutique.
10. Une éducation des patients est recommandée. Ces derniers doivent être informés des raisons du traitement, des modalités d'injections. L'auto-traitement et l'adhérence doivent être encouragés.

QUELLES SONT LES INDICATIONS DES HBPMs EN 2021 ?

Malgré l'essor des AODs, les HBPMs conservent de nombreuses indications. Le tableau ci-dessous résume les principaux contextes cliniques pour lesquels le recours à une HBPM se justifie.

TABEAU 2. INDICATIONS DES HBPMs EN 2021

Contexte clinique	Indication d'un traitement par HBPM	Remarques
Thrombose veineuse profonde (TVP) proximale Embolie pulmonaire	HBPM à dose thérapeutique recommandée si : Diagnostic douteux ou non confirmé Remboursement d'un AOD en attente Suspicion de cancer sous-jacent Cancer actif connu Avant thrombolyse/thrombectomie Thrombose très sévère / étendue Suspicion de syndrome anti-phospholipide Grossesse connue ou suspectée	
TVP distale limitée (mono-tronculaire)	HBPM à dose thérapeutique pendant 6 semaines (40 jours)	
TVP distale étendue (plusieurs troncs veineux)	HBPM à dose thérapeutique pendant 3 mois Diagnostic douteux ou non confirmé Remboursement d'un AOD en attente Suspicion de cancer sous-jacent Cancer actif connu Avant thrombolyse/thrombectomie Suspicion de syndrome anti-phospholipide Grossesse connue ou suspectée	
Thrombose veineuse superficielle (TVS)	HBPM à dose thérapeutique 10 jours puis semi-thérapeutique 20 jours Si TVS très étendue ou extension à la crosse veine de la veine saphène, traitement de 3 mois	
Geste invasif sous AVK – « Bridging » AVK	Stop AVK (dernière prise) à J-4 (Sintrom®) ou J-7 (Marcoumar®) et relai par HBPM à dose thérapeutique (valve cardiaque mécanique, AVC ou MTEV récente) ou semi-thérapeutique (pas d'accident thrombotique récent)	
Arrêt d'un AOD lors de geste invasifs	HBPM à demi-dose thérapeutique en post-geste quelques jours si reprise précoce AOD impossible	Pas de « bridging » de l'AOD par une HBPM
Prévention de la MTEV chez le patient chirurgical hospitalisé	HBPM indiquée en prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse après chirurgie ou geste invasif en fonction du risque thrombotique AODs remboursés après PTG ou PTH élective	
Prévention de la MTEV chez le patient présentant une affection médicale aiguë	HBPM indiquée à dose préventive AODs non validés dans ce contexte	
Prévention de la MTEV lors d'un voyage en avion long courrier	Dose préventive d'HBPM à l'embarquement pour un vol de plus de 6 heures si antécédents thrombo-embolique veineux ou facteurs de risques multiples / pas de banalisation	
Grossesse et MTEV	Les HBPM sont les anticoagulants à privilégier durant la grossesse pour le traitement et la prévention de la MTEV AODs contre-indiqués AVKs uniquement si indication formelle d'anticoagulation entre 12-34 semaines de grossesse (valve cardiaque mécanique – déficit en antithrombine)	
Allaitement	HBPM ou AVK (avec supplémentation en vitamine K du nouveau-né) AODs contre-indiqués	
MTEV et déficit en antithrombine	HBPM utilisables mais à doses majorées / substitution en antithrombine souvent requise Monitoring anti-Xa Privilégier AODs et AVKs	Avis spécialisé requis
MTEV et cancer	Cancer gastro-intestinal Toxicité gastro-intestinale (ulcère gastrique ou duodéal, gastrite, oesophagite, colite) Cancer en progression Poids extrêmes Risques d'interférence médicamenteuse	3 à 6 mois de traitement et au-delà de 6 mois si maladie active et risque de récurrence élevé
MTEV et insuffisance rénale	HBPM (à dose adaptée) et relais par AVK AODs – posologie en fonction de la nature de l'AOD et du degré d'insuffisance rénale	La Tinzaparine peut être prescrite si clairance de la créatinine > 20 ml/min
Coagulopathie du COVID	HBPM certainement à dose préventive ou prophylactique majorée, adaptée au poids et à la fonction rénale (si besoin), pour les patients hospitalisés pour COVID-19	

CONCLUSIONS

Malgré la révolution thérapeutique que constituent les AODs, les HBPMs avec leurs forces et leurs faiblesses (Tableau 3) conservent un rôle majeur dans la prise en charge antithrombotique de nombreux patients, soit comme alternatives aux AODs, soit comme molécules de première ligne (grossesse, cancer, prévention de la MTEV) (Tableau 4).

Même si toutes les HBPMs possèdent des propriétés communes, la Tinzaparine se démarque des autres HBPMs

par son approvisionnement essentiellement européen en matières premières et ses sites européens de production.

De par sa taille plus importante que les autres HBPMs, elle possède également des propriétés spécifiques telle qu'une moindre dépendance de l'élimination rénale. Le succès des études cliniques et l'expérience positive de son utilisation sur le terrain lui confèrent un rôle de premier choix dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse, surtout lorsqu'elle survient dans un contexte néoplasique.

TABEAU 3. FORCES ET FAIBLESSES DES HBPMs EN 2021

Forces	Faiblesses
Anticoagulants quasi universels / multiples indications	Anticoagulants naturels / risque de pénurie en matière première
Large expérience	Explosion de la demande mondiale
Peu de contre-indications (insuffisance rénale sévère, allergie)	Coût de fabrication / production / emballage significatif
Large gamme de posologies	Risque de thrombopénie et d'allergie
Effet anticoagulant et réversibilité rapides	Contrainte des injections sous-cutanées
Inhibition des FXa et FIIa	Élimination rénale importante (risque d'accumulation) sauf pour la Tinzaparine
Prise uni ou bi-quotidienne	
Large gamme de molécules avec propriétés spécifiques	
Anticoagulation physiologique (potentialisation antithrombine / relargage TFPI)	
Pas de restriction du remboursement (prévention et traitement)	
Monitoring simple et validé (anti-Xa)	

TABEAU 4 . INDICATIONS RESPECTIVES DES HBPMs, AVKs ET AODs EN 2021

	HBPMs	AVKs	AODs
Sonde nasogastrique			
Gastrectomie partielle			Monitoring
Gastrectomie totale			Monitoring
Pédiatrie (< 18 ans)			
Grossesse		Sauf si justifié	Contre-indiqué
MTEV et Cancer			Prudence
Cirrhose			Pas d'évidence
Thrombose veineuse (site inhabituel)			Pas d'évidence
HIV sous anti-protéase			Prudence
Thrombose veineuse superficielle			
Insuffisance rénale sévère	Prudence		Prudence
Polymédications			Prudence
Valve cardiaque mécanique			Contre-indiqué
Prévention (Patient médical)			Contre-indiqué
Prévention (Patient chirurgical non orthopédique)			Contre-indiqué

RÉFÉRENCES

Article général

- Hao C, Sun M, Wang H, Zhang L, Wang W. Low molecular weight heparins and their clinical applications. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;163:21-39. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.003. Epub 2019 Mar 25.

Insuffisance Rénale

- Helper H, Siguret V, Mahé I. Tinzaparin Sodium Pharmacokinetics in Patients with Chronic Kidney Disease: Practical Implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Jun;20(3):223-228. doi: 10.1007/s40256-019-00382-0.
- Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Aug;71(8):921-9. doi: 10.1007/s00228-015-1880-5.

Maladie thrombo-embolique veineuse et cancer

- Ageno W, Barni S, Di Nisio M, Falanga A, Imberti D, Labianca RF, Mantovani L. Treatment of venous thromboembolism with tinzaparin in oncological patients. *Minerva Med*. 2019 Jun;110(3):251-258. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06026-9.
- Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, *et al*. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: Ti-CAT study. *Thromb Res*. 2017 Sep;157:90-96. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.004. Epub 2017 Jul 12.
- Martínez-Zapata MJ, Mathioudakis AG, Mousa SA, Bauersachs R. Tinzaparin for Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: A Systematic

Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Mar;24(2):226-234. doi: 10.1177/1076029617696581. Epub 2017 Mar 14.

- Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):677-686. doi: 10.1001/jama.2015.9243.

Grossesse

- Parent F, Deruelle P, Sanchez O, Meyer G, Girard P, Jilwan F, Boyer-Neumann C, Wolf M, Simonneau G. Safety of therapeutic doses of tinzaparin during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(4):256-62. doi: 10.1159/000367846.

Conflits d'intérêt

CH déclare avoir perçu des honoraires de consultance pour contribution à des webinaires de la Société Léo Pharma

CORRESPONDANCE

PR. CÉDRIC HERMANS, MD, PHD, FRCP (LON, EDIN)
Cliniques universitaires Saint-Luc
Haemostasis and Thrombosis Unit / Division of Adult Hematology
Université catholique de Louvain (UCLouvain)
ORCID :
C Hermans : orcid.org/0000-0001-5429-8437
 @HermansCedric



The



Xarelto[®]

rivaroxaban team

says thank you to all
health professionals!



Science for a **better life**



Xarelto[®]

rivaroxaban

Diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale chez un patient et les membres de sa famille

Olivier Descamps¹, Fabian Demeure², Caroline Wallemacq³, Ann Mertens⁴, Ann Verhaegen⁵, Johan De Sutter⁶, Michel Langlois⁷, Ernst Rietzschel⁸.
On behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis/Belgian Lipid Club, <https://www.basoc.be>

Diagnosis of familial hypercholesterolemia index patients and their family members

Familial hypercholesterolemia is a common, yet often underdiagnosed, genetic disease. Nevertheless, this condition is easily manageable provided that the disease is detected early enough and appropriately treated. Our article presents some diagnostic tools for this condition. In a first patient of an as yet unexplored family, referred to as the index patient, we propose to use the DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) score, which should be followed by genetic analysis, depending on the case. Once the diagnosis has been confirmed in this index patient, the disease can easily be identified in other first-degree relatives based on a reference table that has presented in this article. This table provides the threshold values of LDL cholesterol concentrations, according to age and gender, at which the existence of familial hypercholesterolemia in a first-degree relative should be suspected. To this article, we have attached a sample letter that can be addressed to family members, designed to alert them on this disease and facilitate the work-up of their general practitioners.

KEY WORDS

Hypercholesterolemia, genetic disease, screening, cardiovascular prevention, lipid-lowering drugs

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique fréquente mais souvent sous-diagnostiquée. Elle est pourtant facile à prendre en charge à condition de la dépister suffisamment précocement et de la traiter de manière appropriée. Nous présentons quelques outils pour la diagnostiquer. Chez un premier patient d'une famille encore inexplorée (patient-index), on utilisera le score DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*), suivi selon le cas d'une analyse génétique. Une fois le diagnostic confirmé chez ce patient, il sera facile de suspecter la maladie chez d'autres membres du 1^{er} degré à partir d'une table de référence que nous présentons dans cet article. Cette table donne les seuils de concentrations de cholestérol LDL (selon l'âge et le sexe) à partir desquels il faut suspecter l'existence d'une hypercholestérolémie familiale chez un parent au 1^{er} degré. Nous joignons également à cet article un modèle de lettre qui peut être adressé aux membres de cette famille pour éveiller leur attention sur l'existence de cette maladie et faciliter le travail de leur médecin généraliste.

Que nous apporte cet article ?

- Le diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale repose sur l'utilisation du score DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*)
- Une fois le diagnostic posé chez un patient (« patient-index »), une stratégie très efficace consiste à rechercher la maladie chez les membres du premier degré de sa famille, en utilisant une table des seuils de cholestérol LDL, selon l'âge et le sexe, présentée dans cette publication.
- Une telle stratégie appliquée « en cascade » (dépistage de premier degré en premier degré) permet rapidement d'identifier la maladie chez de nombreuses personnes (y compris des enfants) dont le diagnostic était jusqu'alors ignoré.
- Pour le dépistage familial, il est important d'inciter le patient-index à contacter les membres de sa famille. A cet effet, nous joignons un modèle de lettre qui peut être adressée, par le patient, aux membres de sa famille pour éveiller leur attention et faciliter le travail de leur médecin généraliste.

Que savons-nous à ce propos ?

- L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique compliquée par la survenue de maladies cardiovasculaires précoces.
- Elle est malheureusement encore souvent sous-diagnostiquée ou diagnostiquée trop tardivement pour permettre l'instauration d'un traitement précoce qui permet de diminuer le risque de survenue de complications cardiovasculaires.

What is already known about the topic?

- Familial hypercholesterolemia is a genetic disease that is complicated by the occurrence of early cardiovascular disease.
- Nevertheless, this condition is often under-diagnosed or diagnosed too late to enable early treatment designed to reduce the risk of cardiovascular complications.

What does this article bring up for us?

- The diagnosis of familial hypercholesterolemia relies on using the DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) score
- Once the diagnosis has been established in a patient, who is being referred to as "index-patient", a highly effective strategy consists in searching for the disease in first-degree relatives, using a table of age- and gender-related LDL cholesterol thresholds, as presented in this publication.
- Such a "cascade" strategy, from first-degree to first-degree screening and so on, has proven able to quickly identify the disease in many people, with children included, whose diagnosis was previously unknown.
- For family screening, it is essential to encourage the index patient to contact family members. For this purpose, we have attached a sample letter that can be sent by the patient himself to the family members in order to draw their attention and facilitate the work-up of practitioners.

MOTS-CLÉS ► Hypercholestérolémie, maladie génétique, dépistage, prévention cardiovasculaire, médicaments hypolipémiants

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE, DÉFINITION

L'hypercholestérolémie familiale est une maladie génétique de transmission autosomique dominante caractérisée par un taux de cholestérol LDL très élevé depuis la naissance et compliquée de maladies cardiovasculaires précoces (1). Les taux observés de cholestérol LDL sont en moyenne de 240 mg/dL avec des variations allant de 150 à 390 mg/dL.

Pour éviter la survenue de complications cardiovasculaires, les dernières recommandations des sociétés européennes d'athérosclérose et de cardiologie (2,3), suggèrent de débiter le traitement si possible dès l'âge de 8 à 12 ans avec comme cible un taux de cholestérol LDL en dessous de 135 mg/dL (Tableau 1). À cet âge il est proposé de prescrire une faible dose de statine (rosuvastatine 5 à 10 mg ou atorvastatine 10 mg par exemple) que l'on augmente, si nécessaire, ou que l'on peut associer éventuellement à de l'ézétimibe 10 mg. Une fois atteint l'âge de 18 ans, le traitement pourra être intensifié pour atteindre des taux de cholestérol LDL en dessous de 100 mg/dL. Chez les patients traités tardivement, il y a lieu de rattraper le temps perdu, et c'est pourquoi le taux de cholestérol LDL devra être idéalement abaissé en dessous de 70 mg/dL (ils sont en effet classés dans la catégorie des patients à haut risque cardiovasculaire), voire même en dessous de 55 mg/dL s'il existe des facteurs de risque associés ou une maladie cardiovasculaire (ils sont alors classés dans la catégorie des patients à très haut risque cardiovasculaire) (Tableau 1).

Outre les statines et l'ézétimibe, le patient atteint d'hypercholestérolémie familiale bénéficie de la possibilité d'instaurer des traitements complémentaires comme les anticorps anti-PCSK9, remboursés dans cette indication en Belgique (4). L'obtention de ce remboursement nécessite l'introduction auprès de la mutuelle d'un formulaire rempli par un médecin spécialiste en médecine interne, cardiologie ou endocrinologie. L'association de ces traitements permet actuellement d'atteindre une réduction du cholestérol LDL de près de 85%.

TABLEAU 1. TRAITEMENT DE L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

- Chez l'enfant < 8 ans

Régime hypocholestérolémiant dès 4 ans

- Chez l'enfant > 8 ans :

Débiter une statine puissante à petite dose (cible LDL-C < 130 mg/dL)

- Chez l'adulte :

LDL-C < 70mg/dl **en général** (statine ± ézétimibe)

LDL-C < 55mg/dl **si antécédents cardiovasculaires ou facteur de risque** (statine ± ézétimibe ± ...*)

* comme autres thérapies additionnelles, on peut proposer les anticorps monoclonaux anti-PCSK9 selon les critères Belges de remboursement ou en alternative les chélateurs des acides biliaires (Questran®, Colestid®) et les fibrates. Un nouveau traitement additionnel, l'acide bempédoïque, viendra sans doute compléter l'arsenal thérapeutique en 2022.

UNE MALADIE SOUS-DIAGNOSTIQUÉE

La fréquence dans la population européenne est estimée à un cas sur 400 (voire 300), soit en Belgique plus de 25000 patients souffrant de cette maladie génétique. Pour une pratique de médecine générale, cela signifie environ 5 patients par médecin. Beaucoup de médecins disent encore néanmoins ne pas rencontrer de tels patients. Cette maladie reste en effet sous-diagnostiquée dans la plupart des pays d'Europe (5) ce qui conduit malheureusement à une prise en charge tardive ne permettant pas d'éviter les complications cardiovasculaires. L'idéal serait donc de faire le diagnostic le plus tôt possible, idéalement dès l'âge de 8 à 12 ans afin de pouvoir instaurer précocement un traitement.

D'ABORD CONFIRMER CHEZ VOTRE PATIENT SUSPECT

Pour un médecin, la première étape est d'essayer de dépister dans sa patientèle le ou les patient(s) présentant des signes d'appel d'une hypercholestérolémie familiale (6). Ces signes sont une histoire personnelle et/ou familiale d'événements cardiovasculaires précoces (avant 55 ans chez les hommes et 60 ans chez les femmes) ou d'un taux étonnement élevé de cholestérol soit parce que extrême (Total > 310 ou LDL > 190 mg/dL), soit parce que découvert dans l'enfance. En 2018, nous avons publié une stratégie, appelée BEL-FaHST, pour faciliter le dépistage parmi les patients hospitalisés en unité de soins coronaires (7). Mais cette stratégie sera la même pour des patients en médecine générale (voir : Encart 1 - Recto). Les taux de cholestérol à prendre en compte doivent nécessairement être des valeurs observées après 3 mois de régime et après exclusion (ou si nécessaire, traitement) des causes secondaires d'hypercholestérolémie (comme l'hypothyroïdie, les régimes cétogènes, le syndrome néphrotique et certains médicaments).

Quand on ne connaît pas le cholestérol LDL de base, parce que le patient est sous traitement depuis longtemps, il est possible de le calculer à partir du taux de cholestérol LDL sous traitement, en multipliant cette valeur par un facteur de correction qui est dépendant du traitement (voir : Encart 1 - Recto). Ainsi par exemple si le taux de cholestérol LDL est à 100 mg/dL chez un patient qui prend de l'atorvastatine 20 mg associée à de l'ézétimibe 10 mg, le taux de base

peut être calculé à 220 mg/dL (= 2,2 x 100). On peut bien comprendre qu'un tel calcul peut conduire parfois à une surestimation, compte tenu de l'observance variable au traitement et de la variabilité de réponse au médicament hypolipémiant (8).

