

JANVIER 2023

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



**Louvain
médical**

Le facteur plaquettaire 4 revisité

Opioides et effets endocriniens

Vaccins à ARN

Entéropathogènes : détection par PCR

Pseudo-anévrisme de l'artère pédieuse

La nouvelle génération de **NovoPen®**

Vos stylos à insuline connectés.
Où que vous soyez.



+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

Découvrez tous les avantages
des nouveaux stylos



BE22NP600006 - JAN 2022

NovoPen® 6))
NovoPen Echo® Plus))

NovoPen® 6 et NovoPen Echo® Plus peuvent être utilisés avec toutes les insulines en Penfill® de Novo Nordisk.

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. MALOTEUX,
A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

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. MALOTEUX
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 maccs : 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

JANVIER 2023

ÉDITORIAL

Que savoir à propos du Louvain Médical pour 2023 ?

Cédric Hermans 1

HÉMATOLOGIE

Le facteur plaquettaire 4 (FP4) : rôles et implications physiopathologiques

Hélène Georgery, Cédric Hermans 2

ENDOCRINOLOGIE

Effets secondaires endocriniens des opioïdes

Anne Dysseleer, Dominique Maïter 10

MALADIES RARES - RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE (DÉCEMBRE 2022)

La prise en charge multidisciplinaire des enfants porteurs de trisomie 21

Jelena Hubrechts 18

Télomères trop courts, trop vite

Anabelle Decottignies 22

L'inhibition de l'inflammasome par MCC950 réduit la pyroptose et améliore
le phénotype de la dystrophie musculaire de Duchenne

Nicolas Dubuisson 23

Atteintes pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde - analyse interim de
l'étude FINDRA

Antoine Froidure 25

Le 1-minute sit-to-stand test, un moyen rapide et efficace pour déterminer
la force musculaire des patients atteints de la mucoviscidose

Sophie Gohy 26

Dépistage systématique des conductrices de l'hémophilie : modalités,
résultats et défis

Evelien Krumb 27

SOMMAIRE

JANVIER 2023

LIVRES

- Les vaccins à ARN, une victoire de l'intelligence collective**
Michel Goldman 29

MICROBIOLOGIE

- Utilisation d'un appareil de PCR en temps réel (BD MAX™) pour la détection des entéropathogènes dans un laboratoire de microbiologie**
Ekaterina Melnik, Denis Daspremont, Tatiana Roy, Valérie Verbelen,
Gatien Roussel 32

CAS CLINIQUE

- Cas d'un pseudo-anévrisme de l'artère pédieuse**
Une complication rare d'une entorse de cheville
Yaseen Golamhossein, Pierre Milet 39

IMAGE

- Diagnostic par l'image : une bien drôle de piqûre**
Maud Robert, Aurore Girard 43

ERRATUM

- Reconnaître, comprendre et traiter l'angioedème en salle d'urgence**
Cédric Hermans, Emilie Delloye, Françoise Pirson 46

Le facteur plaquettaire 4 (FP4) : rôles et implications physiopathologiques

Hélène Georgery, Cédric Hermans

Louvain Med 2023; 142 (1) : 2-9

Le facteur plaquettaire 4 (FP4) est une molécule chargée positivement stockée dans les granules alpha des plaquettes sanguines. Elle est sécrétée lors de l'activation plaquettaire en cas de brèche endothéliale ou en présence de micro-organismes. Le FP4 se lie aux glycosaminoglycanes présents à la surface endothéliale et neutralise leurs propriétés anticoagulantes. Le FP4 peut également se lier à l'héparine, principalement non fractionnée, lors de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), à des constituants du cartilage ou d'autres polyanions chargés négativement (TIH dit spontané), dont certains constituants du vaccin à adénovirus contre le SARS-CoV-2 avec pour conséquence une thrombopénie post-vaccinale (TTIV). Ces molécules ont en commun de comporter des charges négatives induisant leur liaison au FP4 et un changement de conformation de ce dernier. Ce complexe est reconnu par les anticorps anti-FP4, activant les plaquettes et les cellules inflammatoires via le récepteur Fc, induisant un état pro-thrombotique et des thromboses veineuses, artérielles ou de la microcirculation. Le diagnostic de TIH repose sur la mise en évidence des anticorps anti-FP4-héparine par immunoassay en cas de suspicion clinique et de probabilité pré-test intermédiaire ou élevée, estimée par différents scores dont le score 4T est le plus couramment utilisé. Des tests fonctionnels peuvent également être réalisés. La prise en charge de la TIH consiste en l'arrêt de l'héparine et en l'instauration d'un traitement anticoagulant non-héparinique.

Effets secondaires endocriniens des opioïdes

Anne Dysseleer, Dominique Maiter

Louvain Med 2023; 142 (1) : 10-17

Les premières traces de l'utilisation de l'opium remontent à l'époque des Sumériens, environ quatre mille ans avant notre ère. Les Egyptiens l'utilisaient pour calmer les pleurs des enfants. Après une plongée dans la pharmacologie des dérivés de l'opium et des opioïdes, nous aborderons leurs effets secondaires endocriniens encore mal connus. L'usage des opioïdes en constante augmentation en pratique médicale et leur mésusage ont permis de découvrir toute une série d'effets secondaires sur les axes régulateurs des fonctions endocriniennes. Ces effets secondaires peuvent impacter fortement l'état de santé et la qualité de vie des patients qui en font un usage chronique. Il est donc très important d'y être attentif.

Nous allons revoir dans cet article les principaux symptômes à rechercher, les examens complémentaires à réaliser et la prise en charge à mettre en oeuvre chez ces patients.

Maladies rares - Réunion interdisciplinaire (décembre 2022)

Louvain Med 2023; 142 (1) : 18-28

Le 14 décembre dernier, l'Institut des Maladies Rares organisait une nouvelle réunion scientifique interdisciplinaire. Six des 11 thématiques abordées font l'objet d'une communication dans cette édition du Louvain Médical.

Il s'agit des télomères, des atteintes pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde, de l'impact de l'inhibition de l'inflammasome sur le phénotype de la dystrophie musculaire de Duchenne et de l'évaluation de la force musculaire des patients atteints de la mucoviscidose. Citons également la prise en charge multidisciplinaire des enfants porteurs de trisomie 21 et finalement le dépistage systématique des conductrices de l'hémophilie.

Ces communications et celles dont nous ne publions pas le résumé ont suscité un très grand intérêt. Elles témoignent de la très grande diversité des maladies rares prises en charge par l'institut et ses partenaires. Elles sont aussi le reflet du dynamisme des équipes de recherche et de l'originalité des multiples projets en cours.

Utilisation d'un appareil de PCR en temps réel (BD MAX™) pour la détection des entéropathogènes dans un laboratoire de microbiologie

Ekaterina Melnik, Denis Daspremont, Tatiana Roy, Valérie Verbelen, Gatién Roussel

Louvain Med 2023; 142 (1) : 32-38

Devant l'essor de la biologie moléculaire, une nouvelle approche diagnostique des infections gastro-intestinales, l'approche syndromique, a vu le jour et de nombreux panels de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) multiplex ont été développés. Ce contexte nous a conduits à évaluer le système de biologie moléculaire BD MAX™ (BD Diagnostics, USA) ainsi que l'intégration d'un tel automate dans une routine de laboratoire périphérique. Les résultats obtenus avec ce système ont été comparés aux méthodes conventionnelles utilisées dans notre laboratoire de microbiologie. Nous avons évalué non seulement ses performances mais également les avantages de l'approche syndromique par biologie moléculaire en termes pratiques : diminution du nombre d'équivalents temps plein (ETP) technologique nécessaire par jour pour effectuer les analyses microbiologiques sur les selles, amélioration du temps de rendu des résultats, gestion des stocks facilitée et traçabilité complète pour chaque échantillon clinique des lots de réactifs, leur date de péremption ainsi que l'utilisateur de l'appareil, facilité d'utilisation de l'appareil BD MAX™ nécessitant peu de formation et connexion bidirectionnelle avec le *Laboratory Information System* (LIS) permettant un encodage plus fiable des résultats. Devant le faible rendement et le volume de temps important consacré au poste du diagnostic gastro-intestinal, les panels moléculaires ont déjà remplacé les méthodes conventionnelles dans certains laboratoires. Les performances analytiques de certains de ces panels sont tout-à-fait satisfaisantes et leur prix devient de plus en plus abordable. Chaque laboratoire de microbiologie peut donc envisager l'intégration d'un panel PCR multiplex dans son travail de routine.

Cas d'un pseudo-anévrisme de l'artère pédieuse

Une complication rare d'une entorse de cheville

Yaseen Golamhossein, Pierre Milet

Louvain Med 2023; 142 (1) : 39-42

Les entorses de cheville représentent un motif de consultation fréquent en médecine générale ou en médecine d'urgence. Les complications les plus fréquentes sont les lésions ligamentaires, les arrachements osseux et les hémarthroses. Il existe également une complication rare, souvent méconnue, qui est le pseudo anévrisme de l'artère pédieuse. Nous présentons le cas d'un homme de 32 ans traité pour une entorse à la cheville depuis 3 semaines. Il a reçu un traitement conservateur, car aucune fracture n'a été montrée sur la radiographie. Deux semaines après, il se présente avec une masse pulsatile, en avant du ligament talo-fibulaire antérieur, associée à une petite plaie.

Que savoir à propos du Louvain Médical pour 2023 ?



En ce début d'année dans un monde confronté à de multiples crises, le Louvain Médical n'échappe pas à de nombreux défis. L'importante inflation et l'augmentation des coûts inhérents à la production, l'impression et la diffusion ne sont pas sans conséquences sur la santé financière de la revue.

Une grande vigilance sera plus que jamais nécessaire cette année pour rationaliser davantage encore les dépenses et garantir des recettes suffisantes. À ce propos, nous comptons sur la fidélité de nos abonnés. Leur soutien via l'abonnement est indispensable à la pérennité financière de notre revue.

En termes de contenu, la priorité sera cette année encore donnée aux articles synthétiques, abordant des problématiques médicales et chirurgicales fréquentes et offrant des recommandations pratiques pouvant être valorisées au quotidien par nos lecteurs.

Une attention particulière sera aussi donnée aux articles débattant des enjeux liés à l'évolution de la médecine ou à des sujets sociétaux ou éthiques. Les cas

cliniques ne seront pas délaissés, du moins s'ils revêtent un intérêt réel pour la communauté, sans uniquement satisfaire leurs auteurs d'avoir élucidé un cas exceptionnel.

Les éditions spéciales consacrées aux innovations ou à des réunions scientifiques bien établies devraient continuer à étoffer cette année 2023. Plus que par le passé, une attention particulière sera accordée aux illustrations de qualité et au contenu visuel de la revue.