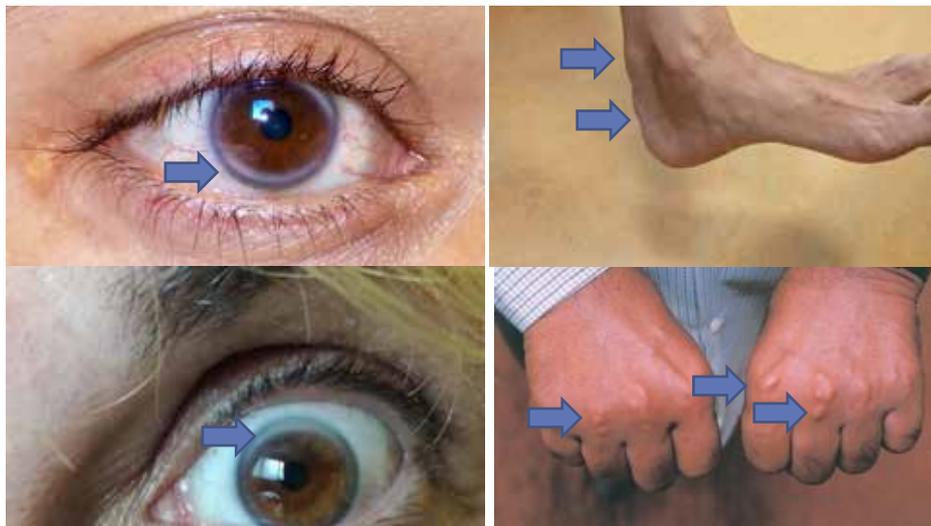
Pour confirmer le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale, le médecin peut s'aider d'outils. En Belgique, il est proposé d'utiliser le DLCN score (*Dutch Lipid Clinic Network*, téléchargeable sur le site <https://www.basoc.be>) qui prend en compte l'existence d'antécédents personnels et familiaux de maladies cardiovasculaires prématurées, la présence de signes cliniques (arcs cornéens avant l'âge de 45 ans ou la présence de xanthomes tendineux, voir Figure 1), et le taux de LDL-C (Voir : Encart 1 - Verso). Il suffit d'additionner le score de chaque catégorie (un seul score par catégorie ; il faut prendre le score le plus élevé de cette catégorie). Si le score total est supérieur à 8, le diagnostic est confirmé. Ainsi, un patient coronarien de 45 ans chez qui est découvert un cholestérol LDL à 240 mg/dl et dont le fils de 12 ans a un taux de cholestérol LDL de 214 mg/dl

ou un patient de 38 ans sans antécédent chez qui est découvert un LDL-C de 250mg/dl et des arcs cornéens ont une hypercholestérolémie familiale certaine même en l'absence de test génétique ou test normal (?), mais peut induire une confusion.

Lorsque le score est plus faible, le diagnostic est soit probable (score entre 6 et 8), soit possible (score entre 3 et 5 points). Dans ces catégories, on peut trouver 20 à 40% de patients avec de vraies hypercholestérolémies familiales monogéniques qui n'expriment pas les critères dont les points sont les plus élevés : les arcs cornéens avant 45 ans, les xanthomes tendineux et les taux de cholestérol LDL au-dessus de 330 mg/dL. En effet, ces derniers critères sont peu fréquents, spécialement chez des patients jeunes (entre 18 et 35 ans).

Les xanthomes tendineux (Figure 1) sont parfois plus sensiblement détectés par échographie (le radiologue peut alors mettre en évidence la présence d'un nodule hypodense ou bien un épaissement antéro-postérieure de plus de 5,8 mm du tendon d'Achille) (9).

FIGURE 1. XANTHOMES TENDINEUX ET ARCS CORNÉENS



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

QUAND DEMANDER UNE ANALYSE GÉNÉTIQUE ?

Lorsque la suspicion est suffisamment importante, on peut aller plus loin et demander une analyse génétique. Sa positivité ajoutera 8 points au score et confirmera le diagnostic. Cette analyse peut être réalisée par un laboratoire de génétique humaine à partir d'un échantillon envoyé depuis le laboratoire habituel du médecin. Celle-ci ne doit toutefois être demandée que lorsque la suspicion est forte (score entre 5 et 8 ou >8) ou lorsque d'autres éléments sont en faveur de la suspicion de la maladie.

Il existe également des situations où le calcul du score DLCN est quelque peu compromis et dans lesquelles

les tests génétiques peuvent être utiles (Voir « table 1 » dans la publication (6) téléchargeable sur le site <https://www.basoc.be>): aucun parent connu ou vivant (adoption, parents décédés à un jeune âge de causes non cardiovasculaires, aucun contact avec la famille), présence d'arcs cornéens chez un patient âgé de plus de 45 ans ou antécédents de tendinite ou de traumatisme des tendons d'Achille (qui peuvent conduire à des épaissements d'une autre cause).

L'analyse génétique a un coût important, nécessite le consentement éclairé du patient sur les diverses questions éthiques et peut identifier des variations génétiques de fonctionnalité incertaine nécessitant des investigations

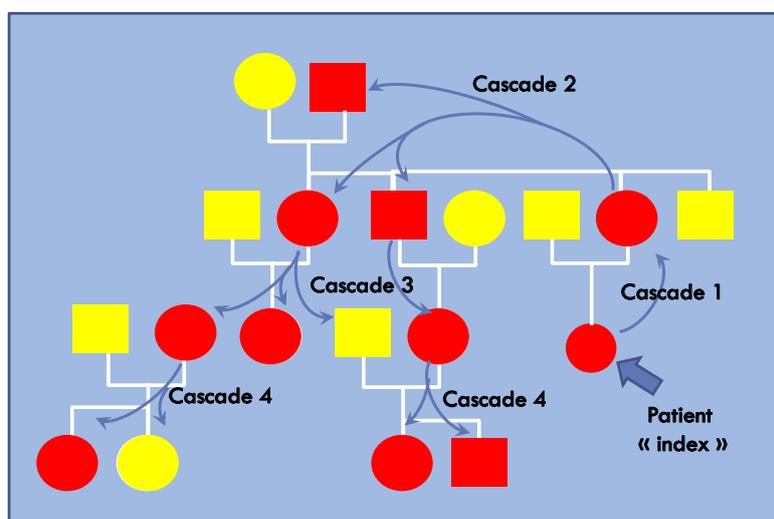
supplémentaires pour confirmer/infirmier la causalité avec l'hypercholestérolémie (pour info détaillée sur tous ces points, voir la « Supplementary table 1 et table 2 » dans la publication (6) téléchargeable sur le site <https://www.basoc.be>). Un test génétique négatif n'exclut pas non plus automatiquement l'hypercholestérolémie familiale, spécialement si le score DLCN est élevé. Dans les études précédentes, lorsque les patients ont été classés sur la base du score DLCN, l'hypercholestérolémie familiale était confirmée par la présence d'une mutation pathogène chez 70% des patients si le DLCN était supérieur à 8, 29% entre 6 et 8, 11% entre 3 et 5 (10). Les résultats de l'analyse génétique (surtout si négatif et indéterminé) nécessitent donc parfois un travail d'interprétation. C'est pourquoi idéalement, tant pour son indication que pour

son interprétation, l'analyse génétique devrait se faire au décours d'une consultation chez un spécialiste habitué au diagnostic et au traitement de cette maladie.

DÉPISTAGE FAMILIAL « EN CASCADE »

Une fois la maladie identifiée chez un patient, un dépistage approfondi « en cascade » dans sa famille est nécessaire. Le terme « cascade » désigne simplement le fait que lorsque l'on identifie la maladie chez un membre d'une famille (appelée « patient-index »), il faut la chercher chez les membres apparentés au premier degré de cette personne, c'est à dire père, mère, frères, sœurs, et enfants, puis de premier degré en premier degré, progresser dans la famille (oncles, tantes, cousins ...) (Figure 2).

FIGURE 2. DÉPISTAGE EN CASCADE ET SON PRINCIPE



Une fois un membre d'une famille identifié avec une hypercholestérolémie familiale, il faut la rechercher chez les membres apparentés au premier degré (parents, frères, sœurs, et enfants) (cascade 1), puis de premier degré en premier degré progresser dans la famille (oncles, tantes, cousins, arrière-cousins ...) (cascade 2, 3, 4 ...). Ainsi à partir d'un diagnostic, on peut faire le diagnostic chez de nombreux individus.

Il faut se rappeler que l'hypercholestérolémie familiale est une maladie autosomique dominante et que la probabilité de trouver la maladie chez un membre du premier degré est théoriquement de 50%. Ce moyen de recherche se révèle donc souvent très productif. Vu la probabilité a priori plus élevée chez les apparentés (50% au premier degré, 25% au second degré, c'est-à-dire les oncles, tantes, petits-enfants), le seuil critique de cholestérol pour suspecter une hypercholestérolémie familiale peut être abaissé.

Lors d'une de nos dernières études, nous avons développé une table de référence des taux seuils de cholestérol en fonction du degré de parenté, de l'âge et du sexe (11) (Voir : Encart 1 - Verso). Parce que les membres d'une famille peuvent être suivis par d'autres médecins, nous avons développé un courrier type à remettre au patient-index dont le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale a été confirmé (Voir : Encart 2 – Recto et Verso, aussi téléchargeable sur le site <https://www.basoc.be>). Celui-ci pourra alors remettre la lettre à ses frères, sœurs ou enfants

qui apprendront (au recto) ainsi l'intérêt de tester leur taux de cholestérol auprès de leur médecin traitant. Celui-ci pourra utiliser la table de référence pour avoir une idée de la probabilité d'hypercholestérolémie familiale chez son patient et décider ainsi avec lui de la suite de la prise en charge. Une telle démarche a l'avantage de respecter l'autonomie individuelle ainsi que la relation médecin-patient de chaque membre de la famille.

ET CHEZ L'ENFANT ?

Chez l'enfant, la découverte d'un taux isolé de cholestérol LDL supérieur à 190 mg/dl en l'absence d'autres éléments ou d'un taux de cholestérol LDL >160 mg/dl chez un enfant dont un proche parent a souffert d'une maladie cardiovasculaire prématurée ou qui présente un taux de cholestérol élevé est très suspect d'une hypercholestérolémie familiale.

Lors du dépistage chez les enfants d'un parent chez qui a été diagnostiquée une hypercholestérolémie familiale, un taux supérieur à 130 mg/dL suffit à suspecter l'hypercholestérolémie familiale (voir table de référence pour un membre du premier degré de moins de 14 ans).

Dans tous les cas, un test génétique est conseillé pour assurer la certitude d'un diagnostic qui va imposer un traitement médicamenteux pour la vie.

RÉFÉRENCES

1. Descamps OS. L'hypercholestérolémie familiale : quelques « tips » pour en faciliter son diagnostic et son traitement. *Louvain Med* 2017; 136 (5)
2. Descamps OS, Verhaegen A, Demeure F, Langlois M, Rietzschel E, Mertens A, De Sutter J, Wallemacq C, Lancellotti P, De Backer G. Evolving concepts on the management of dyslipidaemia. *Acta Clin Belg.* 2020 Feb;75(1):80-90.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111-188.
4. Descamps OS, Fraass U, Dent R, März W, Gouni-Berthold I. Anti-PCSK9 antibodies for hypercholesterolaemia: Overview of clinical data and implications for primary care. *Int J Clin Pract.* 2017 Aug;71(8):e12979. doi: 10.1111/ijcp.12979. Epub 2017 Jul 27.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Henry N, Ginsberg, Luis Masana, Olivier S Descamps, Olov Wiklund et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478–90a.
6. Farnier-M, Civeira F, Descamps OS and the FH expert working group. How to implement clinical guidelines to optimise familial hypercholesterolaemia diagnosis and treatment. *Atherosclerosis Supplements* 2017 ; 26 : 25–35.
7. Descamps OS, Van Caenegem O, Hermans MP, Balligand JL, Beauloye C, Bondue A, Carlier S, Castermans E, Chenot F, Claeys M, De Block C, de Leener A, De Meester A, Demeure F, De Raedt H, Desmet W, Elegeert I, Guillaume M, Hoffer E, Kacenenbogen R, Lancellotti P, Langlois M, Leone A, Mertens A, Paquot N, Vanakker O, Vanoverschelde JL, Verhaegen A, Vermeersch P, Wallemacq C, Rietzschel E; Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club (BAS/BLC), the Belgian Society of Cardiology (BSC) and the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine (RBSLM). A Belgian consensus strategy to identify familial hypercholesterolaemia in the coronary care unit and its subsequent cascade screening and treatment: BEL-FaHST (The BELgium Familial Hypercholesterolaemia STRategy). *Atherosclerosis.* 2018 Oct;277:369-376
8. De Bacquer D, De Smedt D, Reiner Z, et al. Percentage low-density lipoprotein-cholesterol response to a given statin dose is not fixed across the pre-treatment range: Real world evidence from clinical practice: Data from the ESC-EORP EUROASPIRE V Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Oct;27(15):1630-1636. doi: 10.1177/2047487319874898.
9. Descamps OS et al. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis,* 2001, 157 : 514-518.
10. Kassner U, Marion Wühle-Demuth M, Missala I, Humphries SE et al. Clinical utility gene card for: Hyperlipoproteinemia, TYPE II. *European Journal of Human Genetics.* 2014, 22(7). doi:10.1038/ejhg.2013.271; published online 20 November 2013.
11. Descamps OS, Rietzschel E, Laporte A, Buysschaert I, De Raedt H, Elegeert I, Chenot F, Lengele JP, Carlier S, Vanderheeren P, Lienart F, Friart A, Guillaume M, Vandekerckhove H, Maudens G, Mertens A, van de Borne P, Bondue A, De Sutter J. Feasibility and cost of FH cascade screening in Belgium (BEL-CASCADE) including a novel rapid rule-out strategy. *Acta Cardiol.* 2021 May;76(3):227-235.

AFFILIATIONS

1. Department of Internal Medicine, Pôle Hospitalier JOLIMONT, Réseau HELORA , B-7100 Haine-Saint-Paul and Department of Cardiology, UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles, President of the Belgian Atherosclerosis Society
2. Department of Cardiology, CHU UCL Namur site de Godinne, Yvoir
3. Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège
4. Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Aging (CHROMETA), Katholieke Universiteit Leuven, Leuven
5. Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Antwerp University Hospital, Antwerpen
6. Department of Cardiology, Algemeen Ziekenhuis Maria Middelaers Ghent and University Ghent, Gent; Chairman of the Belgian Working on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation
7. Department of Laboratory Medicine, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan, Brugge, and national representative of the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine
8. Department of Cardiology, University Hospital Ghent and Ghent University, Gent

CORRESPONDANCE

DR OLIVIER DESCAMPS
Pôle Hospitalier JOLIMONT, Réseau HELORA
Department of Internal Medicine,
B-7100 Haine-Saint-Paul
UCLouvain, Cliniques universitaires Saint-Luc
Department of Cardiology,
B-1200 Bruxelles
President of the Belgian Atherosclerosis Society

Hypercholestérolémie familiale

Recommandations de dépistage chez l'adulte

Maladie cardiovasculaire précoce chez votre patient ou dans sa famille

* précoce: hommes < 55 ans, femmes < 60 ans

ET

Si sans statine ou autres, LDL-C avant traitement > 190 mg/dl

OU

Si sous statine modérée, LDL-C sous traitement > 130 mg/dl

(P 20-40, S. 20-40, A 10-20, R 10) **OU**

Si sous statine ± ezetimibe, LDL-C "basal calculé" > 150 mg/dL

(calculé via les facteurs de correction)



Penser Hypercholestérolémie Familiale

FACTEURS DE CORRECTION DE LDL-C			Facteur de correction :																																					
Type et dose de statine	SANS ezetimibe	AVEC ezetimibe	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2	2,1	2,2	2,3	2,4	2,5	2,6	2,7	3,3	LDL traité																			
Aucune	-	1,2	70	77	84	91	98	105	112	119	126	133	140	147	154	161	168	175	182	189	231	70	77	84	91	98	105	112	119	126	133	140	147	154	161	168	175	182	189	231
Pravastatine	10	1,2	80	88	96	104	112	120	128	136	144	152	160	168	176	184	192	200	208	216	264	80	88	96	104	112	120	128	136	144	152	160	168	176	184	192	200	208	216	264
	20	1,3	90	99	108	117	126	135	144	153	162	171	180	189	198	207	216	225	234	243	297	90	99	108	117	126	135	144	153	162	171	180	189	198	207	216	225	234	243	297
	40	1,5	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	330	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	330
Simvastatine	10	1,4	110	121	132	143	154	165	176	187	198	209	220	231	242	253	264	275	286	297	363	110	121	132	143	154	165	176	187	198	209	220	231	242	253	264	275	286	297	363
	20	1,6	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264	276	288	300	312	324	396	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	252	264	276	288	300	312	324	396
	40	1,7	130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	273	286	299	312	325	338	351	429	130	143	156	169	182	195	208	221	234	247	260	273	286	299	312	325	338	351	429
	80	1,9	140	154	168	182	196	210	224	238	252	266	280	294	308	322	336	350	364	378	462	140	154	168	182	196	210	224	238	252	266	280	294	308	322	336	350	364	378	462
Atorvastatine	10	1,6	150	165	180	195	210	225	240	255	270	285	300	315	330	345	360	375	390	405	495	150	165	180	195	210	225	240	255	270	285	300	315	330	345	360	375	390	405	495
	20	1,8	160	176	192	208	224	240	256	272	288	304	320	336	352	368	384	400	416	432	528	160	176	192	208	224	240	256	272	288	304	320	336	352	368	384	400	416	432	528
	40	2	170	187	204	221	238	255	272	289	306	323	340	357	374	391	408	425	442	459	561	170	187	204	221	238	255	272	289	306	323	340	357	374	391	408	425	442	459	561
	80	2,2	180	198	216	234	252	270	288	306	324	342	360	378	396	414	432	450	468	486	594	180	198	216	234	252	270	288	306	324	342	360	378	396	414	432	450	468	486	594
Rosuvastatine	5	1,8	190	209	228	247	266	285	304	323	342	361	380	399	418	437	456	475	494	627	190	209	228	247	266	285	304	323	342	361	380	399	418	437	456	475	494	627		
	10	1,9	200	220	240	260	280	300	320	340	360	380	400	420	440	460	480	500	520	540	672	200	220	240	260	280	300	320	340	360	380	400	420	440	460	480	500	520	540	672
	20	2,1	210	231	252	273	294	315	336	357	378	399	420	441	462	483	504	525	546	684	210	231	252	273	294	315	336	357	378	399	420	441	462	483	504	525	546	684		
	40	2,4	220	242	264	286	308	330	352	374	396	418	440	462	484	506	528	550	572	710	220	242	264	286	308	330	352	374	396	418	440	462	484	506	528	550	572	710		
	5	1,8	230	253	276	299	322	345	368	391	414	437	460	483	506	529	552	575	598	746	230	253	276	299	322	345	368	391	414	437	460	483	506	529	552	575	598	746		
	10	1,9	240	264	288	312	336	360	384	408	432	456	480	504	528	552	576	600	624	772	240	264	288	312	336	360	384	408	432	456	480	504	528	552	576	600	624	772		
	20	2,1	250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550	575	600	625	650	800	250	275	300	325	350	375	400	425	450	475	500	525	550	575	600	625	650	800		
	40	2,4	260	286	312	338	364	390	416	442	468	494	520	546	572	598	624	650	676	836	260	286	312	338	364	390	416	442	468	494	520	546	572	598	624	650	676	836		
5	1,8	270	297	324	351	378	405	432	459	486	513	540	567	594	621	648	675	702	872	270	297	324	351	378	405	432	459	486	513	540	567	594	621	648	675	702	872			
10	1,9	280	308	336	364	392	420	448	476	504	532	560	588	616	644	672	700	728	908	280	308	336	364	392	420	448	476	504	532	560	588	616	644	672	700	728	908			
20	2,1	290	319	348	377	406	435	464	493	522	551	580	609	638	667	696	725	754	944	290	319	348	377	406	435	464	493	522	551	580	609	638	667	696	725	754	944			
40	2,4	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720	750	780	980	300	330	360	390	420	450	480	510	540	570	600	630	660	690	720	750	780	980			
5	1,8	310	341	372	403	434	465	496	527	558	589	620	651	682	713	744	775	806	1016	310	341	372	403	434	465	496	527	558	589	620	651	682	713	744	775	806	1016			
10	1,9	320	352	384	416	448	480	512	544	576	608	640	672	704	736	768	800	832	1048	320	352	384	416	448	480	512	544	576	608	640	672	704	736	768	800	832	1048			

Diagnostiquer l'hypercholestérolémie familiale chez un patient et les membres de sa famille

Hypercholestérolémie familiale

Recommandations pour confirmer chez l'adulte

Premier patient d'une famille : Critères « Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) ».

Le diagnostic est basé sur le nombre total de points obtenus: "certain" si > 8 points; "probable" si 6-8 points; "possible" si 3-5 points; peu vraisemblable si 0-2 points .

Catégories	Points
1. Antécédents chez un parent du premier degré (père, mère, fratrie, enfants)	
Maladie cardiovasculaire prématurée (Homme < 55 ans; Femme < 60 ans)	1
Taux de cholestérol LDL > 190mg/dl	1
Présence de xanthomes tendineux ou des arcs cornéens	2
Enfant de moins de 18 ans avec un taux de cholestérol LDL > 135mg/dl	2
2. Antécédents personnels	
Maladie coronarienne prématurée (Homme < 55 ans; Femme < 60 ans)	2
Maladie vasculaire cérébrale ou périphérique prématurée	1
3. Examen clinique	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
4. Taux de cholestérol LDL (LDL-C) avant tout traitement ou, si traité, extrapolé à partir de la table de facteur de correction selon le type de traitement	
LDL-C ≥ 330mg/dl	8
LDL-C entre 250 et 329mg/dl	5
LDL-C entre 190 et 249mg/dl	3
LDL-C entre 150 et 189mg/dl	1
5. Analyse génétique	
Mutation fonctionnelle sur le gène LDL-R, APOB, PCSK-9, APOE (ou autres)	8

Membre du premier degré d'un patient diagnostiqué pour une HF

La couleur déterminée en fonction du taux de cholestérol LDL (proche des chiffres mentionnés) de l'âge et du sexe, donne une idée de la probabilité d'HF

Rouge : très probable

Orange : probable mais à confirmer

Verte : peu probable

	Fille ou femme âgée de						Garçon ou homme âgé de					
	0 à 14	15 à 24	25 à 34	35 à 44	45 à 54	>55	0 à 14	15 à 24	25 à 34	35 à 44	45 à 54	>55
224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224
220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220
216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216
212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212
208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208
204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204
200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196
193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193
189	189	189	189	189	189	189	189	189	189	189	189	189
185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185
181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181
177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177
173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173
169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169
165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165
161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161
158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158
154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154
150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146
142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142
138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134
130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126

Cher Membre de la Famille

Dans votre famille a été diagnostiquée une maladie génétique que l'on appelle « Hypercholestérolémie Familiale » (abrégée « HF »).

Cette maladie s'accompagne d'un taux particulièrement élevé de cholestérol (souvent au-dessus de 300 mg/dL).

Cette exposition depuis la naissance à ce taux très élevé entraîne un risque élevé de maladie cardiovasculaire.

Il n'est pas rare qu'elle entraîne la survenue d'un premier infarctus du myocarde aussi tôt qu'aux âges de 30-40 ans quand elle n'est pas traitée. En comparaison, les personnes qui n'ont pas d'hypercholestérolémie familiale ont habituellement des taux de cholestérol en dessous de 250 mg/dL et ne souffrent d'infarctus du myocarde qu'après 60 ans.

En tant que membre de la famille au 1^{er} degré (parent, frère/sœur ou enfant) d'une personne chez qui nous avons diagnostiqué une hypercholestérolémie familiale, vous avez un risque de 50% d'être également atteint de cette maladie.

Il est facile de détecter l'hypercholestérolémie familiale avec un simple test sanguin (mesure du cholestérol LDL).

Si elle est diagnostiquée, celle-ci peut être traitée facilement par des médicaments qui abaissent le taux de cholestérol. Ces traitements associés à des modifications du mode de vie (ne pas fumer, faire de l'exercice régulièrement, avoir une alimentation saine) **peuvent permettre de réduire significativement le risque de développer des maladies cardiovasculaires.**

→ **Nous vous recommandons de consulter votre médecin traitant afin de réaliser le dosage de votre cholestérol.**



Cher Docteur

Une Hypercholestérolémie Familiale (HF) a été diagnostiquée dans la famille de votre patient. L'HF est une dyslipidémie monogénique provoquant un risque précoce de maladie cardiovasculaire en raison d'une élévation importante dès la naissance des taux plasmatiques de LDL-C. En l'absence d'un traitement approprié, les hommes et les femmes atteints d'HF risquent de développer une coronaropathie avant l'âge de 55 et 60 ans respectivement.¹

L'HF est transmise de manière autosomique dominante. Ainsi, les membres de la famille ayant une parenté au premier degré avec une personne atteinte d'HF ont 50 % de risque d'être également atteints. C'est pourquoi un dépistage dans la famille est recommandé le plus tôt possible dès qu'une personne est diagnostiquée.¹ Un traitement adéquat pourra être commencé précocement. Plus l'HF est diagnostiquée et prise en charge tôt, meilleur est le pronostic du patient.²

→ Il est donc recommandé de mesurer la valeur de LDL-C de votre patient. Une simple valeur élevée de LDL-C peut être une indication d'HF. Si vous suspectez une HF sur la base des tableaux^{3,4} suivants, vous pouvez demander conseil auprès des médecins spécialisés dans sa prise en charge.

Screening cut-off pour le dépistage en cascade chez les parents au premier degré.

FILLES/FEMMES - ÂGE						GARÇONS/HOMMES - ÂGE					
0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	>55
224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224	224
220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220	220
216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216	216
212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212	212
208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208	208
204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204	204
200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196	196
193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193	193
189	189	189	189	189	189	189	189	189	189	189	189
185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185	185
181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181	181
177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177	177
173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173	173
169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169	169
165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165	165
161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161
158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158	158
154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154	154
150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146	146
142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142	142
138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138
134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134	134
130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130	130
126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126	126

Les couleurs vous donnent une idée du risque d'HF que votre patient présente s'il a un parent au premier degré diagnostiqué pour une HF et qu'il a un taux de cholestérol LDL proche des chiffres mentionnés (selon l'âge et le sexe).

Zone rouge : votre patient a une très forte probabilité d'avoir une HF.

Zone orange : Il est possible que votre patient ait une HF mais cela devra être confirmé par d'autres éléments.

Zone verte : Il est peu probable que votre patient ait une HF. Tenez compte toutefois du fait que votre patient peut avoir d'autres facteurs de risque cardiovasculaire qui devront être évalués et traités.

References: 1. Mach et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart Journal 2019 ; 00, 1-78. 2. Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2013, 34, 3478-3490. 3. Descamps OS et al., Acta Cardiologica 2021 May; 76(3) 227-235. doi :10.1080/00015385.2020.1820683.epub 2020. 4. Williams RR et al. Am J Cardiol. 1993;72(2)171-176.

Endorsed by Belgian Lipid Club, Belgische Cardiologische Liga/ Ligue Cardiologique, /Belgian Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.



Praluent[®]

alirocumab

SUVEZEN[™]

Rosuvastatine + Ezetimibe

SANOFI 

Lésions spitzoïdes – Rappels et nouveautés en dermoscopie et anatomopathologie

Nina Nielens, MD.¹, Pascal Van Eeckhout, MD.², Pauline Richez, MD.³, Liliane Marot, MD.¹⁻²

Spitzoid lesions – Reminders and novelties in dermoscopy and anatomopathology

Spitzoid lesions represent a dermoscopic and anatomopathological challenge. While the spitzoid phenotype is easily recognizable, the differential diagnosis between Spitz nevus, atypical Spitz tumor, and spitzoid melanoma is difficult, requiring the integration of clinical, dermoscopic, histological, and molecular biological criteria.

Three main dermoscopic patterns define the Spitz nevus without asserting its benignity: the starburst pattern, the globular pattern and the vascular pattern. Symmetrical distribution of colors and structures, nodularity, ulcerations, shiny white streak, and age (>/≤ 12 years) must also be taken into account before deciding whether to reassure these patients, monitor the lesions or excise them. Based on these criteria, the International Society of Dermoscopy proposed a management algorithm (Figure 4).

Histologically, the Spitz nevus is composed of multiple epithelioid cells with nucleated nucleoli packed within hyperplastic epidermis. The following criteria must be integrated to enable the histological differential diagnosis between typical or atypical spitzoid tumors, including symmetrical distribution of structures, patient's age, lesion diameter, infiltration of subcutaneous tissue, ulceration, mitotic index, and presence of genetic alterations.

KEY WORDS

Spitzoid lesions, Spitz nevus, atypical Spitz tumor, spitzoid melanoma

Les lésions spitzoïdes représentent un challenge diagnostique sur le plan dermoscopique et anatomopathologique. Si le phénotype spitzoïde est aisément identifiable, le diagnostic différentiel entre naevus de Spitz, tumeur de Spitz atypique, mélanome de Spitz et mélanome spitzoïde est difficile et nécessite l'intégration de critères cliniques, dermoscopiques, histologiques et de biologie moléculaire.

Trois patrons dermoscopiques principaux définissent le naevus de Spitz sans pour autant en affirmer le caractère bénin : le patron étoilé, globulaire et vasculaire. Répartition symétrique des couleurs et structures, nodularité, caractère ulcéré, présence de stries blanches brillantes et âge du patient (>/≤ 12 ans) doivent également être pris en compte avant de décider de rassurer, de suivre ou d'exciser ces lésions. Sur base de ces critères, la société internationale de Dermoscopie a proposé un algorithme de prise en charge (Figure 4).

Histologiquement, le naevus de Spitz se compose de multiples cellules épithélioïdes à noyaux nucléolés groupées en thèques dans un épiderme hyperplasique. Outre la répartition symétrique des structures, pour juger du caractère typique/atypique de ces lésions, il convient d'intégrer les critères suivant afin de poser le diagnostic histologique définitif : âge du patient, diamètre lésionnel, infiltration des tissus sous-cutanés, ulcération, index mitotique et présence d'altérations génétiques.

Challenge diagnostique et update des guidelines pour le naevus de spitz

Anne-Catherine Deswysen, Pauline Richez

En 1930, le Dr Sophie Spitz, anatomopathologiste américaine, décrit pour la première fois ce qu'elle baptisera alors le « mélanome juvénile ». Une vingtaine d'années plus tard, une étude portant sur 13 cas de ce « mélanome » particulier de l'enfant lui permet de mieux caractériser cette nouvelle entité. Cette lésion singulière semble ainsi se distinguer du véritable mélanome par son potentiel évolutif bénin et sa présentation clinique assez stéréotypée : naevus rose ou noir évoluant rapidement, se disposant généralement sur les membres ou l'extrémité céphalique. C'est quelques années plus tard que cette lésion prendra finalement le nom de naevus de Spitz.

Si on a depuis considérablement progressé dans sa caractérisation clinique, le diagnostic de cette entité représente, aujourd'hui encore, une réelle difficulté. En effet, si certains aspects dermoscopiques permettent d'orienter vers le phénotype « spitzoïde », la dermoscopie ne permet pas à elle seule de faire le diagnostic différentiel formel entre naevus de Spitz (NS), tumeur spitzoïde atypique (TSA) et mélanome spitzoïde. Face à une telle lésion, nous sommes dès lors confrontés à un véritable challenge de prise en charge dont l'objectif est double : d'une part, éviter l'exérèse de naevus de Spitz bénins et, d'autre part, ne pas manquer celle des TSA et des mélanomes spitzoïdes.

Ces cinq dernières années, plusieurs articles ont été publiés proposant des recommandations de prise en charge face à ce genre de lésion. Nous proposons ci-dessous un résumé des principaux updates dermoscopiques et recommandations associées.

QUOI DE NEUF EN DERMOSCOPIE ?

Sur base d'une revue exhaustive de la littérature, la Société internationale de Dermoscopie (1) a permis de distinguer trois principaux patrons dermoscopiques définissant le naevus de Spitz.

1. Le patron étoilé (*starburst pattern*) : il s'observe dans presque 50% des cas. Ces naevus sont aussi appelés naevus de Reed (Figure 1). Sa couronne de stries radiaires ou de pseudopodes lui confère son aspect caractéristique en rayons de soleil. Son centre est homogène, généralement noir, mais il comprend parfois une teinte gris-bleue.

FIGURE 1. PATRON ÉTOILÉ



2. Le patron globulaire (*globular pattern*) : il s'accompagne volontiers d'une dépigmentation réticulaire aussi appelée réseau inversé ou réseau en négatifⁱ. Il constitue la version pigmentée du naevus de Spitz (Figure 2).

FIGURE 2. PATRON GLOBULAIRE



ⁱ Ce réseau inversé correspond histologiquement à des nids de cellules mélanocytaires au sein des papilles dermiques pinçant les crêtes épidermiques allongées.

3. **Le patron vasculaire** (*vascular pattern*) présente des vaisseaux en points répartis de façon homogène sur l'ensemble de la lésion. Il s'agit du patron des lésions spitzoïdes non pigmentées (Figure 3).

FIGURE 3. PATRON VASCULAIRE



À noter que ce patron ne s'applique que pour les lésions planes. Le patron vasculaire observé dans les lésions spitzoïdes nodulaires peut quant à lui être hétérogène ; diverses structures vasculaires sont alors retrouvées : globules rouges, vaisseaux enroulés, vaisseaux en virgules, en épingles à cheveux ou encore en tire-bouchons... En lumière polarisée, on peut même parfois observer la présence de stries blanches brillantesⁱⁱ (*shiny white streaks*, aussi appelées chrysalides) qui constituent un argument en faveur du caractère atypique de la lésion.

Attention, pour chacun de ces patrons la disposition symétrique des couleurs et des structures sur l'ensemble du naevus est un critère primordial à rechercher. Le mélanome spitzoïde et la TSA présenteront quant à eux plus volontiers des patrons asymétriques ou multi-composés.

Plus récemment, et ce grâce au suivi dermoscopique digitalisé, on a pu observer l'évolution naturelle des naevus de Spitz lorsque ceux-ci ne sont pas excisés. Il semblerait ainsi que les lésions présentant un patron globulaire initial

évoluent rapidement vers un patron étoilé qui pourrait lui-même par la suite évoluer vers des patrons non spécifiques tel que le patron homogène ou réticulaire. Dans certains cas, une involution complète de ces naevus a même été observée après plusieurs années (1).

Si ces critères théoriques semblent faciliter la décision de prise en charge des lésions spitzoïdes, dans la pratique, les choses sont loin d'être si simples... En effet, il a été rapporté dans la littérature que 9% des naevus de Spitz pouvaient présenter un patron dermoscopique spitzoïde atypique ou multicomposé (1) alors que 16,4% des TSA avaient quant à elles un patron typique non pigmenté (patron vasculaire punctiforme régulier avec ou sans réseau inversé) (2). Enfin, 13% des lésions spitzoïdes symétriques chez les patients de plus de 12 ans se révélaient être des mélanomes spitzoïdes (3) ...

Ainsi, si ces patrons dermoscopiques typiques orientent vers le naevus de Spitz, ils ne doivent pas constituer un argument suffisant de banalisation. Même face à l'un de ces patrons, certaines caractéristiques cliniques et dermoscopiques doivent laisser suggérer le diagnostic de TSA ou de mélanome spitzoïde: **l'aspect nodulaire** des lésionsⁱⁱⁱ, la présence d'un **patron multicomposé/atypique**, la présence d'**ulcérations** ou encore de **stries blanches brillantes** (*shiny white streaks*) sont autant de critères suspects justifiant une exérèse chirurgicale. De même, l'apparition de novo d'une lésion spitzoïde chez un patient de **plus de 12 ans** constitue un critère d'alerte^{iv}.

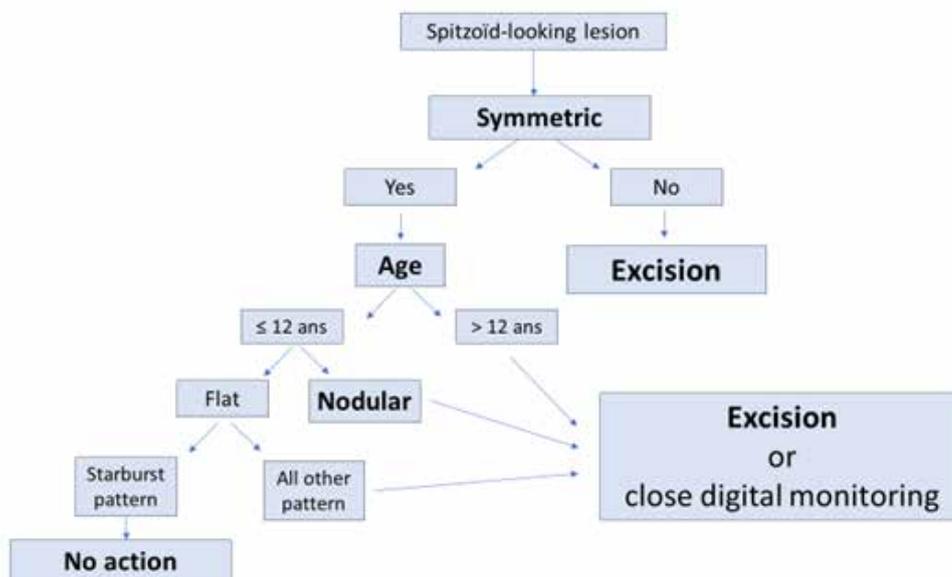
Sur base de ces observations, la Société Internationale de Dermoscopie (1,4) a proposé un algorithme de prise en charge (Figure 4) se basant sur ces critères cliniques (âge, nodularité) et dermoscopiques (patron observé).

ii Petites lignes blanches brillantes, courtes, parallèles, visibles uniquement en lumière polarisée. Elles correspondent à des remaniements des fibres de collagène dans le derme réticulaire et sont surtout observées dans les tumeurs de Spitz atypiques.

iii En effet, 32% des lésions spitzoïdes nodulaires sont des mélanomes spitzoïdes contre seulement 12% lorsqu'il s'agit de lésions planes et 20% des lésions nodulaires spitzoïdes hypopigmentées/amélanotiques sont des tumeurs de Spitz atypiques.

iv En effet face à une lésion spitzoïde symétrique, la probabilité d'un mélanome spitzoïde est de 50% chez un patient de plus de 50 ans contre seulement 7% chez un patient de moins de 30 ans. Un patron spitzoïde apparaissant chez un patient de 60 ans sera dès lors éminemment prédictif de mélanome.

FIGURE 4. ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE PROPOSÉ PAR LA SOCIÉTÉ INTERNATIONALE DE DERMOSCOPIE (1)



De ces recommandations, on retiendra les messages clés suivants :

1. Doivent être excisées toutes les lésions spitzoïdes :
 - Chez les patients de plus de 12 ans
 - Nodulaires et ce quel que soit l'âge du patient
 - Asymétriques et ce quel que soit l'âge du patient
2. Une lésion spitzoïde à patron étoilé symétrique chez un patient de moins de 12 ans ne doit mener à aucune action complémentaire (ni exérèse, ni suivi).
3. Face aux lésions spitzoïdes symétriques, et ce quel que soit l'âge du patient, un monitoring rapproché par

dermoscopie digitalisée peut être proposé. Pour les lésions planes/légèrement infiltrées, le patient devra donc être revu tous les 2 à 3 mois jusqu'à stabilisation complète^v ou excision en cas de croissance asymétrique. Ce suivi pourrait également concerner les lésions nodulaires. Cette dernière affirmation reste toutefois discutable selon nos oratrices ; la dermoscopie digitalisée étant généralement réservée aux lésions planes. De plus, le caractère nettement plus contraignant du suivi réservé aux lésions nodulaires^{vi} le rend difficilement envisageable en pratique clinique quotidienne.

v Absence de croissance sur une période de 6 mois.

vi Suivi initial à 2, puis 4 semaines puis toutes les 8 semaines et ce jusqu'à stabilisation complète.

Messages clés

- **Nodularité** et **asymétrie** sont des facteurs prédictifs puissants de TSA et de mélanome spitzoïde
- Importance de **l'âge seuil de 12 ans** pour la décision de prise en charge
- Lésion pigmentée symétrique avec **patron étoilé typique** (naevus de Reed) chez un patient de **≤ 12 ans** ne doit pas mener à une action complémentaire (ni suivi ni excision)
- Sont à exciser sans hésiter :
 - Les patrons **multicomposés, atypiques** ou **asymétriques**
 - Les lésions spitzoïdes **ulcérées**
 - Les lésions spitzoïdes **nodulaires** (sous réserve d'un monitoring digitalisé rapproché)
 - Lésion spitzoïde chez un **patient > 12 ans** (sous réserve d'un monitoring digitalisé)

Aspect histologique des neoplasmes spitzoïdes

Pascal Van Eeckhout

Depuis sa première caractérisation par le Dr Sophie Spitz, les avancées sur le plan anatomopathologique se sont faites relativement rares concernant le naevus de Spitz. L'aspect histologique classiquement observé se compose de multiples cellules épithélioïdes à noyaux nucléolés groupées en thèques dans un épiderme hyperplasique sus-jacent, avec une répartition symétrique des structures. Malgré cet aspect histologique défini, pour le pathologiste lui aussi, les lésions spitzoïdes sont sources d'incertitudes lorsqu'il s'agit de trancher entre leur caractère bénin ou atypique/malin.