Les deux années écoulées ont démontré le succès des activités à distance tels que les webinaires. Notre intention est de poursuivre et de dynamiser ce type d'initiatives didactiques, très appréciées et devenues populaires. Leur concrétisation et leur nombre dépendront toutefois de l'implication et de la générosité des experts et de l'apport de soutiens financiers.

Le site internet de la revue connaît un énorme succès, certainement pour les articles accessibles en ligne dans leur intégralité. Au-delà des professionnels de santé, ce sont de plus en plus de non-professionnels de santé qui consultent nos articles. Pour de multiples disciplines et pathologies, ils sont une formidable source d'information médicale, accessible, rédigée en français et validée par des experts dont de nombreux patients sont avides. Ces articles représentent également pour leurs auteurs un outil de visibilité d'excellence et pour leur service un gage d'attractivité.

Alors que la plupart des revues scientifiques ont renoncé à l'impression, il n'en est pas encore ainsi pour le Louvain Médical. L'abandon de la version papier nous semble prématuré mais devra probablement devenir une réalité dans l'avenir.

Quant au supplément de l'AMA contacts, toute l'équipe éditoriale se mobilise pour garantir et perpétuer un contenu riche et très apprécié.

Pour ce qui est de la newsletter, elle représente désormais un partenaire indispensable de notre revue qu'elle fait connaître aux 8000 inscrits, manifestement heureux de cette nouvelle source d'information.

Comme éditeur, je ne peux qu'espérer compter, cette année encore, sur le dynamisme et la créativité des auteurs soucieux de partager leur expertise et expérience de qualité, sur la réactivité des experts pour leur évaluation critique et bénéfique des soumissions, sur les lecteurs dont nous devons mériter la fidélité et la confiance.

Il s'agit aussi de multiplier les collaborations avec nos partenaires pharmaceutiques dans un souci commun de diffusion et de partage d'informations thérapeutiques scientifiquement rigoureuses et validées.

Avec le ferme espoir que les 11 mois à venir nous permettront de concrétiser ces multiples projets et satisfaire les attentes de nos lecteurs et abonnés, je vous souhaite, au nom de toute l'équipe du Louvain Médical, une très Bonne Année 2023.

Professeur Cédric Hermans
Rédacteur en Chef



Xarelto[®]

rivaroxaban

Le facteur plaquettaire 4 (FP4) : rôles et implications physiopathologiques

Hélène Georgery¹, Cédric Hermans²

Platelet factor 4 (PF4): roles and pathophysiological implications

Platelet factor 4 (PF4) is a positively charged molecule stored in the alpha granules of blood platelets and secreted during platelet activation, endothelial breach, or in the presence of microorganisms. PF4 binds to glycosaminoglycans on the endothelial surface and neutralizes their anticoagulant properties. Moreover, PF4 can combine with heparin, mainly unfractionated, in heparin-induced thrombocytopenia (HIT), with cartilage components or other negatively charged polyanions (so-called spontaneous HIT), and with some constituents of the SARS-CoV-2 adenovirus vaccine, resulting in post-vaccination thrombocytopenia. The common feature of these molecules is their negative charges which induce their binding to PF4 and a conformational change of the latter. This complex is recognized by anti-PF4 antibodies, which activate platelets and inflammatory cells via the Fc receptor, induce a pro-thrombotic state, and venous, arterial, or microcirculation thrombosis. The diagnosis of HIT is based on the detection of anti-PF4-heparin antibodies by immunoassay in cases of clinical suspicion and intermediate or high pre-test probability, estimated by different scores, the 4T score being the most common. Functional tests may also be performed. HIT management consists in stopping heparin and starting non-heparin anticoagulant therapy.

KEY WORDS

Platelet factor 4 (PF4), thrombocytopenia, polyanion, COVID-19, heparin

What is already known about the topic?

Platelet factor 4 (PF4) is stored in platelets and has a pro-coagulant role. Exposure to heparin can induce thrombocytopenia and a pro-thrombotic state (HIT). PF4 may also be responsible for platelet activation in the absence of heparin.

Le facteur plaquettaire 4 (FP4) est une molécule chargée positivement stockée dans les granules alpha des plaquettes sanguines. Elle est sécrétée lors de l'activation plaquettaire en cas de brèche endothéliale ou en présence de micro-organismes. Le FP4 se lie aux glycosaminoglycans présents à la surface endothéliale et neutralise leurs propriétés anticoagulantes. Le FP4 peut également se lier à l'héparine, principalement non fractionnée, lors de la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), à des constituants du cartilage ou d'autres polyanions chargés négativement (TIH dit spontané), dont certains constituants du vaccin à adénovirus contre le SARS-CoV-2 avec pour conséquence une thrombopénie post-vaccinale (TTIV). Ces molécules ont en commun de comporter des charges négatives induisant leur liaison au FP4 et un changement de conformation de ce dernier. Ce complexe est reconnu par les anticorps anti-FP4, activant les plaquettes et les cellules inflammatoires via le récepteur Fc, induisant un état pro-thrombotique et des thromboses veineuses, artérielles ou de la microcirculation. Le diagnostic de TIH repose sur la mise en évidence des anticorps anti-FP4-héparine par immunoassay en cas de suspicion clinique et de probabilité pré-test intermédiaire ou élevée, estimée par différents scores dont le score 4T est le plus couramment utilisé. Des tests fonctionnels peuvent également être réalisés. La prise en charge de la TIH consiste en l'arrêt de l'héparine et en l'instauration d'un traitement anticoagulant non-héparinique.

Que savons-nous à ce propos ?

Le facteur plaquettaire 4 (FP4) est stocké dans les plaquettes et possède un rôle pro-coagulant. L'exposition à l'héparine peut induire une thrombopénie et un état pro-thrombotique (TIH).

Le FP4 peut également être responsable d'une activation plaquettaire en l'absence d'héparine.

Que nous apporte cet article ?

Cet article décrit les fonctions du FP4 et ses implications dans la thrombopénie induite par l'héparine (TIH), dans la thrombopénie induite par le vaccin à adénovirus contre le SARS-CoV-2 (TTIV) et dans d'autres situations regroupées sous le terme de TIH auto-immune.

What does this article teach us?

This article describes the functions of PF4 and its implications in heparin-induced thrombocytopenia (HIT), in SARS-CoV-2 adenovirus vaccine-induced thrombocytopenia (VIT), and in other situations gathered under the term autoimmune HIT.

QU'EST-CE QUE LE FACTEUR PLAQUETTAIRE 4 (FP4) ET À QUOI SERT-IL ?

Le facteur plaquettaire 4 (FP4) est une protéine de 70 acides aminés (7,84 kDa) stockée à l'intérieur des granules alpha des plaquettes (1). Ces granules contiennent également d'autres facteurs pro-coagulants comme le facteur von Willebrand et le fibrinogène. Leur contenu est libéré en cas d'activation plaquettaire. Le déficit congénital en granule alfa est responsable d'une maladie hémorragique rare, appelée syndrome des plaquettes grises.

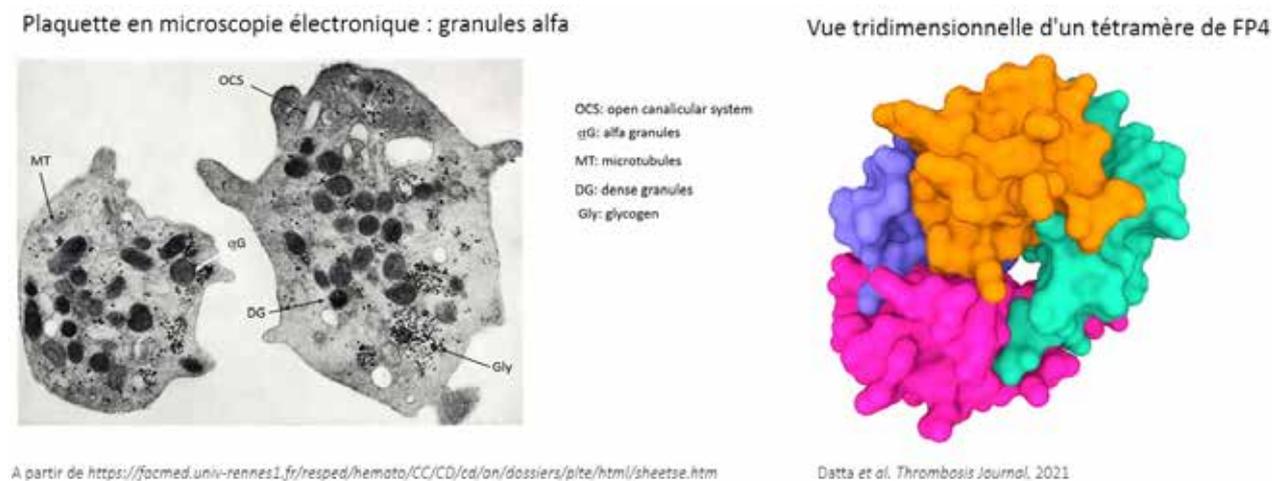
Le FP4 est chargé positivement grâce à la présence de groupements lysine et adopte une conformation tétramérique en présence de charges négatives (2).

La surface des cellules endothéliales est naturellement recouverte de glycosaminoglycanes, chargés négativement et dotés de propriétés anticoagulantes. Ces charges négatives sont neutralisées par le FP4 libéré lors

de l'activation plaquettaire en cas de brèche endothéliale, mais également en présence de micro-organismes. Les bactéries sont, comme les glycosaminoglycanes, chargées négativement par la présence d'acides téichoïques (Gram +) ou de lipopolysaccharides (Gram -) à leur surface (2).

Ceci souligne le rôle anti-infectieux des plaquettes sanguines, méconnu mais bien démontré. Le FP4 participe en effet au recrutement des polymorphonucléaires neutrophiles et à l'exocytose de la myéloperoxydase et du lysozyme. Il stimule les cellules présentatrices d'antigènes, induit la prolifération des lymphocytes T et la cytotoxicité des lymphocytes NK. Il participe à la destruction du plasmodium falciparum intra-érythrocytaire via le récepteur de l'antigène Duffy, inhibe l'infection des lymphocytes CD4 par le virus HIV via la liaison des monomères de FP4 à la protéine gp120 et est également produit en réponse à la protéines S du SARS-CoV-2 (3).

FIGURE 1.



A gauche, une image en microscopie électronique de plaquettes sanguines avec les granules alfa (αG) contenant notamment le FP4, le facteur von Willebrand et le fibrinogène. A droite, une modélisation tridimensionnelle d'un tétramère de FP4.