La 4^e classification des néoplasmes spitzoïdes établie par l'organisation mondiale de la santé (5) distingue 4 catégories de lésions : le naevus de Spitz (NS), la tumeur de Spitz atypique (TSA), le mélanome de Spitz (MS) et le mélanome spitzoïde – ce dernier ayant une morphologie évoquant une TSA mais un profil génétique de mélanome conventionnel. Le diagnostic différentiel histologique de ces quatre catégories est difficile et source de discordance entre pathologistes. L'absence de consensus sur certaines définitions histologiques telles que le caractère atypique des cellules ou encore la présence de mitoses fait, de plus, entrer des critères subjectifs en jeu.

Afin de réduire cette subjectivité des critères diagnostics, Spatz et Barnhill (6) ont proposé en 1999 des critères **cliniques** et **anatomopathologiques** objectifs visant à classer les néoplasmes spitzoïdes de l'enfant et l'adolescent (<18 ans) selon leur risque métastatique (faible – intermédiaire – élevé). Les critères intégrés sont les suivants : l'âge, le diamètre lésionnel, la présence d'une infiltration des tissus sous-cutanés ou d'ulcérations et l'index mitotique. Un score élevé (entre 5 et 11 points) indique un risque élevé de métastase (Tableau 1).

En 2019, un gros centre hospitalier de Boston a réalisé une étude rétrospective sur tous les cas de néoplasmes spitzoïdes présentés sur une période de 18 ans (7). Ils ont ainsi comptabilisé 622 cas chez 595 enfants et adolescents. Cette étude leur a permis d'établir les points suivants :

1. Le naevus de Spitz était largement majoritaire : 82,3% contre 17,2% pour les TSA et 3 cas (0,5%) seulement de MS.
2. Les 3 cas de mélanomes se distinguaient avant tout par l'âge de présentation, nettement plus élevé que celui observé pour les NS et les TSA (médiane à 17,2 ans contre 7,4 et 7,2 respectivement).
3. Le grading score de Spatz et Barnhill semblait peu pertinent pour identifier ces 3 cas de mélanomes : 2 d'entre eux présentaient en effet un risque faible selon ces critères et 1 seulement un risque élevé...

TABLEAU 1. GRADING SCORE SELON SPATZ ET BARNHILL (6)

Paramètres objectifs	Score
Age :	
○ 0 à 10 ans	0
○ 11 à 17 ans	1
Diamètre (mm) :	
○ 0 à 10 mm	0
○ > 10 mm	1
Infiltration des tissus sous-cutanés :	
○ Absente	0
○ Présente	2
Ulcération :	
○ Absente	0
○ Présente	2
Index mitotique (/mm²) :	
○ 0 à 5	0
○ 6 à 8	2
○ > 9	5

Score total	Risque
0 – 2	Faible
3 – 4	Intermédiaire
5 – 11	Elevé

Depuis les années 2000, le développement de techniques ancillaires telles que l'immunohistochimie, l'array CGH, la FISH ou encore le séquençage de nouvelle génération (NGS), a permis une nette progression dans la caractérisation des lésions spitzoïdes. Ainsi, la mise en évidence d'une perte d'expression de la protéine p16 en immunohistochimie ou encore d'une anomalie du nombre de chromosomes en array CGH ou en FISH, constituent des arguments en faveur du caractère atypique ou malin d'une lésion spitzoïde (8). Certaines mutations et fusions identifiées par NGS sont aujourd'hui également considérées comme des arguments diagnostics (mutation HRAS ou fusion de kinases (9)) ou prédictifs de malignité (mutation dans TERT-promoteur (10), ...).

Ces avancées considérables ont ainsi justifié l'implémentation de critères supplémentaires dans l'algorithme décisionnel. Depuis 2018, ces critères révisés intègrent donc des aspects cliniques, histologiques et également génétiques (11). Ceux-ci sont résumés dans le tableau 2.

TABLEAU 2. CRITÈRES CLINIQUES – HISTOLOGIQUES – MOLÉCULAIRES ORIENTANT LA CLASSIFICATION ENTRE UN NAEVUS DE SPITZ (NS), UNE TUMEUR DE SPITZ ATYPIQUE (TSA) ET UN MÉLANOME DE SPITZ (MS)

Critères	NS	TSA	MS
Cliniques	o Tout âge (surtout enfants et adolescents)	o Patients généralement âgés de plus de 10 ans	
	o Lésion de petite taille (< 5mm)	o Lésion de plus d'1 cm de diamètre	
Histologiques	o Présence des cellules épithéloïdes et/ou fusiformes	o Lésion mal circonscrite, asymétrique, mélanocytose pagétoïde en périphérie, absence de maturation, atypies cytologiques	
	o Lésion symétrique		
	o Absence d'atypie	o Infiltration tumorale de l'hypoderme	
	o Index mitose faible (< 2 /mm ²)	o Présence d'ulcération en surface	
Moléculaires	Une seule altération génétique autorisée : mutation HRAS ou fusion des kinases	o Index mitotique de 2 – 6 /mm ² pour une TSA et de plus de 8 mitoses/mm ² pour le MS	
		o Présence de mitoses profondes	
		o ≥ 2 altérations génétiques nécessaires parmi les suivantes :	
		Mutation HRAS ou fusion des kinases	
		Perte de p16, délétion bi-allélique de 9p21	
	o Mutation de TERT promoteur ou de PTEN		
	o Modification du nombre de copies d'ADN (FISH, CGH)		
	• ET : Absence de mutation BRAF, NRAS, BAP1,... (mutations retrouvées dans le mélanome spitzoïde)		

Partageant les aspects histologiques et moléculaires de la TSA, seule l'évidence clinique ou radiologique de métastases ganglionnaires ou à distance permettra de distinguer définitivement le MS de cette dernière (5). En absence de localisations secondaires à distance, on parlera dès lors de tumeur de Spitz atypique à haut risque de métastases ou de potentiel malin incertain. De plus, face à une lésion de phénotype spitzoïde présentant des métastases, il conviendra d'exclure le mélanome spitzoïde en démontrant l'absence de mutations classiquement observées dans les mélanomes conventionnels (BRAF, NRAS, BAP1,...) (5). Rappelons également que la présence d'un ganglion sentinelle envahi microscopiquement n'est pas synonyme de mélanome.

L'évolution clinique du MS/de la TSA reste difficile à prédire par rapport au mélanome conventionnel. Cela s'explique en partie par la discordance entre pathologistes dans l'établissement du diagnostic définitif. Si cette évolution est généralement indolente – les localisations secondaires à distance et les décès restant rares – le risque de développer des métastases existe cependant et peut persister même au-delà de 15 ans de suivi. L'intégration de critères cliniques, histologiques et de biologie moléculaire permettra, ici encore, d'affiner le pronostic du patient. Parmi les différents critères exposés ci-dessus, certains se montrent significativement associés à un risque accru de métastases à distance ou de décès (12) : la présence d'une **mutation dans TERT-promoteur** ($p < 0,0001$), un âge ≥ 10 ans ($p < 0,05$), la présence d'**ulcération** ($p < 0,05$) ou encore un indice mitotique > 5 mitoses/mm². Le diamètre lésionnel (> 11 mm) semble également constituer un

facteur de risque ($p = 0,054$). Les facteurs n'ayant quant à eux aucune signification pronostique sont le genre, la présence de dépôts ganglionnaires, l'épaisseur tumorale ainsi que la présence d'un infiltrat lymphocytaire intra-tumoral (12). Ainsi, si l'évaluation du risque de métastases ou de décès des tumeurs de Spitz reste du ressort de la morphologie avec l'emploi du système de grading score proposé par Spatz *et al.* (6), les critères histologiques ont leurs limites et l'étude moléculaire est utile pour une meilleure caractérisation.

Enfin, terminons par les recommandations de **prise en charge** de ces lésions^{vii}. Toutes les tumeurs de spitz doivent être rééquarées complètement avec des **marges saines larges** (3 – 5 mm plutôt que 1 – 3 mm). Les tumeurs de Spitz atypiques de bas risque doivent être ré-exciséées avec des **marges de 5 mm** autour de la cicatrice. Les tumeurs de Spitz atypiques à haut risque ou potentiel malin incertain doivent être prise en charge **comme des mélanomes** (reprise à 1 cm) (12).

Le prélèvement du ganglion sentinelle reste quant à lui controversé. Un ganglion sentinelle positif (retrouvé dans 39% des cas de Spitz atypiques) suivi d'un curage ganglionnaire ne semble cependant pas améliorer le pronostic (12).

vii Ces recommandations de prise en charge ont été proposées par le Pr Barnhill dans le cadre d'une conférence (*The pathology of Melanoma, an International Course*; Paris, 2020).

Messages clés

- **Difficulté du diagnostic différentiel histologique** entre NS, TSA, mélanome de Spitz et mélanome spitzoïde
- Depuis 2018, outre les **critères cliniques et histologiques**, intégration de **critères génétiques** dans l'algorithme décisionnel (cfr Tableau 2)
- Les facteurs ayant une signification pronostique négative sont : une **mutation dans TERT-promoteur**, un âge **≥ 10 ans**, la présence d'**ulcération**, un indice mitotique **> 5 mitoses/mm²** et dans une moindre mesure le diamètre lésionnel (**> 11 mm**)
- Concernant la **prise en charge** :
 - Exérèse en **marges saines larges** (3 – 5 mm) des néoplasmes spitzoïdes
 - Reprise à **5 mm** pour les tumeurs de Spitz atypiques de **bas risque** et de 1 cm pour les **hauts risques**

RÉFÉRENCES

1. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Lazaridou A, Kyrgidis P. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):645-655. doi:10.1111/bjd.15339
2. Moscarella E, Lallas A, Kyrgidis A, Ferrara G, Longo C, Scalvenzi M *et al.* Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: A multicenter, retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):777-784. doi:10.1016/j.jaad.2015.08.018.
3. Lallas A, Moscarella E, Longo C, Kyrgidis A, De Mestier Y, Vale G *et al.* Likelihood of finding melanoma when removing a Spitzoid-looking lesion in patients aged 12 years or older. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):47-53. doi:10.1016/j.jaad.2014.09.037.
4. Lallas A, Apalla Z, Papageorgiou C, Evangelou G, Ioannides D and Argenziano G. Management of Flat Pigmented Spitz and Reed Nevi in Children. *JAMA Dermatology.* 2018;154(11):1353. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3013.
5. Elder DE, Massi D, Scolyer RA et Willemze R. (ed). WHO Classification of Skin Tumours. International Agency for Research on Cancer. 2018; 11(2): 108 – 111.
6. Spatz A, Calonje E, Handfield-Jones S and Barnhill RL. Spitz Tumors in Children. *Arch Dermatol.* 1999;135(3):282-285. doi:10.1001/archderm.135.3.282.
7. Bartenstein DW, Fisher JM, Stamoulis C, Weldon C, Huang JT, Gellis SE *et al.* Clinical features and outcomes of spitzoid proliferations in children and adolescents. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):366-372. doi:10.1111/bjd.17450.
8. Harms PW, Hocker TL, Zhao L, Chan MP, Andea AA, Wang M *et al.* Loss of p16 expression and copy number changes of CDKN2A in a spectrum of spitzoid melanocytic lesions. *Hum Pathol.* 2016;58:152-160. doi:10.1016/j.humpath.2016.07.029.
9. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I *et al.* Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun.* 2014;5(1):3116. doi:10.1038/ncomms4116.
10. Lee S, Barnhill RL, Dummer R, Dalton J, Wu J, Pappo A *et al.* TERT Promoter Mutations Are Predictive of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Spitzoid Melanocytic Neoplasms. *Sci Rep.* 2015;5(January):1-7. doi:10.1038/srep11200.
11. Hillen LM, Van den Oord J, Geybels MS, Becker JC, zur Hausen A, and Winnepenninckx V. Genomic landscape of spitzoid neoplasms impacting patient management. *Front Med.* 2018;5(DEC). doi:10.3389/fmed.2018.00344.
12. Barnhill RL. Spitz nevus, atypical Spitz tumor, Spitz melanoma. In: *The Pathology of Melanoma, an International Course.* Paris; 2020.

AFFILIATIONS

1. Service de Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain (UCLouvain)
2. Service d'Anatomopathologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain (UCLouvain)
3. Service de Dermatologie, Hôpital de Mons - Groupe Jolimont (CHR Mons-Hainaut)

CORRESPONDANCE

DR NINA NIELENS, MD.
orcid.org/0000-0002-3674-2116
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de dermatologie
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
nina.nielens@gmail.com

Crise environnementale : que faire de cet éléphant dans la pièce ?*

Séverine Cesalli

Le Docteur Bertrand Kiefer, rédacteur en Chef de la Revue Médicale Suisse, dans une Tribune du mois de mai, nous parle d'un éléphant dans la pièce que nous ne semblons pas voir. Il s'agit de l'urgence climatique et environnementale. À peine les vagues du Covid plus ou moins passées, voici une autre urgence sanitaire oubliée, d'une ampleur sans égale mais que nous nions avec obstination. La crise environnementale actuelle est en train ni plus ni moins de nous faire vivre la 6e extinction de masse et d'anéantir les perspectives d'avenir des générations futures. Le dernier rapport du GIEC (1) et le dernier rapport de l'OMS (2) sont clairs : si nous ne changeons pas immédiatement la manière dont notre société fonctionne, nous ne pourrions pas éviter des dizaines de millions de morts humaines dans les décennies à venir. Cette crise en soi et le manque de réactivité humaine qui a mené la situation depuis les années 1970 à prendre la tournure actuelle pourraient être considérées comme un nouveau syndrome : celui de l'éléphant dans la pièce que personne ne voit. Comment traiter cette amaurose collective ?

POURQUOI NE REGARDONS-NOUS PAS CET ÉLÉPHANT DANS LA PIÈCE ?

- Les délais pour agir contre la crise climatique sont extrêmement courts à l'échelle géologique, ils sont même dépassés, mais notre cerveau humain à durée de vie très courte n'a pas vraiment la capacité de s'en rendre compte.
- La notion d'exponentielle aussi n'est pas facile à appréhender pour notre cerveau.
- Faire face à la réalité de l'avenir qui nous attend est terrorisant, sidérant et pour le moins très angoissant. Le psychisme humain mobilise naturellement ses capacités de défense comme le déni, pour continuer de fonctionner.
- L'inertie psychique résiste beaucoup aux grands changements, surtout lorsqu'ils paraissent négatifs.
- Le confort matériel et sécuritaire de ces dernières décennies a rendu nos cerveaux dépendants de la stimulation des circuits dopaminergiques du plaisir et aveugle aux vraies priorités. L'argent et le pouvoir exercent un pouvoir addictif sur de nombreuses personnes qui en perdent même de vue leurs propres priorités profondes.
- Les idéaux de progrès du XXe siècle ont la peau dure et nous ont forcé.e.s à nous couper de notre connexion à la nature, à nos émotions et aux valeurs qui nous rendent vraiment humain.e.s.
- De nombreuses personnes savent ce qui se passe mais n'ont pas le but d'y changer quelque chose, au contraire, elles préfèrent profiter de la sédation collective (et la renforcer) pour s'enrichir et maintenir le système tel quel.
- Nous sommes devenu.e.s une population plutôt régressée, peu encline à l'autonomie et à la débrouillardise, nous avons plutôt tendance à nous en remettre aux autres pour nous diriger, nous nourrir, nous divertir, et nous faisons donc confiance à ceux qui nous dirigent. Nous ne parvenons plus à remettre en cause la capacité de nos dirigeants à faire face à un tel danger sans notre aide.
- Comme nous sommes de nature très grégaire, nous pensons que si la grande majorité n'a rien vu, rien dit ni rien fait, il ne doit rien y avoir de si terrible que ça... Il est difficile de se positionner à contre-courant dans une collectivité et d'agir selon nos propres valeurs et convictions sans être influencés par la majorité. Dans l'expérience de Milgram, près d'un tiers des participants menaient à la mort le cobaye humain par servilité face à une autorité communément admise.
- Il peut même être dangereux d'avoir une pensée divergente de la collectivité car la différence provoque l'agressivité et l'exclusion et les messages de mauvaise nouvelle se font même parfois tuer.

* La version initiale de cet article a été publiée dans la Revue Médicale Suisse (2021 ; 17 :1899-900) et est reprise dans cette édition du Louvain Médical avec l'accord de l'auteur.

ALORS COMMENT APPRIVOISER UN ÉLÉPHANT ?

- La réalité environnementale peut être appréhendée progressivement, pour que le psychisme ait le temps d'en digérer au moins une partie. Sans oublier de prendre soin de soi et de ses proches avant tout, pour permettre un investissement durable et efficace face à la crise.
- Il faut apprendre à faire face à des émotions comme la peur, l'anxiété, la dépression, le vécu d'impuissance. Ces émotions sont perçues comme négatives dans notre société, mais c'est en voulant les éviter que nous sommes empêché.e.s de regarder l'éléphant.
- Il faut reconnaître notre vulnérabilité au sein des écosystèmes naturels et être humble. Vouloir forcer les choses ne fait qu'empirer la situation. Si l'éléphant se met en colère, cela peut faire des dégâts considérables. En ce sens, consommer des matières premières et de l'énergie pour de nouvelles technologies qui parviendraient à décarboner notre air n'a certainement pas de sens quand on sait que la végétation terrestre et marine sont les meilleures usines de décarbonation jamais inventées et qu'il suffirait d'arrêter de les détruire pour réduire drastiquement l'effet de serre.
- En se reconnectant à la nature et à nos émotions, on peut se rappeler que nous faisons partie intégrante de la nature et apprivoiser cet éléphant. Il se pourrait alors que nous réalisions que pour faire sortir l'éléphant de la pièce sans trop de dégâts, la meilleure solution serait de déconstruire la pièce. Il faut avoir l'ouverture d'esprit nécessaire à de grands changements de paradigmes.
- Certaines personnes pensent que de toute façon il est déjà trop tard et qu'il ne sert donc plus à rien de regarder cet éléphant. S'il semble selon toute logique être effectivement trop tard pour préserver un avenir pour nos enfants comme celui que nous imaginions, leur avenir peut aussi être différent et meilleur sous certains aspects. Et puis on ne sait jamais ce qui peut arriver sur notre Terre. Le problème environnemental est si grand qu'on ne perd que notre lâcheté à essayer de l'affronter, ne serait-ce que pour pouvoir regarder nos petits-enfants dans les yeux quand ils nous demanderont ce que nous avons fait pour que les choses changent alors qu'il était encore temps.
- Enfin, cet éléphant, comme toute chose effrayante et peu connue, peut devenir familier et intéressant. Il en va de même parfois avec le cancer, réalité effrayante et parfois niée dans un premier temps, mais qu'on finit généralement par accepter, ce qui nous permet alors de nous sentir plus actif.ve dans la prise en charge. Certain.e.s patient.e.s peuvent même améliorer

leur qualité de vie et sortir épanoui.e.s et grandi.e.s de cette expérience, que l'issue en soit fatale ou non. La mort aussi peut sortir du tabou et être apprivoisée. Cet éléphant est un phénomène unique dans l'histoire de l'humanité. Nous pouvons l'ignorer et subir sa présence encombrante et grandissante ou l'apprivoiser et agir avec lui et sur lui.

LAISSER CE TYPE D'ENGAGEMENT À D'AUTRES ?