LA THROMBOPÉNIE INDUITE PAR L'HÉPARINE (TIH)

DÉFINITION

On distingue la TIH de type 1 et de type 2. La TIH de type 1 est la conséquence de l'effet direct non immun de l'héparine sur l'activation plaquettaire, survenant dans les 2 jours après l'exposition à l'héparine et de résolution spontanée malgré la poursuite de celle-ci. Nous nous intéresserons dans cet article uniquement à la TIH de type 2, phénomène immun survenant dans 0,2

à 3% des cas, 5 à 21 jours après l'exposition à l'héparine (4), principalement sous forme non fractionnée (HNF), par opposition à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (5). La TIH de type 2 associe une thrombopénie à un état pro-thrombotique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, ...), artériel (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, ...) ou microvasculaire (nécrose cutanée, ...). On parle parfois de TTIH (thrombopénie et thrombose induites par l'héparine) en cas de thrombose confirmée. L'évènement thromboembolique peut parfois se présenter sous forme atypique, comme une nécrose hémorragique bilatérale des glandes surrénales (6).

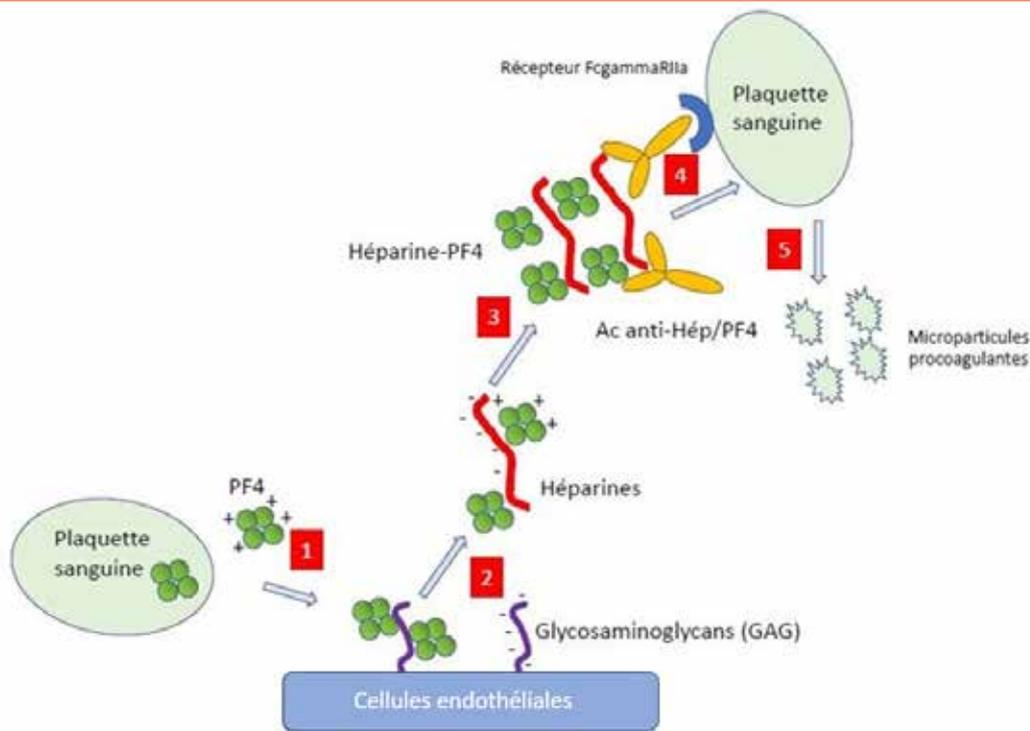
PHYSIOPATHOLOGIE

Comme représenté sur la figure 2, les plaquettes sanguines activées libèrent le FP4, chargé positivement. Le FP4 adopte une conformation tétramérique en présence de charges négatives auxquelles il se lie et qu'il neutralise. Tout comme il reconnaît physiologiquement les glycosaminoglycans chargés négativement à la surface des cellules endothéliales, le FP4 se lie à l'héparine, également chargée négativement. Ce complexe FP4-héparine est reconnu par les anticorps anti-FP4-héparine,

formant le complexe immun de la TIH. Ce complexe induit le « *cross-linking* » des récepteurs Fc des plaquettes, des polymorphonucléaires neutrophiles et des monocytes, générant la production de cytokines pro-coagulantes et pro-inflammatoires (facteur tissulaire, thrombine et sérotonine notamment) et de FP4, amplifiant le processus.

Notons que tous les anticorps anti-FP4 ne sont pas forcément pathogènes, n'entraînant pas systématiquement de TIH et qu'il n'y a pas d'intérêt de les détecter en l'absence de suspicion clinique (*cf infra*).

FIGURE 2.



Mécanisme physiopathologique de la TIH. Le FP4, chargé positivement, est sécrété par les plaquettes sanguines activées et adopte une conformation tétramérique en présence d'héparine, chargée négativement. Le complexe FP4-héparine est reconnu par les anticorps anti-FP4-héparine, activant les plaquettes via leur récepteur Fc. Ces dernières libèrent le contenu de leurs granules, dont le FP4, amplifiant le processus.

L'HÉPARINE

L'héparine est un glycosaminoglycane composé d'une unité pentasaccharidique qui inhibe les facteurs de la coagulation IIa et Xa via sa liaison avec l'antithrombine et inhibe l'initiation de la coagulation médiée par le facteur tissulaire en potentialisant le *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI). L'héparine existe sous forme non fractionnée (HNF), administrée par voie intra-veineuse notamment lors de chirurgies cardiaques ou des séances d'hémodialyse, et sous forme d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), administrée par voie en sous-cutanée dans le cadre du traitement et de la prévention des événements thromboemboliques veineux. L'héparine est actuellement

synthétisée à partir de la muqueuse intestinale de porc, dont l'approvisionnement provient en grande partie de la Chine. La synthèse chémo-enzymatique, la production d'héparine biosynthétique ou à partir de cellules d'ovaires d'hamsters chinois sont des pistes futures pour produire l'héparine en plus grandes quantités et avec une plus forte activité anticoagulante, permettant une réduction des doses et du risque de TIH (5).

L'HNF se distingue de l'HBPM par une plus forte inactivation du facteur IIa, une potentialisation moindre du TFPI, une clairance hépatique et par le système réticulo-endothélial, une demi-vie plus courte (1 à 2h contre 2 à 7h pour l'HBPM) et une chaîne de polyanions plus longue permettant

un recrutement plus important des anticorps anti-FP4. L'interaction héparine - FP4 est en effet dépendante de la taille du polyanion, expliquant le risque majoré de TIH avec l'HNF par rapport à l'HBPM (2 à 3 % contre 0,2 à 0,6 % respectivement) (5).

L'indication du traitement par héparine a également un impact sur le risque de TIH, majoré en cas de prothèse totale de genou, probablement via la libération peropératoire de chondroïtine sulfate (composé du cartilage chargé négativement), et en cas de chirurgie cardiaque où la circulation extracorporelle contribue à l'activation plaquettaire et à la libération du FP4 (5).

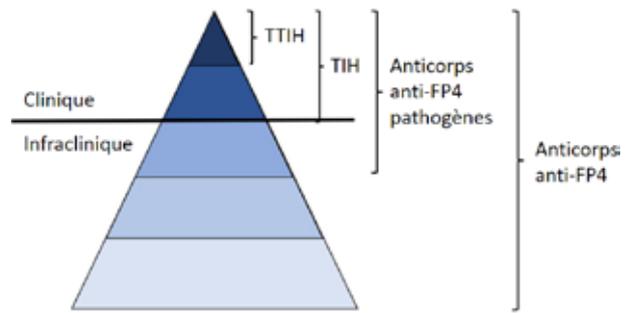
Le suivi de la numération plaquettaire est recommandé par la société américaine d'hématologie (ASH) chez les patients recevant de l'héparine avec un risque de TIH intermédiaire (0.1 à 1% : HNF pour indication médicale ou obstétricale ou HBPM après une intervention chirurgicale ou un traumatisme majeur) ou élevé (>1% : HNF post-opératoire ou combinaison d'HNF et HBPM ou de fondaparinux) à partir du J0 (instauration de l'héparine) si le patient a déjà reçu de l'héparine dans les 30 jours précédant la nouvelle exposition ou au J4 s'il n'a pas reçu d'héparine les 30 jours précédents et cela jusqu'au J14 ou jusqu'à l'arrêt de l'héparine. Le dosage est recommandé tous les 2 à 3 jours en cas de risque intermédiaire et tous les 2 jours en cas de risque élevé (7).

La numération plaquettaire n'est par contre pas recommandée chez les patients à faible risque de TIH (<0.1%), incluant les patients sous HBPM prophylactique pour raison médicale, obstétricale ou après une intervention chirurgicale ou un traumatisme mineur et inclut également les patients sous fondaparinux (7).

DIAGNOSTIC DE TIH

Le diagnostic précoce est primordial pour prévenir les complications sévères de la TIH et repose sur la mise en évidence des anticorps anti-FP4-héparine. Il est toutefois important de disposer d'une probabilité pré-test importante avant de doser ces anticorps car seule une partie de ces anticorps de classe IgG est capable de produire une forte activation plaquettaire responsable de TIH. Ceci est illustré dans la figure 3 par le modèle de l'iceberg, dont la base représente la positivité des anticorps anti-FP4-héparine sans répercussion clinique, le sommet la TIH et la pointe la TTIH (TIH avec thrombose). Il n'y a pas d'intérêt clinique à mettre en évidence des anticorps anti-FP4-héparine en l'absence de thrombopénie et de thrombose.

FIGURE 3. Modèle de l'iceberg soulignant l'importance de la recherche des anticorps anti-FP4 en cas de suspicion clinique de TIH ou de TIH auto-immune

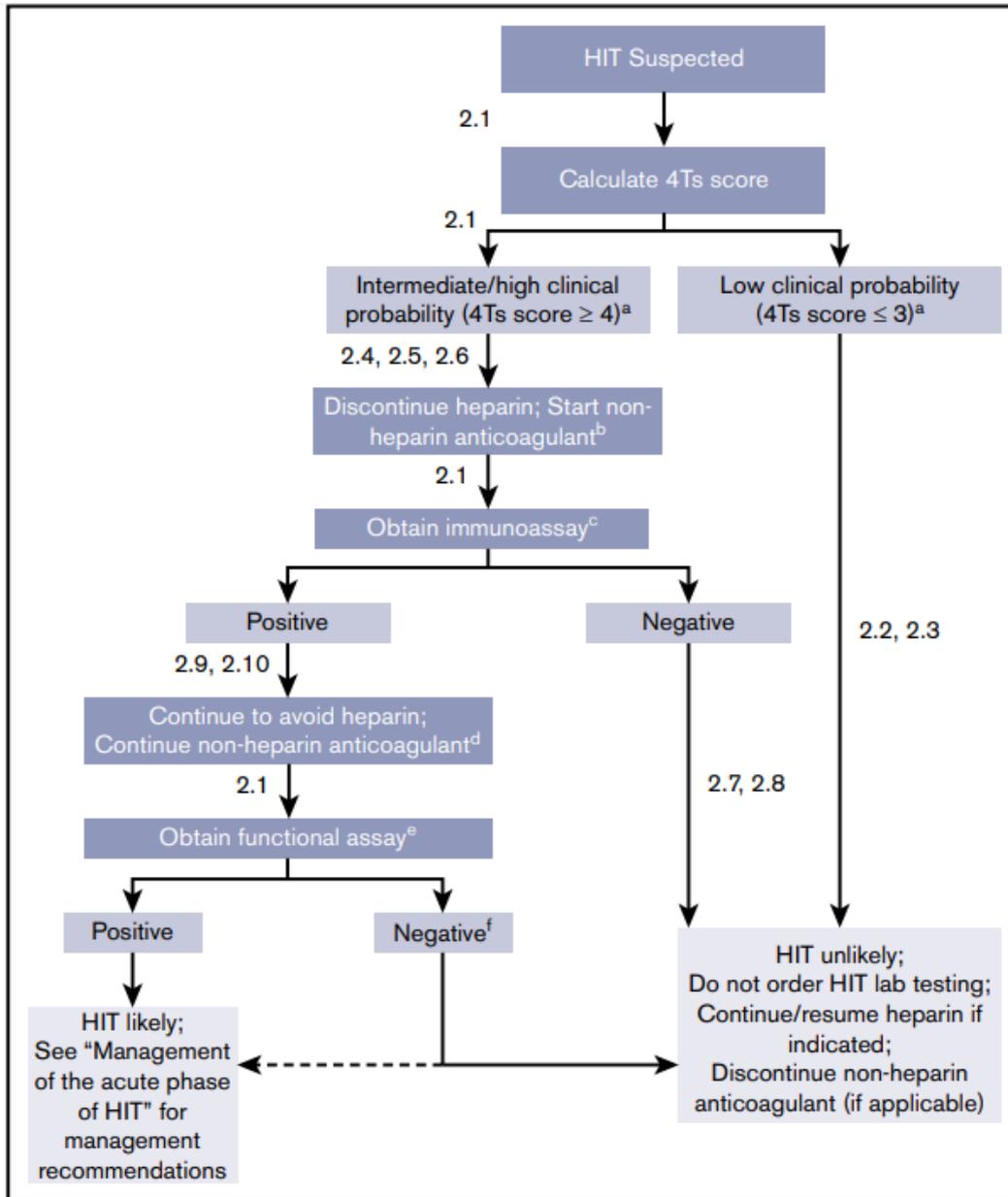


La société américaine d'hématologie (ASH) a émis des recommandations en 2018 concernant le diagnostic de TIH (7). Elle recommande chez les patients avec une suspicion de TIH d'utiliser le score 4T pour estimer la probabilité pré-test de TIH. En cas de probabilité intermédiaire ou élevée, elle recommande de doser les anticorps anti-FP4-héparine par la technique d'*immunoassay*. Si ce dernier est positif, l'ASH suggère d'également réaliser un test fonctionnel si disponible mais ajoute que les tests fonctionnels peuvent ne pas être nécessaires en cas de forte positivité de l'*immunoassay*. Elle recommande de ne pas doser les anticorps anti-FP4 et de ne pas réaliser de tests fonctionnels en cas de faible de probabilité de TIH sur base du score 4T (7). Cette approche diagnostique est illustrée dans la Figure 4.

Le score 4T présente toutefois certaines limites, comme une faible valeur prédictive positive et une forte variabilité inter-observateurs. Des auteurs ont rapporté une concordance d'à peine 65% entre cliniciens (internistes, intensivistes et urgentistes), hématologues référents et investigateur principal de l'étude concernant le résultat du score 4T chez plus de 2000 patients (8). Les désaccords concernaient principalement le timing et les diagnostics alternatifs de thrombopénie (8). Une autre limite est l'absence de prise en compte de l'utilisation d'une dose thérapeutique *versus* prophylactique d'héparine et d'héparine non fractionnée *versus* de bas poids moléculaire dans le score 4T.

D'autres scores d'évaluation pré-test existent, comme le score GFHT-HIT du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (4). Ce score est basé sur des éléments identifiés en analyse multivariée sur des données collectées de façon prospective dans une large population à haute prévalence de HIT. Les 8 éléments de ce score, plus objectifs que le score 4T, incluent: l'utilisation d'une dose thérapeutique d'héparine, l'utilisation d'héparine non fractionnée, un contexte de chirurgie cardiaque ou de traumatisme majeur, un intervalle de 5-21 jours entre l'initiation de l'anticoagulation et la suspicion de TIH, une chute de $\geq 40\%$ du taux de plaquettes en ≤ 6 jours et la

FIGURE 4. Diagnostic de TIH sur base du score 4T et place des tests fonctionnels recommandés par la Société Américaine d'Hématologie en 2018



présence d'un évènement thrombo-embolique veineux ou artériel. Une pondération a été attribuée pour chacun de ces éléments et une cohorte de validation a montré une aire sous la courbe ROC de 0.77 (4). L'étape suivante serait l'élaboration d'un algorithme incorporant ce score et l'interprétation quantitative du dosage des anticorps anti-FP4-héparine. L'étude évaluant ce score GFHT-HIT n'a toutefois pas été conçue pour le comparer au score 4T et d'autres études cliniques et de validation externe sont nécessaires.

Selon la probabilité pré-test de TIH obtenue grâce à ces scores, le dosage des anticorps anti-FP4 par *immunoassay* peut être réalisé. L'exactitude de ces tests est incertaine en raison des différents types d'analyses, de fabricants, de seuils et de spécificité des anticorps (9). L'équipe du Pr Nagler a étudié la sensibilité et la spécificité des différents

tests disponibles et a documenté une sensibilité de >95% et une spécificité de >90% pour 5 de ces tests et une moins bonne exactitude diagnostique avec les tests utilisant des seuils plus élevés (9).

Les tests fonctionnels, tels que l'activation plaquettaire induite par l'héparine et le test de libération de sérotonine (*serotonin release assay* ou SRA en anglais) ont une très haute sensibilité et spécificité mais donnent un résultat indéterminé dans approximativement 4% des cas et sont pourvoyeurs de faux positifs (10). Le taux de faux positifs est réduit si le dosage des anticorps anti-FP4-héparine par *immunoassay* est également positif (10). Les tests fonctionnels sont réalisables dans la plupart des pays en Europe. Ces tests fournissent également des informations sur l'activation plaquettaire indépendante de l'héparine, utile dans la TIH auto-immune.

TRAITEMENT DE LA TIH

La prise en charge de la TIH consiste en l'arrêt de l'héparine et l'instauration d'un traitement anticoagulant non-héparinique de quatre semaines ou de trois à six mois en cas de thrombose veineuse profonde confirmée. La récupération clinique est généralement observée dans les 5 à 15 jours après l'arrêt de l'héparine (11). Les différents traitements anticoagulants sont présentés dans la figure 5. L'argatroban, non disponible en Belgique, et la bivalirudine sont des inhibiteurs directs du facteur IIa, administrés en intra-veineux, mais leur coût, l'absence d'antidote spécifique et la nécessité d'un monitoring limitent leur utilisation. Le danaparoiide inhibe principalement le facteur Xa, peut s'administrer par voie intra-veineuse ou

sous-cutanée, possède une longue demi-vie d'environ 25 heures, prolongée en cas d'insuffisance rénale, et nécessite également un monitoring. Le fondaparinux, inhibiteur indirect du facteur Xa, s'administre par voie sous-cutanée et est également éliminé par voie rénale. Enfin, les anticoagulants direct oraux (DOAC), comme le rivaroxaban, inhibiteur direct du facteur Xa, s'administrent oralement et constituent une option thérapeutique intéressante en cas de TIH. Le dosage plasmatique des DOAC et de l'activité anti-Xa sont réalisables avec le rivaroxaban et l'apixaban, notamment en cas de poids extrême ou d'insuffisance rénale. Ils présentent toutefois certaines interactions avec le cytochrome hépatique 3A4 et la glycoprotéine P.

FIGURE 5. Traitement de la TIH. Adaptée de Uptodate

Traitement	Mécanisme d'action	Administration	Élimination	T1/2	Avantages	Inconvénients
Argatroban	Inhibiteur direct FIIa	IV continu	Hépatique	40-50 min	Grossesse	- Monitoring nécessaire - Pas d'antidote - Coût
Bivalirudine	Inhibiteur direct FIIa	IV continu	Rénale	25 min (3,5h IRT)	Grossesse	- Monitoring nécessaire - Pas d'antidote - Coût
Danaparoiide	Inhibiteur indirect FXa	IV / SC	Rénale	25h (35h IRC)	- Anti-Xa [0.8-1] - Grossesse et allaitement	- Monitoring nécessaire - Pas d'antidote - Non disponible en Belgique
Fondaparinux	Inhibiteur indirect FXa	SC	Rénale (DFG >30 mL/min)	17-21h	- Grossesse	
Rivaroxaban	Inhibiteur direct FXa	PO	Rénale et hépatique (DFG >30 mL/min)	9h	- Antidote	- CYP3A4 et P-gp
AVK	II, VII, IX, X	PO	Hépatique	8-9h	- Antidote - Coût - Valve mécanique	- Co-administration HBPM - Inhibe les protéines C et S - Monitoring INR - Interactions - Tératogène

LA THROMBOPÉNIE ET THROMBOSE INDUITES PAR LA VACCINATION CONTRE LE SARS-COV-2 (TTIV)

Plus rare que la TIH, la TTIV (ou VITT en anglais) a été décrite pour la première fois en mars 2021. La liaison du FP4 à un des constituants du vaccin à adénovirus contre le SARS-CoV-2, vraisemblablement un polyanion chargé négativement, forme un complexe reconnu par les anticorps anti-FP4 et est responsable d'un tableau clinique similaire à la TIH, appelé TTIV.

La TTIV est décrite 5 à 24 jours (12) voire 30 jours (13) après l'administration du vaccin à adénovirus contre le SARS-CoV-2 (Astra-Zeneca et Johnson & Johnson), principalement après la première dose. Les thromboses étaient souvent multiples et atypiques, comme la thrombose du sinus veineux cérébral et la thrombose de la veine porte. La thrombopénie était souvent sévère avec

un taux de plaquettes inférieur à 20 000/ μ L, contrairement à la TIH. Le fibrinogène était fréquemment abaissé et les dimères fortement élevés (12). Le diagnostic peut être facilité par le score 4T adapté à la TTIV et/ou des tests fonctionnels (13). Le traitement de la TTIV consiste en l'administration intraveineuse d'immunoglobulines et en un traitement anticoagulant non-héparinique. La transfusion plaquettaire n'est pas recommandée (12).