- Les médecins sont des scientifiques et ont accès aux connaissances nécessaires pour appréhender la réalité environnementale actuelle et la notion d'exponentielle et de boucle rétroactive et sont habitués à anticiper et faire de la prévention.
- Nous avons la chance de vivre dans un pays (Suisse, Belgique) qui nous donne la possibilité de gagner suffisamment bien notre vie et d'avoir un peu de temps libre.
- Travaillant dans le domaine du soin, nous sommes pour la plupart enclins naturellement à l'altruisme et l'empathie. Ces sentiments peuvent surpasser le besoin de contrôle, de pouvoir et d'argent, surtout face aux enjeux actuels.
- Nous jouissons d'une image positive auprès de la population, ce qui augmente l'impact de nos actions et diminue le risque de réaction négative à notre rencontre.
- La pression exercée sur nos dirigeants a un impact sur leurs décisions. Simonetta Sommaruga, Sarah Gnoni, Mathias Reynard et Nicolas Hulot ont clairement dit que la pression exercée par la rue était le moyen de faire avancer les choses en politique. Plus forte sera la pression, plus elle contrecarrera les pressions des lobbies financiers et plus courageuses seront les décisions politiques.
- Certain.e.s pensent que la Suisse (mais aussi la Belgique) sont de trop petits pays pour faire la différence. La Suisse, plaque tournante financière et siège de nombreuses organisations internationales, dont la croix rouge et l'OMS, la Belgique siège des institutions européennes, ont encore une place assez importante dans le monde et une influence non négligeable sur les autres pays. Tant la Suisse que la Belgique sont parmi les pays les plus émetteurs indirectement de gaz à effet de serre. Si ces pays n'agissent pas alors qu'ils ont la possibilité économique de le faire, qui le fera ?

Face à cette pathologie environnementale dans laquelle l'humanité est très impliquée, Bertrand Kiefer parle d'éléphant dans la pièce et Nicolas Hulot parle de Terre atteinte de cancer en phase terminale. Sortons de notre déni et en bons médecins, tentons

de soigner avec espoir ce qui est peut-être quand même encore soignable, ne serait-ce que pour limiter les dégâts collatéraux et aider l'humanité à faire face un peu plus sereinement à l'avenir qui nous attend.

Le 1^{er} novembre débutait la COP26. Nous savons les résultats toujours décevants qui découlent de ces réunions. Et si nous, en tant que professionnel.le.s de la santé, pouvions y faire quelque chose ? Et si nos dirigeants avaient besoin de notre aide pour prendre

les décisions qu'ils doivent prendre ? Le 1^{er} novembre, une manifestation était organisée par les doctors for XR (3), comme fin mai à l'OMS (4). Les professionnels de santé ne sont pas tout-puissants mais ont une mission : prévenir, soigner, porter assistance en cas d'urgence. A l'époque importante que nous vivons, nous avons aussi la mission de porter assistance à planète et humanité en danger. Chacune, chacun peut agir à sa manière et à la mesure de ses moyens. Ne serait-ce qu'en soutenant ce genre d'action.

RÉFÉRENCES

1. <https://www.ipcc.ch/report/sixth-assessment-report-cycle/>
2. <https://www.who.int/news/item/11-10-2021-who-s-10-calls-for-climate-action-to-assure-sustained-recovery-from-covid-19?>
3. <https://agissonspourlavie.ch>
4. <https://twitter.com/xrlausanne/status/1400043503737098240/photo/1>

CORRESPONDANCE

Dre SÉVERINE CESALLI
Psychiatre, Psychothérapeute d'enfants et d'adolescents, FMH
CONSULTATION EOLE
Martigny
SUISSE

Syndrome du choc toxique menstruel chez une jeune patiente

Diane Elate-Lea¹, Florence Dive², Frédéric Feye³

Menstrual toxic shock syndrome in a young lady

A 20-year-old female patient without comorbidities was admitted to the emergency department in a state of shock. Initially, a diagnosis of septic shock of urinary origin was established. The patient presented with abdominal pain associated with leukocyturia, along with a recent history of untreated cystitis. Admitted to the intensive care unit, the patient reported that she had kept a vaginal tampon for menstruation for over 24 hours during the day preceding her admission to the emergency department, following which the diagnosis of menstrual toxic shock syndrome (mTSS) was made. Antibiotic therapy with intravenous flucloxacillin and clindamycin was initiated. This case presentation seeks to illustrate the different steps that led to this rare diagnosis, the relevance of a thorough history, as well as the treatment options.

KEY WORDS

Menstrual toxic shock syndrome, *Staphylococcus aureus*, toxic shock syndrome toxin 1, tampon, menstruation

Une jeune patiente de 20 ans, sans comorbidité, est admise dans le service des urgences en état de choc. Initialement, un diagnostic de choc septique à point de départ urinaire est posé. La patiente présente un tableau de douleurs abdominales associées à une leucocyturie et à un antécédent récent de cystite non traitée. Admise dans le service des soins intensifs, la patiente signale avoir gardé la veille de son admission aux urgences, un tampon vaginal durant plus de 24 heures pour ses menstruations en cours. Le diagnostic de syndrome du choc toxique menstruel (SCT) est posé. Une antibiothérapie par flucloxacilline et clindamycine par voie intraveineuse est alors initiée.

La présentation de ce cas a pour but d'illustrer les différentes étapes qui ont mené à ce diagnostic rare, l'importance d'une anamnèse approfondie, ainsi que le traitement.

What is already known about the topic?

This condition is a rare, yet possibly fatal disease, affecting women of childbearing age.

Que savons-nous à ce propos ?

Pathologie mortelle, rare, touchant les femmes en âge de procréation.

What does this article bring up for us?

This article provides a recent literature review, in addition to recalling diagnostic criteria, risk factors, management protocols, and treatment options, as well.

Que nous apporte cet article ?

Revue de littérature récente, rappel des critères diagnostiques, facteurs de risques, protocole de prise en charge et traitement.

INTRODUCTION

Le syndrome du choc toxique est une maladie rare, décrite pour la première fois en 1978. Il se définit par un ensemble de symptômes causés par différentes toxines produites par le staphylocoque doré (*S.aureus*) ou le streptocoque du groupe A, responsables d'une défaillance organique multisystémique, ainsi que d'une importante mortalité. La prévalence du syndrome du choc toxique s'est accrue dans les années 1980 chez les femmes en âge de procréation à la suite de l'utilisation de tampons « super-absorbants » pendant les menstruations. Cette entité clinique spécifique en rapport avec le cycle menstruel est connue sous le nom de syndrome du choc toxique menstruel (SCT). Dans le cas du SCT, seul le *Staphylococcus aureus* a été identifié dans la littérature comme agent causal. Le *Staphylococcus aureus* mis en cause est un producteur d'un superantigène (PTSAg) appelé la toxine-1 du syndrome du choc toxique (TSST-1).

Notre article décrit le diagnostic et le traitement du SCT en partant de la description du cas d'une jeune patiente de 20 ans admise pour cette affection aux urgences de notre hôpital.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 20 ans est adressée au service des urgences par son médecin traitant pour suspicion de sepsis. Elle présente des douleurs abdominales depuis deux jours, associées à des lombalgies, mictalgies, vomissements et diarrhées, dans un contexte fébrile (40°C).

Elle décrit 15 jours avant son admission des plaintes compatibles avec une cystite non traitée. Elle a comme

unique antécédent une appendicectomie. Son traitement habituel consiste en la prise d'un contraceptif oral.

L'examen clinique lors de l'admission objective une hypotension artérielle (71/43 mm Hg), associée à une tachycardie (FC 154/min), une pyrexie (38°) et une tachypnée (35/min).

On note une sensibilité abdominale à la palpation hypogastrique, sans signe de péritonite. L'ébranlement lombaire gauche est douloureux.

Une hyperlactatémie est mise en évidence (5.3 mmol/L) à la gazométrie artérielle. La biologie montre une nette élévation du syndrome inflammatoire (Protéine C-Réactive : 624,64 mg/L) associée à une hyperleucocytose neutrophile. On note également une insuffisance rénale (créatininémie 1.94 mg/dL), une légère perturbation des tests hépatiques et une coagulopathie (PTT à 57%).

L'analyse du sédiment urinaire confirme une leucocyturie (GB > 20/champ), une hématurie (GR > 20/champ) et de nombreux germes. Une imagerie thoracique (radiographie) et abdominale (CT abdominal sans contraste) sont sans grande particularité.

Elle reçoit rapidement un remplissage intravasculaire avec du sérum physiologique à 2500 cc / 4h ainsi qu'une antibiothérapie par céfuroxime par voie intraveineuse (iv).

L'apparition d'une érythrodermie thoracique moins d'une heure après l'administration de céphalosporine fait suspecter une allergie médicamenteuse. L'antibiothérapie est alors relayée par de la ciprofloxacine associée à du métronidazole. La patiente est ensuite transférée dans le service de soins intensifs avec un diagnostic de choc septique d'origine urinaire. Le rash cutanéomuqueux s'intensifie dans les heures qui suivent (Figures 1-2).

FIGURE 1. ÉRYTHÈME CUTANÉ DES MAINS (J+2)



FIGURE 2. ÉRYTHÈME CUTANÉ DORSAL (J+2)



Le lendemain de son admission aux soins intensifs, un complément d'anamnèse révèle qu'elle utilise actuellement des tampons intravaginaux en raison de sa période menstruelle. Elle avait notamment conservé un tampon intravaginal durant plus de 24 heures, deux jours avant son hospitalisation. Ces précieuses informations font revoir le diagnostic et orientent alors vers un syndrome du choc toxique menstruel. L'antibiothérapie est adaptée par l'introduction d'une association de flucloxacilline, clindamycine et pipéracilline/tazobactam. Un nouveau scanner abdominal avec injection de produit de contraste iodé ne met pas en évidence d'argument pour une infection intra-abdominale.

Les hémocultures, la coproculture, le frottis de gorge pour streptocoque bêta hémolytique, le frottis naso-pharyngé pour détection de SARS Cov2 par PCR ainsi qu'une sérologie virale pour l'hantavirus (IgG, IgM) reviennent négatifs. La culture d'urine et le frottis vaginal montrent la présence d'un *staphylocoque aureus* sensible à l'oxacilline et possédant un gène codant pour la toxine du syndrome du choc toxique (TSST-1).

Au quatrième jour d'hospitalisation, les paramètres hémodynamiques, biologiques et cliniques de la patiente s'améliorent progressivement et l'antibiothérapie par pipéracilline/tazobactam est interrompue. Le lendemain, on note l'apparition d'une desquamation cutanéomuqueuse (extrémités, pharynx, vagin) – (Figures 3,4).

Le traitement par clindamycine est arrêté après 48h de stabilité hémodynamique.

La patiente sortira du service de soins intensifs avec une antibiothérapie par flucloxacilline iv qui sera poursuivie jusqu'au dixième jour d'hospitalisation.

FIGURE 3. ATTEINTE DES MUQUEUSES (J+7)



DISCUSSION

Le syndrome du choc toxique menstruel (SCT) est une maladie aiguë rare (environ 1-3 cas pour 100,000 patient-années), qui atteint les femmes en âge de procréation (1). Une épidémie a eu lieu pour la première fois en 1978, corrélée avec l'utilisation des tampons hygiéniques super absorbants. Depuis, l'exclusion du marché de ces tampons a permis de diminuer drastiquement sa prévalence. L'agent bactérien causal de cette pathologie fait partie d'un groupe spécifique de *Staphylococcus aureus* producteur de superantigène (PTSAg). Cette souche va libérer une exotoxine appelée la toxine 1 du syndrome du choc toxique (TSST-1). Aux Etats-Unis, un sous-groupe spécifique de *Staphylococcus aureus* PTSAg TTST-1 appelé USA200 est responsable de presque tous les cas de SCT (2). Étonnamment, il y a un usage important de tampons hygiéniques de la population féminine en Europe *a contrario* d'une prévalence faible de la pathologie. Le développement de la maladie dépend en fait d'un ensemble de conditions dont l'usage de dispositifs génitaux et le portage vaginal de *Staphylococcus aureus* producteur de TSST-1 sont des facteurs prépondérants. Parmi d'autres conditions on peut noter des facteurs extérieurs comme la durée d'utilisation des tampons. La *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis recommande une durée d'utilisation des tampons hygiéniques de moins de 8 heures et déconseille le port nocturne. Cependant une étude nationale de cas-témoins (avril 2020) en France portant sur 181 patients de 2011 à 2017 montre une prévalence déjà significative de la maladie dès un portage de 6 heures (3). Une utilisation de longue durée de tampons intravaginaux absorbants pendant les menstruations crée un milieu tissulaire

FIGURE 4. DESQUAMATION CUTANÉE, PAUME (J+7)



favorable pour la croissance de *Staphylococcus aureus* et la production de TSST-1. Il s'agit de milieu riche en protéines, ayant un pH neutre (6,5 - 8), une élévation de la pCO₂ (5%), une pO₂ élevée (>2%), et une température corporelle à 37°C (le pic de production de TSST-1 étant observé à 40°C). Un milieu riche en glucose serait un répresseur catabolique de TSST-1 et serait donc protecteur (2). Le SCT peut survenir en absence de menstruations, car les changements hormonaux apparaissant juste avant les menstruations empêchent les lactobacilles vaginaux de maintenir un pH acide et favorisent une prolifération de *Staphylococcus aureus* TSST-1. Ainsi, des cas de syndrome du choc toxique survenant 3 jours avant les menstruations sont reconnus comme SCT par le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (2).

Sur le plan physiopathologique, le superantigène TSST-1 se lie par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des phagocytes aux cellules T auxiliaires. Cette liaison provoque une prolifération massive de lymphocytes T auxiliaires pouvant aller jusqu'à 30% (0,001 à 0,01% en conditions normales). L'activation de ces derniers aboutit à une sécrétion surabondante et inappropriée de cytokines inflammatoires avec une réaction inflammatoire démesurée, qui va conditionner l'intensité des symptômes de la maladie. L'immunité naturelle de l'hôte contre cette cascade inflammatoire est la sécrétion d'anticorps anti TSST-1 (IgG1, IgG4) et leur capacité de neutralisation. Diverses études mettent en relation la faible production d'Ac anti TSST-1 ou une faible capacité neutralisante de ces derniers avec l'émergence de la pathologie ou son degré d'intensité (4,5). Une colonisation vaginale par *Escherichia coli* augmenterait le risque de développer un syndrome de choc toxique sévère. Enfin la prise de pilule contraceptive a été citée comme agent protecteur du fait qu'elle diminue la quantité de saignement pendant les menstruations (5).

Dans le cas décrit, la patiente a reçu une antibiothérapie initiale basée sur le diagnostic de choc septique à point de départ urinaire. Il est important de souligner l'importance d'une anamnèse méticuleuse qui devrait prendre en compte les données menstruelles ainsi que l'utilisation éventuelle de dispositifs intravaginaux ou d'un stérilet chez les patientes en âge de procréation. Ces informations n'ayant été révélées qu'au lendemain de son admission, l'administration d'une antibiothérapie ciblée a été retardée de 24 heures. Une administration retardée d'antibiotiques adéquats expose les patients en état de choc septique à une mortalité et une morbidité plus importante (6).

La présentation clinique du syndrome du choc toxique étant peu spécifique, le CDC a établi en 2011 un ensemble de critères cliniques et biologiques pour aider le clinicien dans ce diagnostic difficile (Annexe) (7).

L'érythrodermie est un symptôme présent dans de nombreuses pathologies tel le syndrome de Lyell débutant, la rickettsiose, la leptospirose. Dans le cas qui nous préoccupe, la patiente a précédemment reçu une antibiothérapie intraveineuse (céfuroxime). L'observation d'une érythrodermie (dos et torse) a été attribuée à tort à une origine allergique à la suite de l'injection de

céphalosporine. Tout comme dans un cas précédemment décrit, un tableau de choc septique associé à un exanthème maculaire diffus dans un contexte menstruel doit faire évoquer au clinicien un SCT (8). La desquamation cutanée est un point d'appel clinique qui peut faire évoquer le diagnostic de cette pathologie mais elle ne se manifeste que plusieurs jours après l'éruption cutanée et malheureusement est précédée par un état de choc et de défaillance organique multisystémique.

Les critères cliniques et biologiques établis par le CDC pour confirmer le diagnostic de SCT ont majoritairement été retrouvés dans ce cas. Notons qu'aucun prélèvement de LCR n'a été effectué car la patiente ne présentait aucun trouble ni déficit neurologique. Le contexte social et épidémiologique ne se prêtait pas à une leptospirose, une rickettsiose, ou une rougeole ; les prélèvements n'ont donc pas été effectués. Un frottis de gorge avait été réalisé à la recherche d'un streptocoque bêta hémolytique. La culture négative éloignait l'hypothèse d'un choc toxique streptococcique. Les hémocultures étaient stériles comme fréquemment dans le SCT. La culture réalisée à partir du frottis vaginal objectivait une flore génitale ainsi que du *Staphylococcus aureus*. Une analyse complémentaire, permettait après plusieurs semaines de confirmer le diagnostic de syndrome du choc toxique menstruel en objectivant à partir du staphylocoque la présence du gène codant pour la toxine TSST-1.

Le traitement antibiotique consistait en une trithérapie, à savoir la pipéracilline/tazobactam administrée de façon empirique contre une éventuelle infection invasive par des bactéries gram négatives, la flucloxacilline à action bactéricide contre le *Staphylococcus aureus*, et la clindamycine comme agent adjuvant inhibant la toxine 1 du SCT. Concernant le traitement du SCT, le consensus consiste à traiter cette pathologie par un antibiotique bêta-lactame résistant à la pénicillinase (flucloxacilline) ou une céphalosporine de première génération, associé(e) à la clindamycine (7). Aux Etats-Unis, la totalité des isolats *Staphylococcus aureus* USA 200 possèdent une résistance à la pénicilline et à l'ampicilline et sont sensibles à la méthicilline. De rares cas d'isolats de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) ont été identifiés, deux cas ont été décrits au Japon en 2017 (9). Un traitement par vancomycine n'est recommandé qu'en cas de suspicion de contamination par une souche de SARM. De multiples traitements antibiotiques adjuvants ont été testés : la clindamycine, l'érythromycine, la rifampicine, les fluoroquinolones et le linézolide. La clindamycine reste le 1^{er} choix car son effet serait supérieur aux autres molécules (7). Les effets biologiques de la clindamycine sont multiples : inhibition de la transcription du superantigène producteur de la toxine 1 du SCT permettant de ce fait d'interrompre la cascade de l'inflammation, amélioration de la pénétration des tissus et augmentation de la durée d'action de la pénicilline, amélioration de la phagocytose (10). Toutefois, il n'est pas recommandé d'utiliser la clindamycine en monothérapie car son action est principalement bactériostatique (10).

Les immunoglobulines (2g/kg) peuvent également être utilisées en plus du traitement antibiotique. Quelques études observationnelles soutiendraient un bénéfice anti-inflammatoire, immunomodulateur et une baisse de la mortalité (10).

En raison d'un risque de récurrence du syndrome du choc toxique menstruel, l'emploi de tampons et dispositifs intravaginaux chez ces patientes est proscrit et une décolonisation est recommandée.

L'intérêt d'une immunisation active (vaccin TSST-1) nécessite des investigations complémentaires.

CONCLUSION

Le syndrome du choc toxique menstruel reste une entité clinique grave, mortelle, rare et difficile à reconnaître. Afin d'aider le clinicien dans la reconnaissance de cette pathologie, un ensemble de critères cliniques et de laboratoire ont été établis par la CDC en 2011. Ces critères doivent absolument s'intégrer dans un contexte de menstruations et d'utilisation de dispositifs intra vaginaux. Le traitement de cette pathologie consiste en

l'élimination du dispositif ainsi que l'exclusion d'un abcès intra-abdominal par imagerie médicale, un remplissage vasculaire agressif associé à un support noradrénergique, et enfin l'administration rapide d'une antibiothérapie adaptée (flucloxacilline et clindamycine).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Évoquer le diagnostic de SCT en cas de fièvre, menstruations, dispositif intragénital, éruption cutanée.
- Retirer tout dispositif intragénital. Exclure un abcès abdominal.
- Soutenir l'hémodynamique par remplissage intravasculaire, vasopresseurs et initier rapidement une antibiothérapie adaptée.
- Proscrire les tampons hygiéniques pour éviter les récurrences.