La TTIV concerne les vaccins à adénovirus. Dans leur étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*, Barda *et al.* ont comparé deux groupes de plus de 800.000 patients, vaccinés ou non avec le vaccin à ARN messenger Pfizer (BNT162b2) et n'ont pas montré d'excès de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolie pulmonaire (EP) ni de thrombopénie dans le groupe de patients vaccinés. Ils soulignent par contre le risque bien plus important de développer une TVP ou EP des suites de l'infection à SARS-CoV-2 qu'après la vaccination (risque relatif de 12.14 et 3.78 respectivement) (14).

LA TIH AUTO-IMMUNE ET LA TIH SPONTANÉE

Un tableau clinique similaire à la TIH a été décrit chez des patients jamais exposés à l'héparine et non vaccinés contre le coronavirus.

La TIH spontanée fait partie de la TIH auto-immune, qui regroupe, comme illustré sur la figure 6, plusieurs entités avec exposition à l'héparine (TIH retardée qui commence ou s'aggrave après l'arrêt de l'héparine, TIH persistant plus d'une semaine après l'arrêt de l'héparine, TIH associée au flush d'héparine et TIH associée au fondaparinux) et sans exposition à l'héparine (TTIV et TIH spontanée) (15).

Le mécanisme physiopathologique de la TIH spontanée est similaire à la TIH classique à savoir le changement de conformation du FP4 chargé positivement en présence d'un polyanion chargé négativement et la reconnaissance de ce complexe par les anticorps anti-FP4. Ces polyanions peuvent être un fragment d'ADN, d'ARN, un composant de la paroi bactérienne, un médicament, des polyphosphates, la chondroïtine sulfate ou un glycosaminoglycane. Un facteur favorisant, comme un traumatisme, une réaction inflammatoire ou une infection bactérienne est classiquement retrouvé (15). Des TIH spontanées ont été

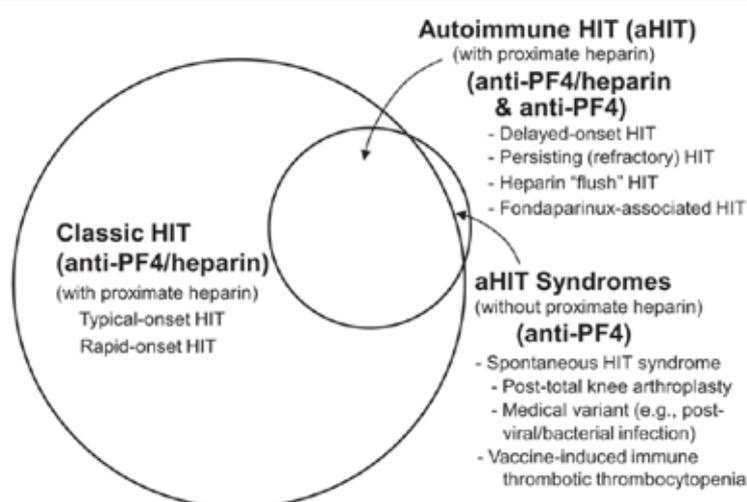
décrites en cas de chirurgie orthopédique (prothèse totale du genou), d'infection à SARS-CoV-2, de parodontite chronique, de cancer et de gammopathie monoclonale.

La TIH spontanée est diagnostiquée par la mise en évidence des anticorps anti-FP4 et la réalisation de tests fonctionnels mesurant la sérotonine libérée par les plaquettes lors de l'activation de celles-ci. Ces tests ne sont pas disponibles en routine.

L'activation secondaire du complément libère l'héparine naturellement présente dans les mastocytes et peut recruter les anticorps classiques de la TIH, raison pour laquelle l'héparine est contre-indiquée dans le traitement de la TIH auto-immune.

La prise en charge consiste donc en un traitement anticoagulant non-héparinique. En outre, si le patient était préalablement traité par anti-vitamine K, l'arrêt de ce dernier et l'administration de vitamine K sont nécessaires car les anti-vitamines K inhibent deux anticoagulants physiologiques, la protéine C et la protéine S, en plus d'inhiber la synthèse des facteurs de la coagulation II, VII, IX et X. Des gammaglobulines peuvent être administrées en intra-veineux si une action rapide est nécessaire (2).

FIGURE 6. Interrelations entre TIH classique et TIH auto-immune, avec ou sans la présence d'héparine (12)



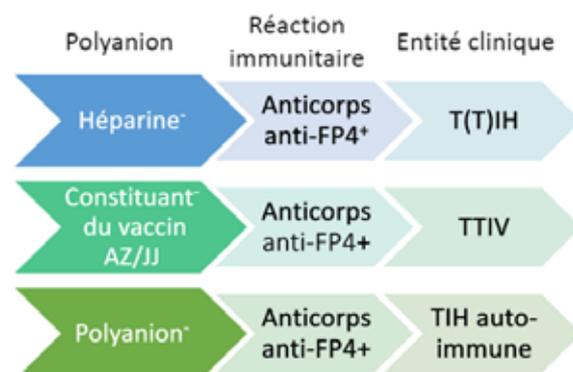
CONCLUSIONS

Le FP4 est sécrété par les plaquettes sanguines activées en cas de brèche endothéliale ou en présence de micro-organismes (réaction physiologique) mais également en présence d'héparine principalement sous forme non fractionnée lors de la TIH, de constituant du vaccin à adénovirus contre le SARS-CoV-2 lors de la TTIV (ou VITT en anglais), de constituant du cartilage ou d'autres polyanions chargés négativement lors de la TIH auto-immune. Ces molécules ont en commun de comporter des charges

négatives induisant un changement de conformation du FP4 et leur liaison à ce dernier, générant un complexe reconnu par les anticorps anti-FP4. Ce complexe active les plaquettes et les cellules inflammatoires, induisant un état pro-thrombotique parfois compliqué de thrombose veineuse, artérielle ou de la microcirculation (Figure 7). Les anticorps anti-FP4 sont mis en évidence par *immunoassay* en cas de suspicion clinique intermédiaire ou élevée de TIH estimée par différents scores sont le score 4T et le score GFHT-HIT et sont également dosés en cas de suspicion de TTIV ou de TIH auto-immune. Les tests fonctionnels

sont surtout utiles en cas de mise en évidence d'anticorps anti-FP4, à moins que le dosage de ces derniers ne soit fortement positif. La prise en charge de la TIH consiste en l'arrêt de l'héparine et en l'instauration d'un traitement anticoagulant non-héparinique.

FIGURE 7. Polyanyon et réaction immunitaire responsables de TIH, TTIV et TIH auto-immune.



RÉFÉRENCES

- Cai Z, Greene MI, Zhu Z, Zhang H. Structural Features and PF4 Functions that Occur in Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Complicated by COVID-19. *Antibodies (Basel)*. 2020 Oct 10;9(4):52.
- Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017;15(11):2099-2114.
- Cramer E, Chedani H, Boukour S., et al. Rôle des plaquettes dans l'infection. *Hématologie*. 2004;10(3):193-202.
- Tardy-Poncet B, de Maistre E, Pouplard C, et al.; GFHT-HIT study group. Heparin-induced thrombocytopenia: Construction of a pretest diagnostic score derived from the analysis of a prospective multinational database, with internal validation. *J Thromb Haemost*. 2021 Aug;19(8):1959-1972.
- Datta P, Zhang F, Dordick JS, Linhardt RJ. Platelet factor 4 polyanyon immune complexes: heparin induced thrombocytopenia and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb J*. 2021 Sep 15;19(1):66.
- Tan BE. Bilateral Adrenal Hemorrhage Secondary to Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Am J Med*. 2020 Jul;133(7):e376-e377.
- Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(22):3360-3392.
- Nagler M, Fabbro T, Wuillemin WA. Prospective evaluation of the interobserver reliability of the 4Ts score in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012;10:151-152.
- Nagler M, Bachmann LM, ten Cate H, ten Cate-Hoek A. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016 Feb 4;127(5):546-57.
- Warkentin TE, Arnold DM, Nazi I, Kelton JG. The platelet serotonin-release assay. *Am J Hematol*. 2015 Jun;90(6):564-72.
- Fabris F, Luzzatto G, Stefani PM, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica*. 2000 Jan;85(1):72-81. PMID: 10629596.
- Makris M, Pavord S, Lester W, et al. Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(5):e12529.
- Warkentin TE, Cucker A. COVID-19: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Uptodate.com*. 17/10/2022. Web. 13/11/2022.
- Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090.
- Warkentin TE, Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: Knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021;204:40-51.

AFFILIATIONS

- MACCS, service d'hématologie et de néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles
- Service d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR HÉLÈNE GEORGERY
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
helene.georgery@saintluc.uclouvain.be

Effets secondaires endocriniens des opioïdes

Anne Dysseleer¹, Dominique Maïter²

Endocrine side effects of opioids treatments

The first traces of opium use date back to the time of the Sumerians, around four thousand years before our era. The Egyptians employed it to soothe crying children. After briefly reviewing the pharmacology of opium derivatives and opioids, we will discuss their still poorly understood endocrine side effects. The steadily increasing use of opioids in medical practice and their misuse have uncovered a whole series of side effects on several hypothalamic-pituitary endocrine axes. These side effects can have a significant impact on the general health and quality of life of patients who use them chronically. It is therefore crucial for clinicians to recognize them. In the present article, we will review the main symptoms to look for, the additional examinations which should be carried out, and the appropriate management of these patients.

KEY WORDS

Opioids, opium, opiates, hypogonadism, adrenal insufficiency, morphinics

Les premières traces de l'utilisation de l'opium remontent à l'époque des Sumériens, environ quatre mille ans avant notre ère. Les Egyptiens l'utilisaient pour calmer les pleurs des enfants. Après une plongée dans la pharmacologie des dérivés de l'opium et des opioïdes, nous aborderons leurs effets secondaires endocriniens encore mal connus. L'usage des opioïdes en constante augmentation en pratique médicale et leur mésusage ont permis de découvrir toute une série d'effets secondaires sur les axes régulateurs des fonctions endocriniennes. Ces effets secondaires peuvent impacter fortement l'état de santé et la qualité de vie des patients qui en font un usage chronique. Il est donc très important d'y être attentif.

Nous allons revoir dans cet article les principaux symptômes à rechercher, les examens complémentaires à réaliser et la prise en charge à mettre en œuvre chez ces patients.

What does this article teach us?

Through this article, we will draw the practitioner's attention to the poorly understood side effects of opioids, provide them with elements to help them diagnose these side effects and, if necessary, to treat them.

Que nous apporte cet article ?

Au travers de cet article, nous allons attirer l'attention du praticien sur des effets secondaires méconnus des opioïdes, leur permettre d'en faire le diagnostic et le cas échéant d'y apporter un traitement.

INTRODUCTION

Le pavot à opium (*Papaver somniferum*) appartient à la famille des papavéracées et est originaire d'Europe et d'Afrique du Nord (Figure 1).