ANNEXE

Critères du Centre de Contrôle et Préventions des Maladies aux Etats -Unis (2011) : Syndrome du Choc Toxique Staphylococcique

Critères Cliniques

- **Fièvre : Température $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$**
- Erythrodermie : Éruption maculaire diffuse
- Hypotension artérielle < 90 mmHg pour les adultes.
- Desquamation cutanée : 1 à 2 semaines après l'apparition de l'éruption cutanée
- **Atteinte multisystémique : ≥ 3 systèmes organiques atteints**
 1. Gastro-intestinal : Vomissement ou diarrhées au début de la maladie
 2. **Musculaire : Myalgie sévère ou CK ≥ 2 X Normale**
 3. Hyperhémie des muqueuses (vaginale, oropharyngée ou conjonctivale)
 4. **Rénal : Urée ou créatinine ≥ 2 x normale. Leucocyturie (GB >5 /champ) et absence d'infection urinaire.**
 5. Hépatique : Bilirubine ou GOT ou GPT ≥ 2 Normale
 6. Hématologique : Plaquettes < 100 milles /mm³
 7. Système nerveux central : Désorientation ou altération de la conscience sans signes neurologiques ou focaux en l'absence de fièvre ou d'hypotension.

Critères de laboratoire

Cultures négatives (sang, liquide céphalo-rachidien) hormis *Staphylococcus aureus*.

Sérologies négatives pour la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (Rickettsiose), la leptospirose ou la rougeole.

Classification des cas

Probable : Critères de laboratoires respectés et 4 des 5 critères cliniques présents.

Confirmé : Critères de laboratoire respectés et les 5 critères cliniques présents incluant la desquamation.

RÉFÉRENCES

1. Spaulding AR, Salgado-Pablon W, Kohler PL, *et al.* Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2013. 26 :422-447.
2. Schlievert P, Davis C. Device –associated menstrual toxic shock syndrome. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jul;33(3):e00032-19.
3. Billon A, Gustin MP, Tristan A, *et al.* Association of characteristics of tampon use with menstrual toxic shock syndrome in France. *EClinicalMedicine.* 2020 April; 21:100308.
4. Rita Kansal, Catherine Davis, Melanie Hansmann *et al.*; Structural and Functional Properties of Antibodies to the Superantigen TSST-1 and Their Relationship to Menstrual Toxic Shock Syndrome. *J Clin Immunol.* 2007; 27: 327–338.
5. Berger S, Kurnerl A, Wasmuth S, *et al.*; Menstrual toxic shock syndrome: case report and systematic review of the literature. *Lancet Infect Dis.* 2019; 30041-6.
6. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, *et al.*; Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42(8): 1749-55.
7. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The Evaluation and Management of Toxic Shock Syndrome in the Emergency Department: A Review of the Literature. *J Emerg Med.* 2018 Jun; 54(6): 807-814.
8. Dugourd P-M, Dupont A, Hubiche T, *et al.* Staphylococcal toxic shock syndrome should be considered in the event of diffuse erythema with fever and shock. *Ann Dermatol Venereol.* 2019; 146 (4): 287-291.
9. Ryuichi S, Saori F, Hiroyasu I. Toxic shock syndrome due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: Two case reports and a literature review in Japan. *ID Cases.* 2017, 8:77-80.
10. Amanda L, Wilkins A, Steer A *et al.* Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment. *J Infect.* 2017 Jun; 74 Suppl 1: S147-S152.

Note

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

AFFILIATIONS

1. CHU UCL-NAMUR - Site Dinant. Service des Urgences.
2. CHU UCL-NAMUR - Site Dinant. Service des Soins Intensifs.
3. CHU UCL-NAMUR - Site Dinant. Coordinateur des Services d'Urgences.

CORRESPONDANCE

DR DIANE ELATE-LEA
CHU UCL NAMUR - Site Dinant
Service des Urgences
Rue saint Jacques 501 -5550 Dinant
diane.elate-lea@uclouvain.be

La bonne gestion des traitements antithrombotiques revisitée

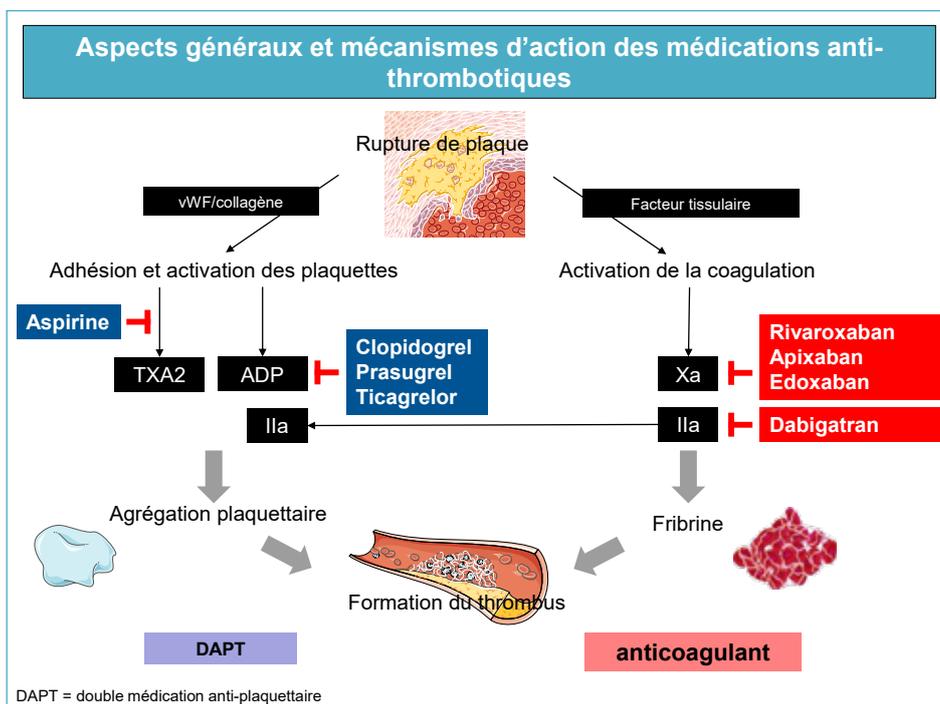
Professeurs Cédric Hermans et Christophe Beauloye

La troisième édition des webinaires organisés par le Louvain Médical en date du 14 octobre dernier était consacrée à la gestion des antithrombotiques, un sujet vaste et complexe, présenté par un duo cardio-hématologique. La revue des diverses indications des traitements antithrombotiques (antiplaquettaires et anticoagulants) parmi les patients à risque d'accident vasculaire artériel et leur bonne gestion à l'occasion de gestes invasifs ont fait l'objet de deux exposés. Le présent résumé se veut avant tout didactique et pratique en privilégiant des tableaux synthétiques et des illustrations explicites. Nous espérons que ce format inhabituel suscitera votre intérêt.

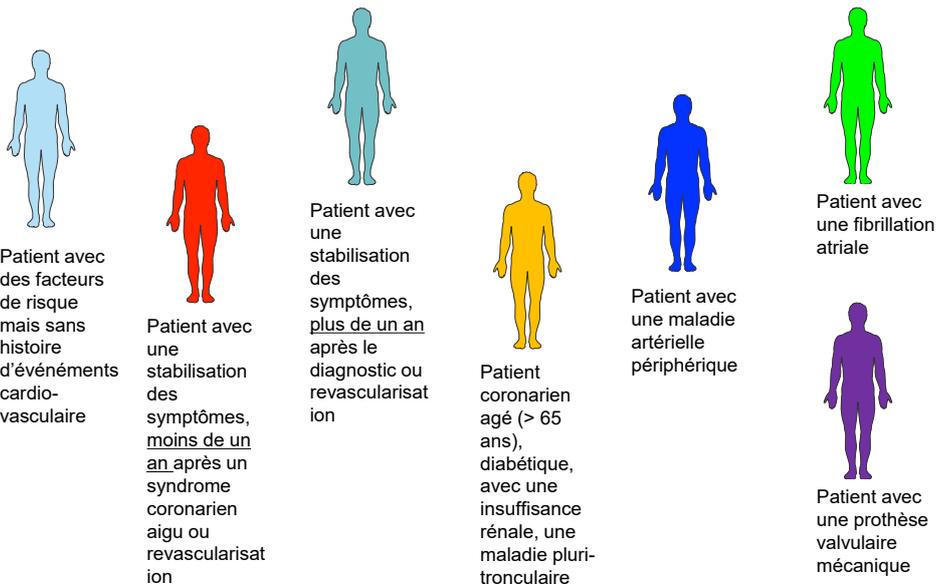
Indications des antithrombotiques en cardiologie - Christophe Beauloye

De nombreuses affections et procédures cardiologiques justifient le recours aux antithrombotiques. Il s'agit des antiplaquettaires utilisés seuls ou en association ou des anticoagulants, essentiellement les anticoagulants oraux directs actuellement largement privilégiés par rapport aux AVKs. Bien cerner le rôle respectif de chacun

de ces antithrombotiques, maîtriser leur bonne prescription pour des maladies fréquentes telles que l'athéromatose et l'athéromatose représentent un enjeu majeur pour le corps médical, confronté en première ligne en médecine générale ou sollicité pour avis spécialisé. Ce sont ces objectifs que poursuivent les illustrations détaillées ci-dessous.



Les différents visages du patient cardiovasculaire

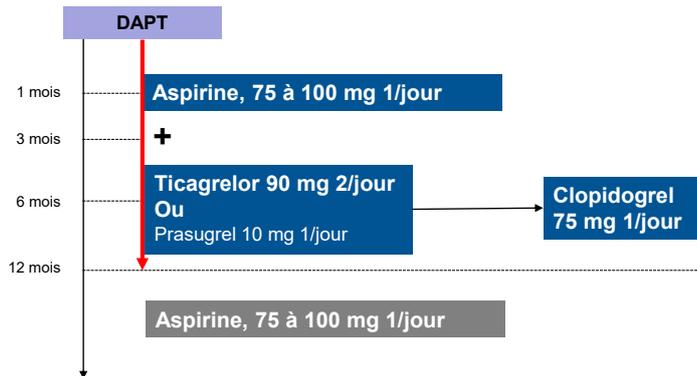
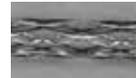


Traitement anti-plaquettaire après un syndrome coronarien aigu



Patient avec une stabilisation des symptômes, moins de un an après un syndrome coronarien aigu

diagnostic de STEMI → Coronarographie + angioplastie
 diagnostic de NSTEMI-ACS → Coronarographie ± angioplastie (traitement médical – pontage coronaire)



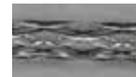
STEMI = infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST
 NSTEMI-ACS = syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST
 DAPT = double médication anti-plaquettaire

Traitement anti-plaquettaire après une angioplastie coronaire (syndrome coronarien chronique)

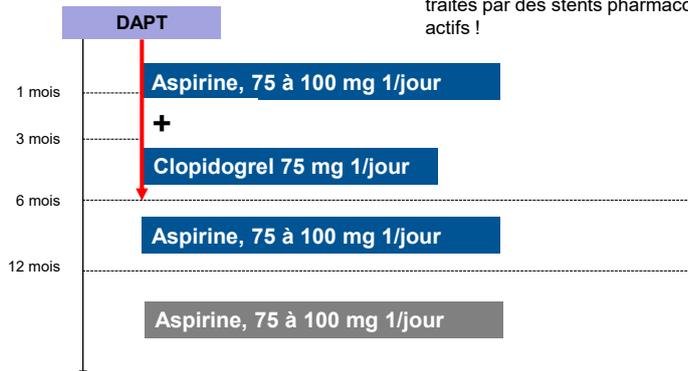


Patient avec une stabilisation des symptômes, moins de un an après une revascularisation percutanée

diagnostic de syndrome coronaire chronique → Coronarographie + angioplastie



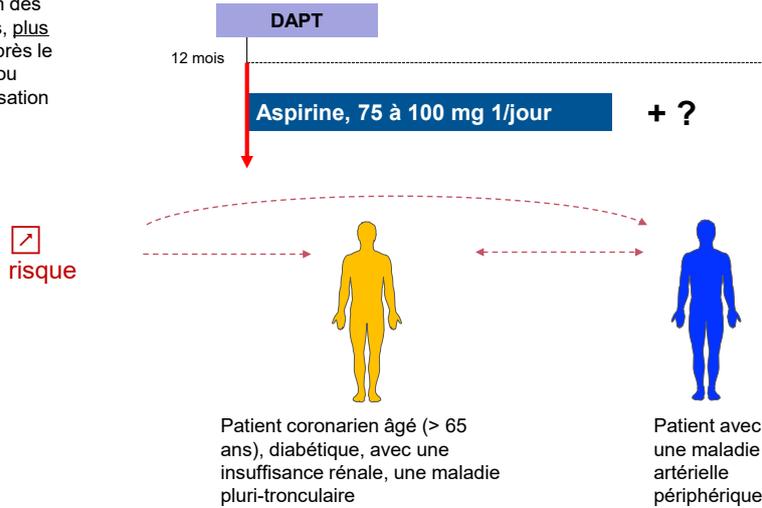
Actuellement, tous les patients sont traités par des stents pharmaco-actifs !



DAPT = double médication anti-plaquettaire

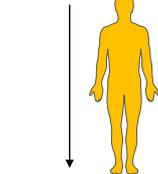
Traitement anti-plaquettaire ou anti-thrombotique au long cours Pour qui ? le patient à haut risque cardio-vasculaire

Patient avec une stabilisation des symptômes, plus de un an après le diagnostic ou revascularisation

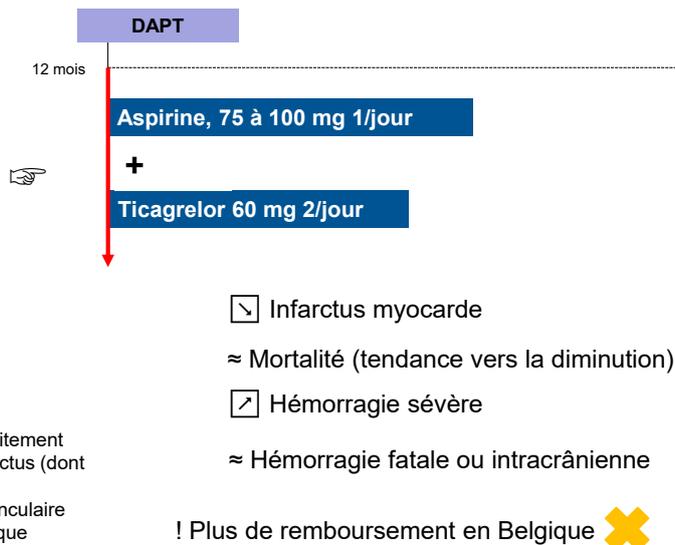


Traitement anti-plaquettaire ou anti-thrombotique au long cours chez les patients à haut risque: première piste thérapeutique

Patient avec une stabilisation des symptômes, plus de un an après un **syndrome coronarien aigu**

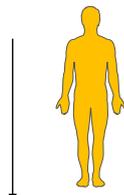


- Age \geq 65 ans
- Diabète nécessitant un traitement
- Antécédents de deux infarctus (dont l'index)
- Maladie coronaire multitrunculaire
- Insuffisance rénale chronique (clearance $<$ 60 mL/min)

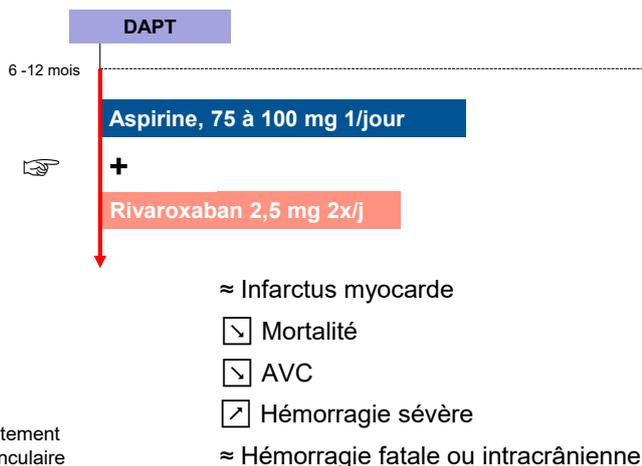


Traitement anti-plaquettaire ou anti-thrombotique au long cours chez les patients à haut risque: deuxième piste thérapeutique

Patient avec une stabilisation des symptômes, après le diagnostic ou revascularisation (après l'arrêt de DAPT)

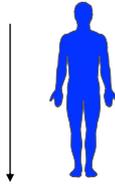


- âge \geq 65 ans
- fumeur
- diabète nécessitant un traitement
- maladie coronaire multitrunculaire
- Insuffisance rénale chronique (clearance $<$ 60 mL/min)
- AVC



Traitement anti-plaquettaire ou anti-thrombotique au long cours chez les patients à haut risque: deuxième piste thérapeutique

Patient avec une maladie artérielle périphérique



- âge ≥ 65 ans
- fumeur
- Diabète nécessitant un traitement
- Antécédents d'infarctus
- Insuffisance rénale chronique (clearance <60 mL/min)
- AVC

Aspirine, 75 à 100 mg 1/jour

+

Rivaroxaban 2,5 mg 2x/j

≈ Infarctus myocarde

☑ Mortalité

☑ AVC

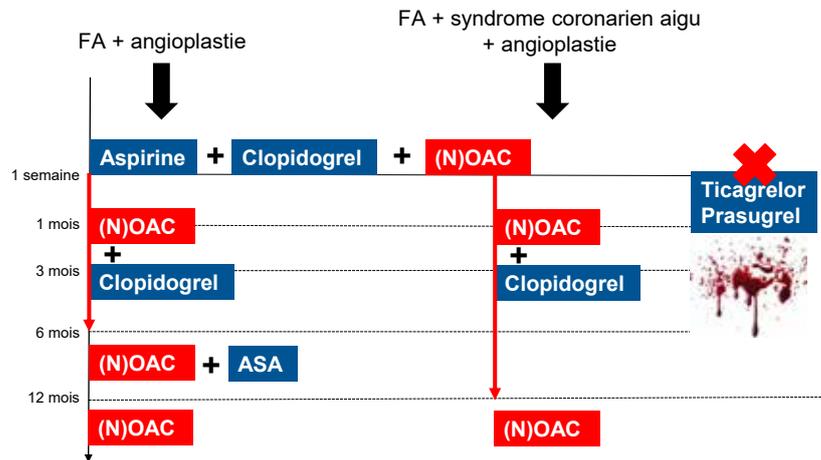
☑ Ischémie aiguë des membres inférieurs

☑ Amputation

Traitement anti-plaquettaire après une angioplastie pour les patients traités par anticoagulants au long cours Le patient en fibrillation atriale



Patient avec une fibrillation atriale



FA = fibrillation atriale
OAC = anticoagulant oraux direct

Traitement anti-plaquettaire après une angioplastie pour les patients traités par anticoagulants au long cours Le patient en fibrillation atriale



Patient avec une fibrillation atriale

Utilisation des (N)OACs

La dose de NOAC qui s'est montrée efficace pour prévenir les AVC:

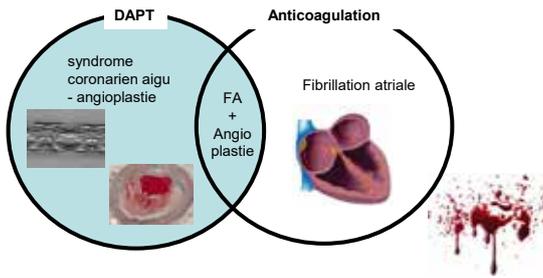
- **Apixaban** 5mg 2x/j or Apixaban 2.5 mg 2x/j si au moins deux critères suivants sont présents : âge > 80 ans, poids < 60 kg or créatinine > 1.5 mg/dL

- **Dabigatran** 110 mg 2x/j (150 mg 2x/j)

- **Edoxaban** 60 mg 1x/j or Edoxaban 30 mg 1x/j si un des critères suivants: CrCl 30–50 mL/min, poids < 60 kg, utilisation de verapamil, quinidine, or dronedarone

- **Rivaroxaban** 20 mg 1x/j or Rivaroxaban 15 mg 1x/j si CrCl 30–49 mL/min.

⚠ Hémorragie ?

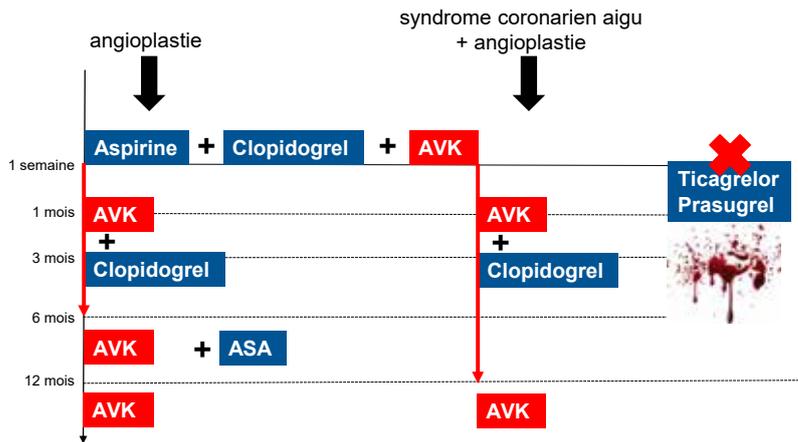


Traitement anti-plaquettaire après une angioplastie pour les patients traités par anticoagulants au long cours Le patient porteur d'une valve cardiaque mécanique



Patient avec une prothèse valvulaire mécanique

Utilisation des AVK (antivitamine K)



AVK = médication anti-vitamines K

Gestion des antithrombotiques lors de gestes invasifs - Cédric Hermans

La gestion des antithrombotiques lors de gestes invasifs, qu'il s'agisse des antiplaquettaires ou des anticoagulants oraux (AVKs, anticoagulants oraux directs) représente une préoccupation quotidienne pour de nombreux praticiens. Une bonne connaissance des mécanismes d'action des agents antithrombotiques et de leur cinétique ainsi qu'une

bonne appréciation des risques hémorragiques des diverses procédures sont indispensables pour juger de l'opportunité d'interrompre un agent antithrombotique et d'éventuellement assurer un relais par une autre molécule. C'est ce qu'ambitionnent les tableaux et illustrations détaillés ci-dessous.

CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES (AAP) COURANTS						
	Cible	Voies d'administration	Pro-drogue	Réversibilité	Demi-vie	Récupération plaquettaire*
Aspirine	COX-1	Orale/IV	Non	Non	15-20 min	5-7 jours
Clopidogrel	P ₂ Y ₁₂	Orale	Oui**	Non	6-8 h	7 jours
Prasugrel	P ₂ Y ₁₂	Orale	Oui**	Non	7 h	7-19 jours
Ticagrelor	P ₂ Y ₁₂	Orale	Non	Oui	7-9 h	3-5 jours

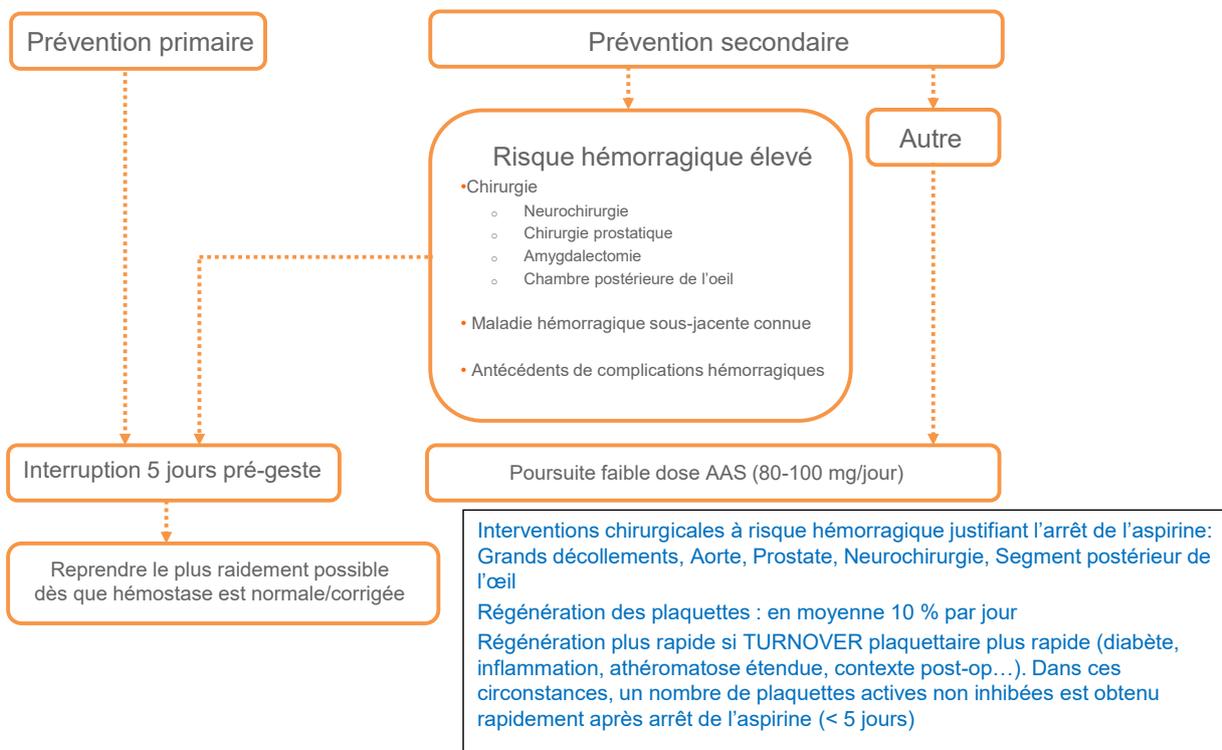
COX : cyclo-oxygénase; P₂Y₁₂ : récepteur à l'adénosine diphosphate des plaquettes
 * La durée nécessaire à une récupération des plaquettes sanguines peut être plus courte si turnover plaquettaire majoré.
 ** Ces AAP doivent être transformés en métabolites actifs pour exercer leurs effets. L'administration d'une dose de charge est nécessaire pour obtenir un effet antiplaquettaire plus rapidement.

INFORMATIONS PERTINENTES À OBTENIR CHEZ TOUT PATIENT SOUS AGENT ANTIPLAQUETTAIRE (AAP) DEVANT BÉNÉFICIER D'UN GESTE INVASIF			
Nature du traitement antithrombotique	Indication du traitement AAP	Nature du geste invasif	Profil du patient
AAS (80-100-160 mg/jour)	Prévention primaire	Nature du geste	Co-morbidités (insuffisance hépatique, rénale, autre)
Clopidogrel	Prévention secondaire de l'athérombose (date de l'accident thrombotique)	Urgence	Diathèse hémorragique
Prasugrel	Stent (localisation, type, date de mise en place, facteurs de risque de thrombose)	Indication	Co-médications (AINS, antidépresseur de type SSRI)
AAS (80-100-160 mg) + Clopidogrel ou Prasugrel ou Ticagrelor	Autre raison	Risque hémorragique lié au geste	Compliance et adhérence au traitement
AAS ou Clopidogrel + AVK	Indication formelle de maintenir le traitement ?		Compréhension du traitement
AAS + Clopidogrel + AVK			

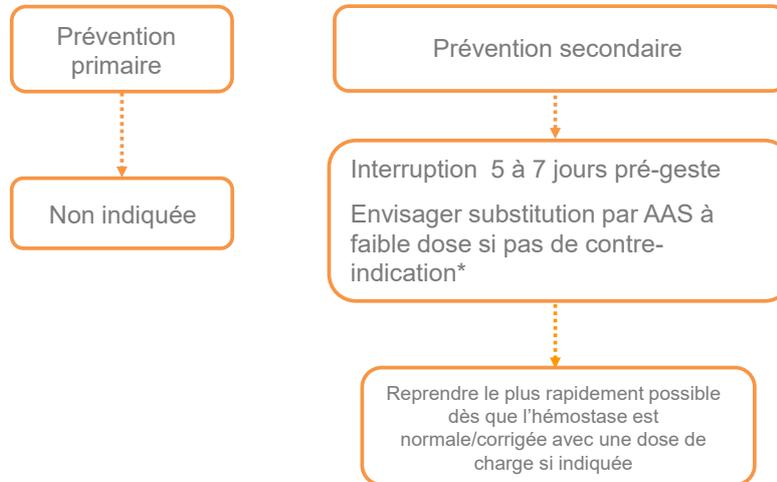
PRINCIPALES INDICATIONS ACTUELLES DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Pathologies	Molécules proposées
Syndrome coronarien aigu (SCA)	
• Avec mise en place d'un stent	• Association aspirine et anti-P ₂ Y ₁₂
• Sans mise en place d'un stent	• Association aspirine et anti-P ₂ Y ₁₂
Prévention secondaire d'un événement athérombotique	
• Accident vasculaire cérébral	• Aspirine +/- Dipyridamole ou Clopidogrel
• Événement coronarien	• Aspirine ou Clopidogrel
• Revascularisation myocardique percutanée après la période de bithérapie	• Aspirine ou Clopidogrel
• Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique	• Aspirine ou Clopidogrel

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITÉS PAR ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE (AAS) À FAIBLE DOSE (80-100-160 MG/JOUR)



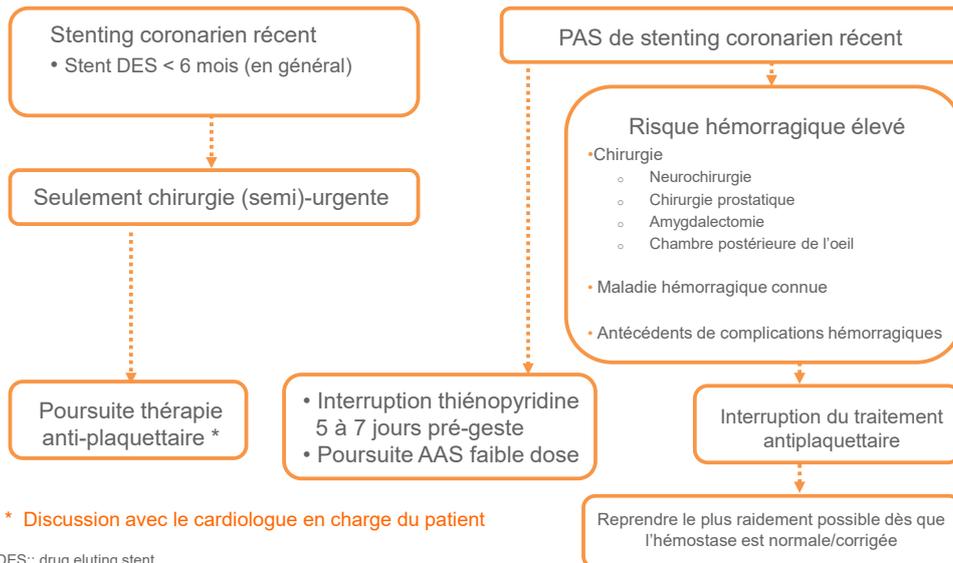
ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITÉS PAR UNE THIENOPYRIDINE (CLOPIDOGREL, PRASUGREL)



* L'usage en routine d'une Héparine de Bas Poids Moléculaire lors de l'arrêt d'un AAP pour un geste invasif n'est pas recommandé ni validé.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITÉS PAR UNE BITHÉRAPIE ANTI-PLAQUETTAIRE

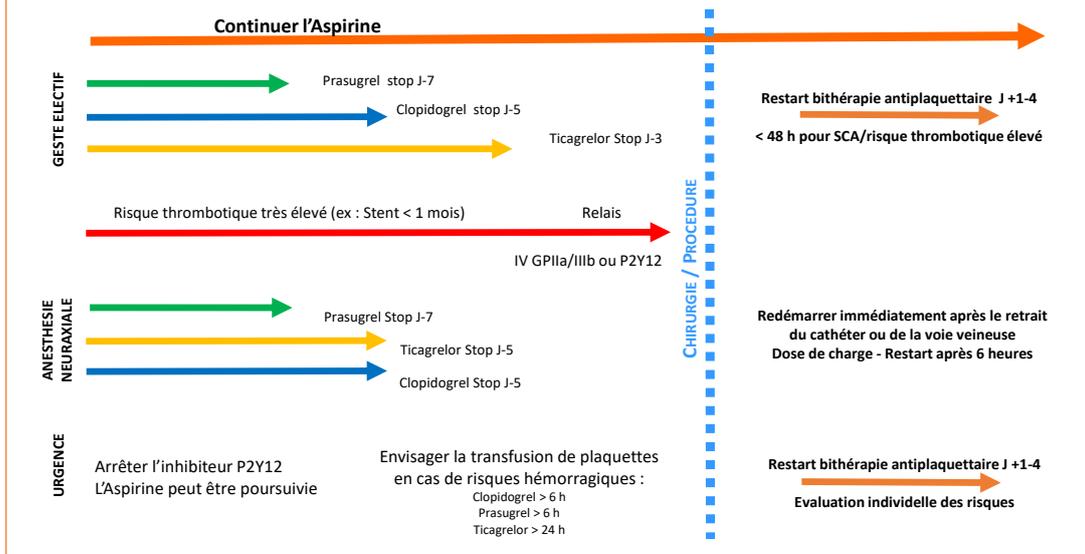
AAS faible dose + thiénopyridine (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)



* Discussion avec le cardiologue en charge du patient

DES:: drug eluting stent

BITHÉRAPIE ANTIPLAQUETTAIRE ET GESTES INVASIFS



ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K : DEMI-VIE ET MOMENT DE L'INTERRUPTION AVANT GESTE INVASIF

Type d'AVK	Demi-vie (heures)	Interruption (Nombre de jours avant l'intervention)
Acénocoumarol (Sintrom®)	8 - 11	3 - 4
Warfarine (Marevan®)	36 - 42	5 - 7
Phenprocoumon (Marcoumar®)	96 - 140	7 - 10

STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOTIQUE LORS DE L'ARRÊT D'UN TRAITEMENT PAR AVK

	Risque élevé	Risque bas
Valves cardiaques mécaniques	Toute valve mécanique	Toutes les autres situations
FA	FA avec antécédent d'AVC/AIT	
MTEV	MTEV ≤ 3 mois TVP idiopathiques récurrentes (>1 épisode sans facteur de risque identifié)	

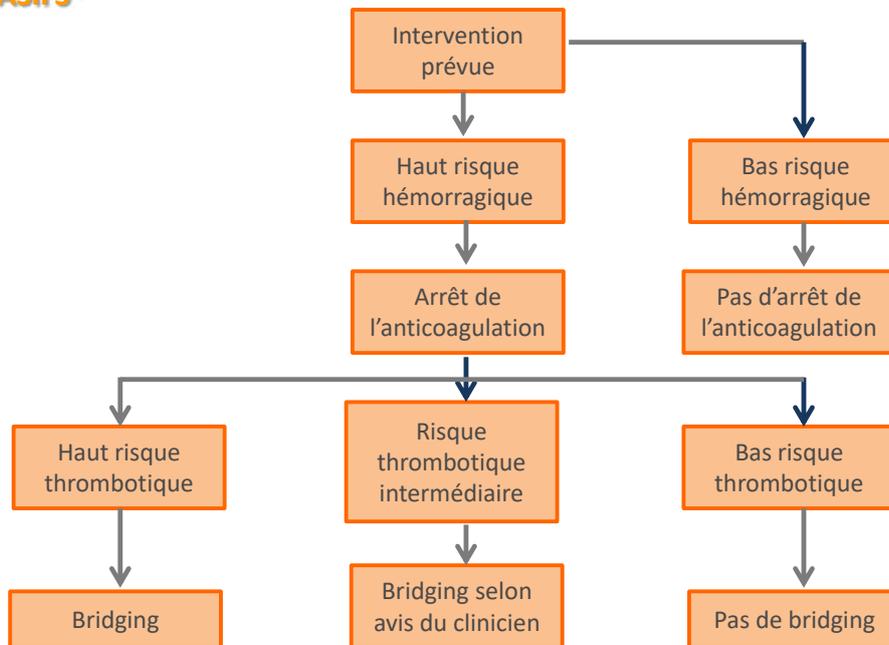
AIT: accident ischémique transitoire; FA: fibrillation auriculaire; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; TVP: thrombose veineuse profonde

RISQUES DE SAIGNEMENT SELON LE TYPE DE CHIRURGIE

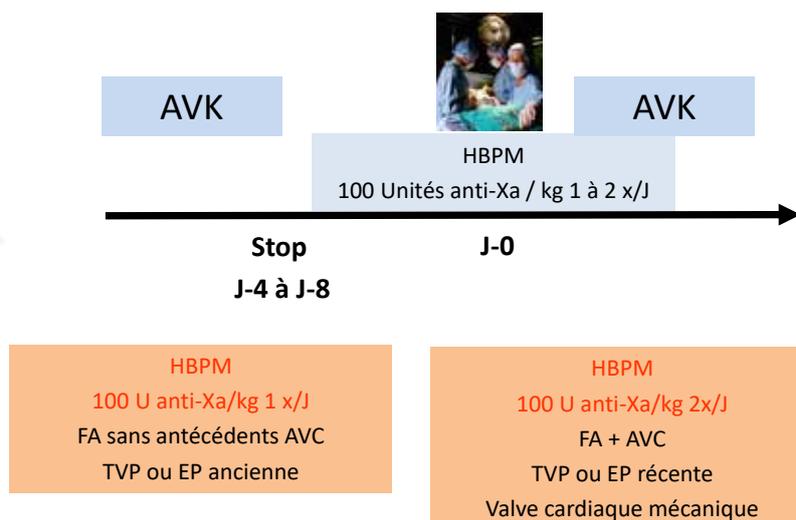
Chirurgie à bas risque de saignement	Chirurgie à haut risque de saignement
<ul style="list-style-type: none"> • Intervention dentaire • Chirurgie de la cataracte • Exérèse de lésions cutanées • Endoscopie digestive diagnostique • Ponction / biopsie de moelle osseuse • Ponction articulaire, sauf articulation coxo-fémorale, épaule et sacro-iliaques • Biopsie des glandes salivaires accessoires 	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie cardiovasculaire • Chirurgie et biopsies d'organes fortement vascularisés (foie, rate, reins) • Chirurgie urologique (résection endoscopique prostate, REP, REV, néphrectomie, biopsie rénale) • Exérèse de polypes à base large (>1-2 cm), résection d'intestin grêle • Chirurgie étendue (arthroplastie, chirurgie plastique reconstructive étendue, chirurgie oncologique) • Neurochirurgie (dû à la localisation du saignement)

REP: résection arthroscopique de la prostate; REV: résection endoscopique vésicale.

STRATÉGIE DÉCISIONNELLE DE LA GESTION DES AVKS LORS DE GESTES INVASIFS



Modalités de relais des AVKs par une HBPM



MODALITÉS DE RELAIS PAR HBPM LORS DE L'INTERRUPTION D'UN TRAITEMENT PAR AVK

	Risque thrombotique ÉLEVÉ	Risque thrombotique MODÉRÉ ou FAIBLE
Dernière prise de l'AVK	<ul style="list-style-type: none"> Marcoumar® : Jour - 8 Marevan® : Jour - 6 Sintrom® : Jour - 4 	
Start HBPM à jour - 3		
Dose d'HBPM	Dose thérapeutique 100 U anti-Xa/kg 2x/J	Dose intermédiaire ou semi-thérapeutique 100 U anti-Xa/kg 1x/J
Dernière dose pré-opératoire d'HBPM Jour - 1 le matin		
Jour 0		
JOUR DE L'INTERVENTION OU DE L'EXAMEN INVASIF		
L'HBPM peut être reprise 6-8 h après l'intervention En cas de problèmes d'hémostase, la reprise d'HBPM est différée ou adaptée !		
<ul style="list-style-type: none"> Reprendre l'AVK 12-24 h après l'intervention HBPM jusqu'à INR >2 		
Réduire la dose de moitié en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine <30 ml/min)		

GESTION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS LORS DE GESTES INVASIFS

		Risque hémorragique élevé ou acte chirurgical important	Risque hémorragique modéré ou normal	
	Fonction Rénale	Dernière prise	Dernière prise	Bridging par HBPM
Dabigatran (2x/J) (anti-IIa)	Clairance de la créatinine > 80 ml/min	2 jours avant	24 heures avant	Pas indiqué
	Clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min	2-3 jours avant	1 à 2 jours avant	Pas indiqué
	Clairance de la créatinine > 30 et < 50 ml/min	4 jours avant	2-3 jours avant (au moins 48 heures)	Pas indiqué
Rivaroxaban (1x/J) Apixaban (2x/J) Edoxavan (1x/J) (anti-Xa)		2 jours avant	Dernière prise la veille au matin (Washout 24 heures)	Pas indiqué
L'anticoagulant sera repris idéalement à J+1 ou du moins 6 heures post-geste. Si risque hémorragique important en post-geste, bridging post-procédure par HBPM à dose semi-thérapeutique (100 unités anti-Xa/kg 1x/J à partir de J1 ou 6 heures post geste J0) durant quelques jours avant reprise de l'AOD.				