FIGURE 1. Pavot somniferum (source: <https://www.engrainetoi.com/pavot/560-graines-papaver-somniferum-persian-blue-pavot-a-opium-pavot-a-opium-seeds.html>)



Son fruit forme une capsule renflée qui, à maturité, libère de petites graines en s'ouvrant. Ces graines sont, entre autres, utilisées dans le secteur alimentaire pour confectionner des pains, des gâteaux, de l'huile alimentaire claire.

Le latex, suc épais et concret recueilli par incision des capsules non mûres (Figure 2), constitue l'opium et contient un certain nombre d'alcaloïdes qui n'existent pas dans les graines. Le pavot à opium n'existe pas à l'état sauvage, c'est un cultivar. Il est cultivé à large échelle de manière légale et strictement contrôlée pour la production de morphine médicale, mais aussi illégalement à destination de laboratoires clandestins pour la production d'héroïne.

FIGURE 2. Latex du pavot somniferum (source: <https://www.opnminded.com/2016/11/30/droque-opium-guerres-chine.html>)



L'opium peut être utilisé sous la forme d'élisir parégorique pour traiter la diarrhée, sous forme de poudre ou d'extrait associé à du paracétamol et de la caféine dans le Lamaline®.

Il peut être avalé ou bu en décoction (rachacha) mais son usage le plus courant en Asie centrale, Afghanistan, Iran, Pakistan, ... consiste à être fumé, souvent à l'aide d'une pipe (où la boule d'opium est préchauffée en étant piquée sur une aiguille, parfois mélangé à du tabac (Figure 3).

FIGURE 3. Fumeurs d'opium (source: https://chine.in/guide/fumeries-opium_2240.html)



Les premières traces de son utilisation remontent aux Sumériens, environ quatre mille ans avant notre ère. Ce peuple de la Mésopotamie définissait l'opium avec un idéogramme qui signifiait "Hul Gil", à savoir "plante de la joie", en référence aux propriétés euphorisantes de cette fleur.

Le Papyrus d'Ebers est un témoin de son usage par les Égyptiens (Figure 4). Ce papyrus constitue une sorte de traité médical de l'époque qui décrit différents remèdes à base de plantes parmi lesquelles on retrouve l'opium. Ce papyrus recommandait son utilisation en tant qu'analgésique pour soulager les douleurs et en tant que sédatif pour calmer les pleurs des enfants.

FIGURE 4. Papyrus d'Ebers (source: <https://www.klaapeers.com/news/article/le-papyrus-ebers-recueils-consacres-aux-plantes-medicinales/>)



On appelle **opiacé** une substance dérivée de l'opium ; elle est donc d'origine naturelle, même si elle a été obtenue par hémisynthèse à partir de produits extraits de l'opium (1). La morphine (MS Direct®, MS Contin®), la codéine, la thébaïne,

la papavéridine, la papavérine, la narcéine, la narcotine, la laudanosine sont des molécules directement présentes dans l'opium. L'héroïne, l'hydromorphone (Palladone®), l'oxymorphone, l'hydrocodone, l'oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm®), la buprénorphine (Temgesic®, Transtec®) sont des molécules obtenues par hémisynthèse à partir des précédentes.

Les opiacés interagissent avec l'organisme humain en se fixant à des récepteurs. Plus d'une quinzaine de récepteurs à opiacés ont été dénombrés mais les plus importants sont (1,2) :

- Les récepteurs μ situés dans la substance grise et le thalamus, qui contribuent au contrôle de la douleur, de la respiration, mais aussi à l'euphorie.
- Les récepteurs κ situés dans l'hypothalamus et la moelle épinière, qui participent aux effets neuroendocriniens et à l'analgésie spinale.
- Les récepteurs δ localisés dans la moelle épinière, qui contribuent à l'analgésie mais aussi à la constipation, à la dépression respiratoire modérée, au myosis et aux effets psychodysléptiques.

Les différences entre les effets induits par les différents opiacés sur l'organisme s'expliquent par leur action plus ou moins importante sur ces différents récepteurs.

On peut définir un **opioïde** comme une substance qui ne répond pas à la définition d'un opiacé (qui ne dérive donc pas de l'opium) mais qui peut quand même se lier à un récepteur des opiacés. Ce sont des substances de synthèse ; par exemple le fentanyl (Fentanyl®, Matrifen®, Durogesic®), la méthadone (Mephenon®) et le tramadol (Contramal®, Tradona®, Dolzam®) (1,2). Il faut noter que plusieurs auteurs font du terme opioïde un terme très général : « substance pouvant se lier aux récepteurs des opiacés » ; les opiacés formant alors un sous ensemble des opioïdes.

La liaison de l'opioïde à son récepteur peut entraîner une action tout à fait comparable à celle d'un opiacé ; on dit alors que l'opioïde est un agoniste entier, comme l'oxycodone, le fentanyl. La liaison peut entraîner une action partiellement comparable à celle d'un opiacé, l'opioïde est alors qualifié d'agoniste partiel ou agoniste/antagoniste. Ce sont des produits pouvant être agonistes d'un type de récepteur et antagonistes d'un autre: la nalbuphine et la nalorphine sont des agonistes des récepteurs κ et des antagonistes des récepteurs μ ; la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . La méthadone est à la fois un agoniste entier des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs NMDA. Cette liaison peut aussi aboutir à bloquer le récepteur et l'empêcher d'être disponible pour un opiacé, on qualifie alors l'opioïde d'antagoniste : la naloxone et la naltrexone

sont deux antagonistes non sélectifs des récepteurs des opiacés, ils bloquent les trois types de récepteurs de la même façon (1,2).

Il existe un système opioïde endogène constitué de peptides opioïdes dérivés du clivage protéolytique de protéines précurseurs : la pro-opiomélanocortine (précurseur de la β -endorphine), la préproenképhaline (précurseur des enképhalines) et la préprodynorphine (précurseur de la dynorphine). Ces peptides sont synthétisés au sein du système nerveux central et périphérique, ce sont des neuropeptides (1,3).

En pratique clinique, les opioïdes sont utilisés pour leur effet narcotique ou hypnotique, pour leur effet analgésique ou antalgique. Ils sont également utilisés pour leur effet antitussif et antidiarrhéique. Certains opioïdes (méthadone) sont utilisés dans le traitement de substitution des addictions aux opioïdes.

La prescription d'opioïdes a fortement augmenté au cours de ces dernières années avec par exemple en Angleterre, un doublement des prescriptions/100 personnes de 2006 à 2016 (3). En France, entre 2006 et 2017, la prescription d'opioïdes forts a augmenté d'environ 150 %. L'oxycodone est l'antalgique opioïde qui marque l'augmentation la plus importante. La consommation globale des opioïdes faibles est restée relativement stable (4).

Les situations de dépendance et d'abus à la suite d'un traitement antalgique ont également fortement augmenté, avec comme conséquence, un nombre plus important d'effets secondaires liés à l'usage de ces opioïdes, mais également une meilleure connaissance ou reconnaissance de ceux-ci. Cependant, les effets secondaires endocriniens des opioïdes exogènes restent peu connus et sous-diagnostiqués.

EFFETS DES OPIOÏDES SUR L'AXE GONADOTROPE

PHYSIOPATHOLOGIE

L'axe gonadotrope joue un rôle important dans le développement et la régulation du système reproducteur. La GnRH (gonadolibérine) est sécrétée de manière pulsatile au niveau de l'hypothalamus ; elle régule la libération de LH (hormone lutéinisante) et de la FSH (hormone folliculostimulante) au niveau de l'hypophyse.

Chez l'homme, la LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig, alors que la FSH régule la spermatogenèse au sein des cellules de Sertoli du testicule. Chez la femme, la FSH stimule la croissance des follicules ovariens et induit un phénomène de différenciation

folliculaire ; la LH stimule la sécrétion des stéroïdes sexuels ovariens et induit l'ovulation. La testostérone chez l'homme et l'oestradiol chez la femme exercent un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse.

L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique est également modulé par toute une série d'éléments extérieurs ; les opioïdes en font partie. Les opioïdes inhibent l'axe gonadotrope en agissant sur les récepteurs μ dans l'hypothalamus. Ils inhibent la sécrétion pulsatile de la GnRH au niveau de l'hypothalamus, ce qui conduit à une diminution de la libération de LH et dans une moindre mesure de la FSH au niveau de la glande pituitaire, puis à une réduction de la production des stéroïdes gonadiques à l'origine d'un hypogonadisme (3). Des effets directs des opioïdes sur les testicules et les ovaires ont également été décrits (3). Enfin, les opioïdes pourraient agir sur la production surrénalienne de déhydroépiandrostérone, un précurseur de la testostérone, et de l'oestradiol, tant chez l'homme que chez la femme (5).

HYPOGONADISME : DÉFINITION ET DIAGNOSTIC

L'hypogonadisme est un syndrome clinique résultant d'une altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. Il est qualifié de primaire lorsqu'il atteint les gonades (hypogonadisme hypergonadotrope) ou secondaire lorsqu'il atteint le système central (hypogonadisme hypogonadotrope). Il peut être congénital ou acquis. Chez l'homme, l'hypogonadisme primaire est caractérisé par des taux bas de testostérone et des taux élevés de LH et FSH. L'hypogonadisme secondaire se caractérise par un taux bas de testostérone et des taux anormalement bas en LH et FSH. Chez la femme, l'hypogonadisme primaire est caractérisé par des taux bas en œstrogènes et des taux élevés en FSH, tandis que l'hypogonadisme secondaire se caractérise par des taux bas en LH et/ou FSH.

Chez l'homme, l'hypogonadisme est diagnostiqué en se basant sur le taux de testostérone totale mesuré le matin à jeun et à au moins deux reprises. Le seuil à partir duquel on parle d'hypotestostéronémie n'est pas clairement établi. Le seuil habituellement reconnu par les Sociétés d'Endocrinologie est un taux de testostérone totale $< 10,4$ nmol/L (300 ng/dl) (6). Cependant, l'*Internal Society of Andrology* recommande un seuil de 8.0 nmol/L (230 ng/dl), tandis que l'*American Association of Clinical Endocrinologists* recommande un seuil de 6.9 nmol/L (200 ng/dl) (6), principalement du fait que la plupart des effets biologiques de la testostérone active sont maintenus au-delà de ces valeurs. De plus, les valeurs normales doivent être adaptées à l'âge du patient, la testostérone s'abaissant physiologiquement au-delà de l'âge de 40 ans.

L'hypogonadisme est un des effets secondaires des opioïdes le moins facilement reconnu car les patients

associent souvent les plaintes liées à l'hypogonadisme à leur état douloureux et sont peu enclins à rapporter ce type de symptômes à leur médecin. L'hypogonadisme induit par les opioïdes se traduit cliniquement par une dysfonction érectile, et une diminution de la masse musculaire chez l'homme ; une oligo-aménorrhée et des bouffées de chaleur chez la femme ; une diminution de la libido, de la fatigue, une infertilité, de l'ostéoporose et des symptômes anxio-dépressifs dans les deux sexes. Un hypogonadisme pourrait également interagir avec l'action nociceptive des antalgiques opioïdes et provoquer de l'hyperalgie (7).

Le diagnostic de l'hypogonadisme secondaire aux opioïdes se fait sur base de l'anamnèse, des dosages en laboratoire et l'exclusion d'autres causes d'hypogonadisme.

Plusieurs revues systématiques des études examinant les effets des opioïdes sur l'axe gonadotrope ont été réalisées ces dernières années (3,6,7). La prévalence de l'hypogonadisme secondaire aux opioïdes varie en fonction du seuil de testostérone utilisé pour définir l'hypogonadisme comme le rapporte Coluzzi (7) en 2018 dans une revue systématique des effets des opioïdes chez des hommes traités pour des douleurs non cancéreuses. Il retrouve une prévalence d'hypogonadisme allant de 19% à 86% en fonction du seuil de testostérone utilisé avec une prévalence moyenne de 50%. La prévalence varie aussi en fonction de la durée d'action de l'opioïde (6,8). Les patients sous opioïdes à longue durée d'action sont plus à même de développer un hypogonadisme que ceux sous courte durée d'action (3). L'hypogonadisme semble moins fréquent sous traitement par buprenorphine ou tapentadol (cet opioïde possède une activité agoniste sur le récepteur μ et des propriétés d'inhibition de la recapture de la noradrénaline) (3,6,8). Les patients sous fentanyl, méthadone et oxycodone présentent plus d'hypogonadisme que ceux sous hydrocodone (3). Les effets secondaires surviennent quelque soient les raisons de l'administration des opioïdes : douleurs chroniques cancéreuses ou non, addiction ou traitement de l'addiction (3). L'hypogonadisme est aussi présent quel que soit le mode d'administration : oral, intrathécal ou transdermique (6,9,10,11). Les effets secondaires des opioïdes sur l'axe gonadotrope apparaissent dans les deux sexes (6,9,11). La suppression de l'axe gonadotrope apparaît dès l'administration de l'opioïde et est réversible à l'arrêt du traitement (3,9).

TRAITEMENT

Une fois établi le diagnostic d'hypogonadisme secondaire à la prise d'opioïdes, une prise en charge doit être établie. Celle-ci peut se faire selon 3 axes :

1. Explorer une prise en charge par des traitements non-opioïdes : neurostimulation électrique transcutanée (TENS), thérapie comportementale, anti-douleurs non-opioïdes, radiofréquence, stimulation nerveuse.
2. Changement d'opioïde : trouver l'opioïde qui provoque le moins voire pas d'hypogonadisme du tout chez un patient déterminé (phénomène d'idiosyncrasie) (5). Opter pour la buprénorphine qui semble provoquer moins d'hypogonadisme.
3. Réduire la dose d'opioïdes en y ajoutant des anti-douleurs non-opioïdes et/ou des traitements non-pharmacologiques.

Un traitement de substitution par testostérone doit être envisagé chez l'homme sous hautes doses d'opioïdes dont le sevrage est impossible ou chez qui la prise en charge par traitement non-opioïde a échoué. Quoiqu'il n'y ait pas de consensus quant au seuil de testostérone définissant un hypogonadisme, on peut affirmer que les patients ayant un taux de testostérone total < 8.0 nmol/L (230 mg/dl) tireront un bénéfice d'un traitement de substitution par testostérone (6). L'objectif du traitement de substitution par la testostérone est de rétablir un taux physiologique de testostérone total (300-1000 ng/ml) (5,10), pour améliorer la qualité de vie, la fonction sexuelle, l'humeur, la masse musculaire et la densité osseuse (6,10,12) et diminuer la sensibilité à la douleur (3,12). La substitution peut se faire par voie transdermique (patch ou gel) ou par injection intramusculaire.

Cependant, il faut rappeler que le traitement de substitution en testostérone n'est pas sans effets secondaires : réaction locale au site d'injection, baisse du taux de cholestérol HDL, polycythémie (6), oligospermie, priapisme, calvitie, et surtout inhibition parfois prolongée de l'axe gonadique endogène, surtout avec les formes intramusculaires et pour des doses importantes. Enfin, bien que l'on n'ait jamais clairement démontré un lien entre l'administration de testostérone exogène et la survenue d'un cancer de la prostate (6), une surveillance du taux de PSA et du toucher rectal doit être réalisée, d'autant plus que la testostérone peut décompenser une hypertrophie prostatique bénigne pré-existante.

Les effets d'un traitement de substitution hormonal n'ont pas été étudiés chez la femme. Cependant en préménopause, on pourrait proposer un traitement par oestro-progestatif ou une contraception orale (5). L'ajout de testostérone à doses appropriées et/ou de DHEA chez la femme est encore considéré comme expérimental.

EFFETS DES OPIOÏDES SUR L'AXE CORTICOTROPE SURRÉNALIEN

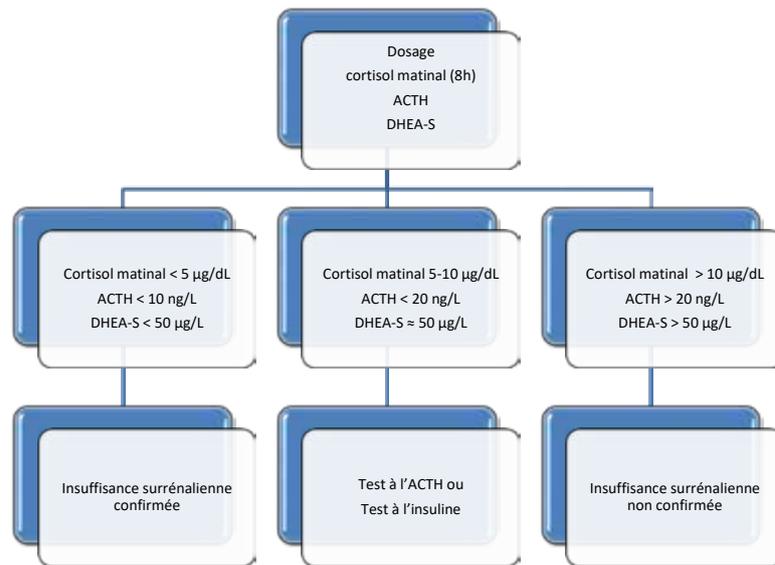
Les opioïdes exercent leurs effets sur l'axe corticotrope surrénalien via les récepteurs μ , δ et κ . Ils inhibent la sécrétion de CRH entraînant une baisse de la production de l'ACTH et du cortisol (3). Les symptômes sont ceux de toute insuffisance surrénalienne et comportent fatigue, nausées, vomissements, perte de poids, vertiges, douleurs musculaires ; symptômes qui peuvent également accompagner le syndrome de douleurs chroniques. Des cas de crises d'insuffisance surrénalienne aiguë ont même été décrits (13). L'action inhibitrice survient que ce soit un traitement à court terme ou à long terme (9,13). La prévalence est estimée entre 9% et 29% (3,9,14). L'arrêt ou la diminution des doses d'opioïdes permet d'améliorer ou de restaurer la fonction de l'axe corticotrope (3).

Le diagnostic se base sur le dosage du cortisol sérique matinal, de l'ACTH et, si nécessaire, la réalisation d'un test à l'ACTH (250 μ g de Synacthen) (Figure 5). Il n'y a pas de déficit en minéralocorticoïdes car il s'agit bien d'une inhibition au niveau hypothalamo-pituitaire et non d'une atteinte au niveau surrénalien. Par ailleurs, le taux de DHEA sulfate est également abaissé.

Il existe peu d'études concernant le traitement de substitution par corticoïdes chez les patients présentant une insuffisance surrénalienne secondaire aux opioïdes (3). Le traitement consiste en de l'hydrocortisone, 15 à 25 mg/jour en fonction du poids et de l'âge, repartis en 2 à 3 prises, 50 à 66% de la dose étant administrée le matin (13). La supplémentation en DHEA n'a pas été spécifiquement étudiée en cas d'insuffisance surrénalienne secondaire à la prise d'opioïdes. Le traitement doit être réévalué après arrêt ou diminution du traitement par opioïdes. L'intervalle de temps nécessaire entre l'arrêt du traitement par opioïdes et la récupération de l'axe corticotrope surrénalien n'est pas connu (13). L'on ignore également la dose minimale en opioïdes à laquelle on peut espérer une récupération de l'axe.

La crise d'insuffisance surrénalienne aiguë secondaire à la prise d'opioïdes se traite comme toute autre crise d'insuffisance surrénalienne aiguë (hydratation et glucocorticoïdes IV). C'est l'éducation du patient et du corps médical qui reste l'atout de base afin d'éviter ces crises aiguës (13).

FIGURE 5. Que faire en cas de suspicion d'insuffisance surrénalienne sur opioïde. Adapté d'après D. Donegan et I. Bancos (référence 12).



EFFETS DES OPIOÏDES SUR L'HORMONE DE CROISSANCE (GH)

L'administration aigue d'opioïdes augmente temporairement la sécrétion de GH mais les données disponibles sur l'effet à long terme de l'administration d'opioïdes ne sont pas concluantes. (3)

EFFETS DES OPIOÏDES SUR LA PROLACTINE

Quoique l'administration aigue d'opioïdes augmente la sécrétion de prolactine, les effets de l'usage chronique d'opioïdes sont variables. Des études montrent une élévation du taux de prolactine chez 40% des patients recevant un traitement chronique par opioïdes pour des douleurs d'origine cancéreuses ou non-cancéreuses (3). D'autres études ne démontrent pas d'augmentation du taux de prolactine lors de la prise chronique d'opioïdes (3,9,14). Des cas d'hyperprolactinémie sont décrits chez les usagers d'héroïne (3) et les fumeurs d'opium (3). Néanmoins, d'autres facteurs confondants sont à considérer pour interpréter le taux de prolactine tels que la douleur, le stress et la prise fréquente associée de médicaments hyperprolactinémisants comme les neuroleptiques ou antidépresseurs.

EFFETS DES OPIOÏDES SUR LA TSH

L'administration aigue d'opioïdes augmente le taux de TSH. Par contre, de très nombreuses données montrent l'absence d'effets de l'usage chronique des opioïdes sur les taux de TSH et la fonction thyroïdienne (3,9,14).

EFFETS DES OPIOÏDES SUR LE MÉTABOLISME OSSEUX

Les opioïdes réduisent à long terme la densité osseuse de par l'hypogonadisme qu'ils induisent mais aussi par un effet direct sur le turn-over osseux (3,15,16). Chez les patients chroniquement traités par opioïdes, la prévalence d'ostéopénie et d'ostéoporose peut atteindre 50% et 20% respectivement (3,11,15). Une méta-analyse concernant des patients traités par opioïdes pour des douleurs chroniques non-cancéreuses montre qu'ils ont un risque de fracture augmenté de 80% (15). Ce risque fracturaire est démontré pour des nombreux opioïdes (morphine, oxycodone, fentanyl, tramadol, codeine, ..) et est majoré pour des doses élevées d'opioïdes et l'usage d'opioïdes à courte durée d'action (15,16).