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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

SOUSSION DES ARTICLES

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

Elle attestera que tous les auteurs ont validé et approuvé la version soumise de l'article.

PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

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

ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

- Coordonnées des auteurs

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

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

- Cas cliniques

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

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

LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

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

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

DROITS D'AUTEUR

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

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

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

PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

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

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

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis via le site internet
<https://www.louvainmedical.be/fr/soumettre-un-article>

Contact
Isabelle Istasse
Responsable éditorial
isabelle.istasse@uclouvain.be

NEW

	Ex.Fac. Prices 01.09.2021
Doptelet® 20mg x 10	€ 659,6
Doptelet® 20mg x 15	€ 989,4
Doptelet® 20mg x 30	€ 1978,8

Change the rules

Game on for efficacy in ITP. Game over for food-type restrictions.

Still playing by the old rules? Call time out on compromise and discover a game-changing approach with Doptelet.

Doptelet is the only oral treatment taken with any food that can help your patients reach the $\geq 50 \times 10^9/L$ target within 8 days.*1,2

With a tolerability profile comparable to placebo,† and no liver function monitoring required,‡ Doptelet lets you focus on what matters.1,2



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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Doptelet 20 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé pelliculé contient de l'avatrombopag malinate équivalent à 20 mg d'avatrombopag. *Exipient à effet notoire :* Un comprimé pelliculé contient 120,8 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé rond biconvexe jaune pâle de 7,6 mm portant l'inscription « AVA » gravée d'un côté et « 20 » de l'autre côté. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Doptelet est indiqué dans le traitement de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée. Doptelet est indiqué dans le traitement de la thrombopénie immunitaire (TPI) primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (corticostéroïdes et immunoglobulines, par exemple). **POSSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Possologie :** Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémothèses. Doptelet doit être pris à heure fixe (le matin ou le soir, par exemple), pendant un repas, y compris lorsque la dose est prise moins d'une fois par jour. **Maladie hépatique chronique :** Il convient de procéder à une numération plaquettaire avant l'administration de Doptelet ainsi que le jour de la procédure afin d'assurer une augmentation adéquate des plaquettes et d'exclure une augmentation anormalement élevée et inattendue des plaquettes dans les populations de patients spécifiées aux rubriques 4.4 et 4.5 du RCP. La dose journalière recommandée d'avatrombopag dépend de la numération plaquettaire au moment (durée du traitement= 5 jours). Numération plaquettaire ($\times 10^9/L$): si $< 40 > 60$ mg (trois comprimés de 20 mg); si $\geq 40 < 50 > 40$ mg (deux comprimés de 20 mg). L'administration du médicament doit débuter 10 à 13 jours avant la procédure programmée. Le patient subira la procédure 5 à 8 jours après la dernière dose d'avatrombopag. **Durée du traitement :** En raison du manque d'informations disponibles, il n'est pas recommandé de prendre de l'avatrombopag pendant plus de 5 jours. **Oubli de doses :** Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Une double dose ne doit jamais être prise afin de compenser une dose manquée. La dose suivante sera prise le lendemain à l'heure habituelle. **Thrombopénie immunitaire chronique :** Il convient d'utiliser la plus faible dose de Doptelet permettant d'obtenir et de maintenir une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ qui est nécessaire pour réduire le risque d'hémorragie. Ne pas utiliser l'avatrombopag pour normaliser la numération plaquettaire. Dans les études cliniques, les numérations plaquettaires ont généralement augmenté dans la semaine qui a suivi l'instauration de l'avatrombopag et ont diminué 1 à 2 semaines après son arrêt. **Schéma posologique initial :** La dose initiale recommandée de Doptelet est de 20 mg (1 comprimé) une fois par jour, pendant un repas. **Surveillance et adaptation posologique :** Après l'instauration du traitement, il convient de mesurer la numération plaquettaire au moins une fois par semaine jusqu'à l'obtention d'un taux stable $\geq 50 \times 10^9/L$ et $150 \times 10^9/L$. Une surveillance de la numération plaquettaire doit être réalisée deux fois par semaine durant les premières semaines du traitement chez les patients qui reçoivent de l'avatrombopag uniquement une ou deux fois par semaine. Une surveillance deux fois par semaine doit également être réalisée après les adaptations de la posologie effectuées au cours du traitement. En raison du risque potentiel d'élévation de la numération plaquettaire au-delà de $400 \times 10^9/L$ durant les premières semaines du traitement, les signes et symptômes de thrombocytose doivent être étroitement surveillés chez les patients. Dès lors que la numération plaquettaire est stable, elle devra être contrôlée au moins une fois par mois. Après l'arrêt de l'avatrombopag, la numération plaquettaire devra être mesurée une fois par semaine pendant au moins 4 semaines. Les adaptations posologiques (voir ci-dessous) reposent sur la réponse de la numération plaquettaire. Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg (2 comprimés). Adaptations posologiques de l'avatrombopag ou mesures à prendre pour les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique en fonction de numération plaquettaire: Numération plaquettaire ($\times 10^9/L$): si < 50 après 2 semaines de traitement par l'avatrombopag: 1. Augmenter d'un palier de dose comme indiqué selon les paliers de doses décrits ci-dessous. 2. Attendre 2 semaines pour évaluer les effets de ce schéma posologique avant toute adaptation posologique supplémentaire. $> 50 < 150$: 1. Diminuer d'un palier de dose comme indiqué selon les paliers de doses décrits ci-dessous. 2. Attendre 2 semaines pour évaluer les effets de ce schéma posologique avant toute adaptation posologique supplémentaire. > 250 : 1. Arrêter l'avatrombopag. 2. Augmenter la surveillance des plaquettes à deux fois par semaine. 3. Lorsque la numération plaquettaire est inférieure à $100 \times 10^9/L$, diminuer d'un palier de dose comme indiqué dans le tableau suivant et réinstaurer le traitement. < 50 après 4 semaines d'avatrombopag à 40 mg une fois par jour: 1. Arrêter l'avatrombopag. > 250 après 2 semaines d'avatrombopag à 20 mg une fois par semaine: 1. Arrêter l'avatrombopag. Paliers de dose de l'avatrombopag pour l'adaptation de la posologie chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire primaire chronique (dose-base): Palier de dose 6 (40 mg une fois par jour), palier de dose 5 (40 mg trois fois par semaine ET 20 mg les quatre autres jours de la semaine), palier de dose 4 (20 mg une fois par jour), palier de dose 3 (20 mg trois fois par semaine), palier de dose 2 (20 mg deux fois par semaine OU 40 mg une fois par semaine), palier de dose 1 (20 mg une fois par semaine). Schéma posologique initial pour tous les patients homo ou hétérozygotes ou prenant des doubles inducteurs modérés ou puissants, ou des doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul. Les patients prenant l'avatrombopag moins d'une fois par jour doivent prendre le médicament de manière identique d'une semaine sur l'autre: Palier de dose 3. Trois jours non consécutifs de la semaine; par exemple, lundi, mercredi et vendredi; Palier de dose 2: Deux jours non consécutifs de la semaine; par exemple, lundi et vendredi; Palier de dose 1: Le même jour chaque semaine; par exemple, le lundi. En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent prendre la dose d'avatrombopag qu'ils ont oubliée dès qu'ils s'en rendent compte. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée et doivent prendre la dose suivante conformément à leur schéma posologique en cours. L'avatrombopag peut être administré en plus d'autres médicaments contre la TPI. La numération plaquettaire doit être surveillée lorsque l'avatrombopag est associé à d'autres médicaments pour le traitement de la TPI primaire afin de s'assurer qu'elle reste dans l'intervalle recommandé et de déterminer si la dose de l'un ou l'autre des médicaments doit être réduite. **Arrêt du traitement :** Il convient d'arrêter l'avatrombopag si la numération plaquettaire n'augmente pas à $\geq 50 \times 10^9/L$ après 4 semaines de traitement à la dose maximale de 40 mg une fois par jour. Il convient d'arrêter Doptelet si la numération plaquettaire est supérieure à $250 \times 10^9/L$ après 2 semaines de traitement à 20 mg une fois par semaine. **Possologie recommandée en cas de prise concomitante de doubles inducteurs ou inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul, chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique.** Les doses initiales recommandées d'avatrombopag chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique prenant des médicaments concomitants sont présentées comme suit. Médicaments concomitants: 1. Doubles inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul (fluozonacé, par exemple) \rightarrow Dose initiale recommandée: 20 mg (1 comprimé) trois fois par semaine. 2. Doubles inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul (rifampicine, ezalutamide, par exemple) \rightarrow Dose initiale recommandée: 40 mg (2 comprimés) une fois par jour. **Populations particulières: Patients âgés :** Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance rénale :** L'avatrombopag n'étant pas excrété par voie rénale, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée. L'avatrombopag n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) à modérée (classe B de Child Pugh). Les informations disponibles étant limitées, la sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh, score MELD > 24) n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4 du RCP). Aucune adaptation posologique n'est à prévoir chez ces patients. Le traitement par avatrombopag sera instauré chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques anticipés (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). **Comorbidités :** Les informations disponibles étant limitées voire inexistantes, la sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag n'ont pas été établies chez les patients adultes atteints de TPI chronique et d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C (VHC), ni chez les patients atteints d'une autre maladie connue de type lupus érythémateux disséminé, hépatite aigüe, hépatite chronique active, cirrhose, syndrome lymphoprolifératif, syndromes myélodysplasiques, leucémie, myélocytose (MMD), affection maligne concomitante et maladie cardiovasculaire significative (par exemple, insuffisance cardiaque congestive de grade III/IV, fibrillation auriculaire, ou après un pontage coronarien ou une pose de stent). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Polymorphismes du CYP2C9 associés à une perte de fonction :** L'exposition à l'avatrombopag peut être accrue chez les patients présentant des polymorphismes CYP2C9*2 et CYP2C9*3 associés à une perte de fonction. Les sujets sains (n = 2) porteurs homozygotes de ces mutations (métaboliseurs lents) ont présenté une exposition 2 fois plus élevée que les sujets porteurs du CYP2C9 de type sauvage. **Mode d'administration :** Doptelet est destiné à une administration par voie orale et les comprimés doivent être pris pendant le repas (voir rubrique 5.2 du RCP). **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité Maladie hépatique chronique :** La sécurité de l'avatrombopag a été évaluée dans deux essais randomisés menés en double aveugle et contrôlés par placebo, ADAPT1 et ADAPT2, dans lesquels 430 patients souffrant d'une maladie hépatique chronique et d'une thrombopénie ont reçu de l'avatrombopag (n = 274) ou un placebo (n = 156); les essais impliquaient une évaluation postdose de la sécurité. **Thrombopénie immunitaire chronique :** La sécurité de l'avatrombopag a été évaluée dans trois essais contrôlés et un essai non contrôlé ayant inclus 161 patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique. Les données de sécurité combinées issues de ces quatre essais portés sur 128 patients qui ont été exposés à l'avatrombopag pendant une durée médiane de 29 semaines. **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables sont classés selon la catégorie de fréquence et la classe de systèmes d'organes MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1). Les catégories de fréquences sont définies à l'aide de la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100 < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000 < 1/100$), rare ($\geq 1/10000 < 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Population d'étude présentant une maladie hépatique chronique :** **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Anémie (peu fréquent). **Affections du système immunitaire :** Hypersensibilité (fréquence indéterminée). **Affections vasculaires :** Thrombose de la veine porte (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Douleurs osseuses (peu fréquent), myalgie (peu fréquent). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fatigue (fréquent), fièvre (peu fréquent). **Population d'étude présentant une thrombopénie immunitaire chronique :** **Affections et infections :** Fonctionnel (peu fréquent), thrombocytose (peu fréquent), infection des voies respiratoires supérieures (peu fréquent). **Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes) :** Myélocytose (peu fréquent). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Thrombopénie (fréquent), anémie (fréquent), splénomégalie (fréquent), leucocytose (peu fréquent). **Affections du système immunitaire :** Hypersensibilité (fréquence indéterminée). **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hyperlipidémie (fréquent), appétit diminué (fréquent), déshydratation (peu fréquent), hypertriglycéridémie (peu fréquent), appétit augmenté (peu fréquent), déficience en fer (peu fréquent). **Affections psychiatriques :** Sauts d'humeur (peu fréquent). **Affections du système nerveux :** Céphalées (très fréquent), sensations vertigineuses (fréquent), gêne de la tête (fréquent), migraine (fréquent), paresthésies (fréquent), accident cérébrovasculaire (peu fréquent), trouble cognitif (peu fréquent), dysgueusie (peu fréquent), hypoesthésie (peu fréquent), trouble sensoriel (peu fréquent), accident ischémique transitoire (peu fréquent). **Affections oculaires :** Sensation anormale dans l'œil (peu fréquent), irritation oculaire (peu fréquent), prurit oculaire (peu fréquent), gonflement oculaire (peu fréquent), augmentation de la sécrétion lacrymale (peu fréquent), gêne oculaire (peu fréquent), photophobie (peu fréquent), occlusion de l'artère rétinienne (peu fréquent), vision trouble (peu fréquent), défauts visuels (peu fréquent). **Affections de l'oreille et du larynx :** Douleur auriculaire (peu fréquent), hyperacousie (peu fréquent). **Affections cardiaques :** Infarctus du myocarde (peu fréquent). **Affections vasculaires :** Hypertension (fréquent), thrombose veineuse profonde (peu fréquent), thrombose de la veine jugulaire (peu fréquent), vasoconstriction (peu fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Epistaxis (fréquent), dyspnée (fréquent), hémoptysie (peu fréquent), congestion nasale (peu fréquent), embolie pulmonaire (peu fréquent). **Affections gastro-intestinales :** Nausées (fréquent), diarrhée (fréquent), vomissement (fréquent), douleur abdominale haute (fréquent), flatulences (fréquent), gêne abdominale (peu fréquent), distension abdominale (peu fréquent), douleur abdominale basse (peu fréquent), varices anorectales (peu fréquent), constipation (peu fréquent), reflux gastro-œsophagien (peu fréquent), glossodynie (peu fréquent), hémorroïdes (peu fréquent), parésie orale (peu fréquent), langue gonflée (peu fréquent), trouble de la langue (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires :** Thrombose de la veine porte (peu fréquent). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rash (fréquent), acné (fréquent), pétéchies (fréquent), prurit (fréquent), alopecie (peu fréquent), sécheresse cutanée (peu fréquent), ecchymose (peu fréquent), hypertrichose (peu fréquent), trouble pigmentaire (peu fréquent), rash prurigineux (peu fréquent), hémorragie cutanée (peu fréquent), irritation cutanée (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Arthralgie (fréquent), dorsalgie (fréquent), extrémités douloureuses (fréquent), myalgie (fréquent), douleur musculo-squelettique (fréquent), arthropathie (peu fréquent), gêne dans un membre (peu fréquent), contractures musculaires (peu fréquent), faiblesse musculaire (peu fréquent), douleur musculo-squelettique du thorax (peu fréquent). **Affections du rein et des voies urinaires :** Hématurie (peu fréquent). **Affections des organes de reproduction et du sein :** Ménorragie (peu fréquent), douleur du mamelon (peu fréquent). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fatigue (très fréquent), asthénie (fréquent), gêne thoracique (peu fréquent), faim (peu fréquent), gonflement périphérique (peu fréquent). **Investigations :** Glucose sanguin augmenté (fréquent), numération plaquettaire augmentée (fréquent), glucose sanguin diminué (fréquent), triglycérides sanguins augmentés (fréquent), lactate déshydrogénase sanguine augmentée (fréquent), numération plaquettaire diminuée (fréquent), alanine aminotransférase augmentée (fréquent), gamma-gt aminotransférase augmentée (fréquent), aspartate aminotransférase augmentée (peu fréquent), pression artérielle augmentée (peu fréquent), fréquence cardiaque irrégulière (peu fréquent), enzyme hépatique augmentée (peu fréquent). **Description de certains effets indésirables :** Événements thromboemboliques: Dans les essais cliniques ADAPT1 et ADAPT2 menés chez des patients souffrant d'une thrombopénie et d'une maladie hépatique chronique, un événement de thrombose de la veine porte lié au traitement a été observé chez un patient (n = 1/430), ce cas a été rapporté 14 jours après la fin du traitement par Doptelet. Cet effet indésirable a été évalué comme non grave. Dans les quatre essais cliniques combinés qui ont été menés chez des patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique, des événements thromboemboliques ont été observés chez 7 % (9/128) des patients. Le seul événement thromboembolique qui a été observé chez plus d'un patient a été l'accident cérébrovasculaire, qui est survenu chez 1,6 % (2/128) des patients. **Thrombopénie après arrêt du traitement chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique :** Dans les 4 essais cliniques combinés qui ont été menés chez des patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique, des diminutions transitoires de la numération plaquettaire à des niveaux inférieurs à ceux mesurés à l'inclusion ont été observés après l'arrêt du traitement chez 8,6 % (11/128) des patients traités par l'avatrombopag. **Réactions d'hypersensibilité :** Réactions d'hypersensibilité incluant prurit, rash, gonflement du visage et gonflement de la langue. **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, Avenue Galilée 5/3, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.notifierunefindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibus, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX - Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Billbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél: (+352) 2476 5592 - E-mail: pharmacovigilance@ms.eat.lu - Link pour le formulaire: <https://gichet.public.lu/fr/entrees/secteur/sante/mecanismes/information/effets-indesirables-medicaments.html>. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm Suède. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/11919/373001, EU/11919/373002, EU/11919/373003. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION :** 20 juin 2019. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 31/03/2021. **REF. NUMBER :** NP-16354

*65.6% of patients achieved the platelet target by day 8. †Primary endpoint was cumulative number of weeks of platelet response. Doptelet patients achieved a median of 12.4 weeks at or above the platelet target ($\geq 50 \times 10^9/L$) without rescue therapy. ‡Exposure adjusted TEAEs: 4.3% per patient-week vs 6.6% with placebo. §Doptelet is the only oral TPO-RA that has not been associated with significant hepatotoxicity in clinical trials. 2 AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event; TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist. References: 1. Doptelet EMA Summary of Product Characteristics. Available at: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet Last accessed: June 2021. 2. Jurczak W et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2018; 183(3):479-490. Doptelet is a trademark of AkRx, Inc. © 2021 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) - All rights reserved.



PP11635-julillet 2021

SILDENAFIL AB

25 mg, 50 mg et 100 mg comprimés pelliculés

TADALAFIL AB

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

SILDENAFIL APOTEX

100 mg comprimés à croquer

TADALAFIL APOTEX

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés

DUTASTERIDE AB

0,5 mg capsules molles

DUTASTERIDE/TAMSULOSINE HCL AB

0,5 mg / 0,4 mg gélules

SILODOSIN AB

4 mg et 8 mg gélules

RANOMAX

400 microgrammes gélules à libération prolongée

SOLIFENACINE AB

5 mg et 10 mg comprimés pelliculés