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DES ENDOCRINOPATHIES SECONDAIRES AUX OPIOIDES

A. Fountas a proposé un algorithme de recherche et de prise en charge des endocrinopathies engendrées par les opioïdes (Figure 6).

La prévalence de l'hypogonadisme secondaire aux opioïdes étant élevée chez les patients sous traitement à long terme, il est recommandé de rechercher les symptômes et signes cliniques pouvant faire évoquer un éventuel hypogonadisme chez ces patients. Cette recherche n'est pas conseillée chez les patients sous traitement par opioïdes à court terme. Les dosages hormonaux seront effectués et les autres causes

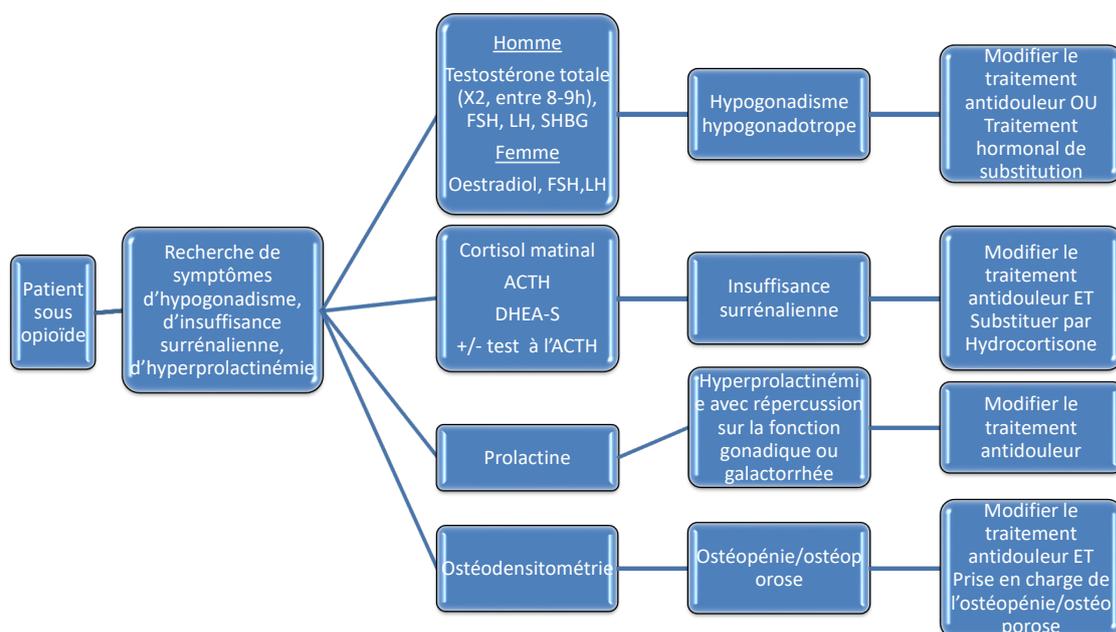
d'hypogonadisme exclues. La prise en charge s'effectuera comme expliqué ci-avant (5,6).

La recherche de symptômes évoquant une insuffisance surrénalienne se fera également. Si elle est suspectée, le dosage du cortisol matinal sera réalisé avec si nécessaire la réalisation de tests dynamiques (Figure 5). Si une insuffisance surrénalienne est confirmée, le traitement adéquat sera prescrit (13) et le traitement par opioïde sera réadapté et si possible interrompu avec réévaluation du traitement substitutif par hydrocortisone.

Des symptômes d'hyperprolactinémie seront recherchés chez les patients sous traitement par opioïdes à long terme. D'autres causes d'hyperprolactinémie devront être exclues. Une modification du traitement par opioïdes ne sera réalisée que si l'hyperprolactinémie entraîne des symptômes gênants.

Une ostéodensitométrie sera réalisée chez les patients sous traitement par opioïdes à long terme et surtout chez ceux qui présentent un hypogonadisme (15). Un traitement de l'ostéoporose sera entrepris et le traitement anti-douleur devra être réévalué.

FIGURE 6. Algorithme de recherche et de prise en charge des endocrinopathies engendrées par les opioïdes. Adapté d'après A. Fountas et al (référence 3)



CONCLUSION

Les endocrinopathies engendrées par les opioïdes restent sous-diagnostiquées par sous-déclaration des symptômes de la part du patient mais aussi par leur méconnaissance de la part du corps médical. Les professionnels de la santé prescripteurs d'opioïdes doivent se familiariser avec les effets secondaires endocriniens des opioïdes et en avertir le patient à l'initiation du traitement mais aussi durant le suivi du patient. Des études complémentaires seraient nécessaires afin de mieux évaluer le traitement de substitution par testostérone dans l'hypogonadisme et par hydrocortisone dans l'insuffisance surrénalienne secondaire aux opioïdes.

Face à la douleur chronique, le médecin doit envisager des alternatives aux opioïdes : explorer une prise en charge par des traitements non-opioïdes, remplacer l'opioïde par un autre réputé engendrer moins d'endocrinopathies, réduire la dose d'opioïdes en y ajoutant des anti-douleurs non-opioïdes et/ou des traitements non-pharmacologiques. Enfin, la prise en charge en clinique de la douleur est une option à ne pas négliger.

RÉFÉRENCES

1. Gomez G. Abécédaire de chimie organique.
2. <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/ORGANIQUE.htm>. Mis en ligne en 2003, mis à jour en janvier 2022, consulté le 01/09/2022.
3. Marillier M, Gaulier JM. Morphiques : points essentiels de pharmacologie. *Alcoologie et Addictologie*. 2019; 41: 99-111
4. Fountas A, Van Uum S, Karavitaki N. Opioid-induced endocrinopathies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8: 68-80.
5. Monzon E, Richard N. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. ANSM. Rapport 27/02/2019.
6. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain*. 2009; 25(2):170-5.
7. Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgrad Med J*. 2016; 92: 677-681.
8. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41: 1377-88.
9. Rubinstein AL, Carpenter DM. Association between commonly prescribed opioids and androgen deficiency in men : a retrospective cohort analysis. *Pain Med*. 2017; 18: 637-44.
10. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, *et al*. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2215-22.
11. Daniell HW, Lentz R, Mazer NA. Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *J Pain*. 2006; 7: 200-10.
12. Fraser LA, Morrison D, Morley-Forster P, *et al*. Oral opioids for chronic non-cancer pain: higher prevalence of hypogonadism in men than in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009; 117:38-43.
13. Blick G, Khera M, Bhattacharya RK, *et al*. Testosterone replacement therapy outcomes among opioid users: The Testim registry in the United States (TRIUS). *Pain Med*. 2012; 13: 688-98.
14. Donegan D, Bancos I. Opioid-Induced Adrenal insufficiency. *Mayo Clin Proc*. July 2018 ; 93(7): 937-944.
15. Valverde-Filho J, da Cunha Neto, Fonoff E, Meirelles Ede S, Teixeira MJ. Chronic spinal and oral morphine-induced neuroendocrine and metabolic changes in noncancer pain patients. *Pain Med*. 2015; 16: 715-25.
16. Kotlinska-Lemieszek A, Zbigniew Z. Less well-known consequences of the long-term use of opioid analgesics : a comprehensive literature review. *Drug Design Development and Therapy*. 2022; 16: 251-264.
17. Coluzzi F, Pergolizzi J, Raffa RB, Mattia C. The unsolved case of bone-impairing analgesics: the endocrine effects of opioids on bone metabolism. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 515-523.

AFFILIATIONS

1. Service d'Endocrinologie et Diabétologie, Centre Hospitalier de l'Ardenne, 6800 Libramont, Belgique
2. Service d'Endocrinologie et de Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

DR ANNE DYSSSELEER

Centre Hospitalier de l'Ardenne.

Service d'Endocrinologie et Diabétologie

Avenue d'Houffalize, 35

B-6800 Libramont

anne.dysseleer@vivalia.be

	Prix public	Assurés ordinaires	Assurés préférentiels
Kerendia [®] 10mg, 28 comp.	71,25 €	12,10 €	8,00 €
Kerendia [®] 10mg, 98 comp.	224,74 €	15,00 €	9,90 €
Kerendia [®] 20mg, 28 comp.	71,25 €	12,10 €	8,00 €
Kerendia [®] 20mg, 98 comp.	224,74 €	15,00 €	9,90 €

**Nouveau remboursement
à partir du 1^{er} février 2023****

Pour les patients adultes atteints de **CKD** et de **T2D***



Ajouter Kerendia[®]
au traitement
existant^{1,2*}



Ralentit la progression
de l'insuffisance
rénale chronique¹



Diminue le risque
d'événement CV¹

CKD = insuffisance rénale chronique (chronic kidney disease); T2D = diabète de type 2.

* Kerendia[®] est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2.

** Kerendia[®] est remboursé en Belgique pour le traitement de la maladie rénale chronique (CKD) avec une albuminurie persistante et sévère (UACR ≥ 300 et ≤ 5000 mg/g) ou une albuminurie persistante et modérée (UACR ≥ 30 et < 300 mg/g) et une filtration glomérulaire estimée (eGFR) ≥ 25 et < 60 ml/min/1,73 m².

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Kerendia 20 mg comprimés pelliculés - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : - Kerendia 10 mg comprimés pelliculés - Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de finérénone. - Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de lactose (sous forme monohydratée). Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de finérénone. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé) Kerendia 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur rose, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 10 » sur une face et « Fl » sur l'autre. Kerendia 20 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé de couleur jaune, de forme oblongue ovale, mesurant 10 mm de longueur et 5 mm de largeur, portant l'inscription « 20 » sur une face et « Fl » sur l'autre. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : - Kerendia est indiqué, chez l'adulte, pour le traitement de la maladie rénale chronique (avec albuminurie) associée à un diabète de type 2. Pour les résultats d'études concernant les événements rénaux et cardiovasculaires, voir rubrique 5.1. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La dose cible recommandée est de 20 mg de finérénone une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 20 mg de finérénone une fois par jour. **Installation du traitement**. Le taux de potassium sérique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doivent être mesurés pour déterminer si le traitement par finérénone peut être instauré et pour déterminer la dose à l'initiation. Si le taux de potassium sérique est $\leq 4,8$ mmol/L, le traitement par finérénone peut être instauré. Pour la surveillance du potassium sérique, voir le paragraphe « Poursuite du traitement » ci-dessous. Si le taux de potassium sérique est compris entre $> 4,8$ et $5,0$ mmol/L, l'instauration du traitement par finérénone peut être envisagée, avec une surveillance supplémentaire du potassium sérique au cours des 4 premières semaines, selon les caractéristiques et les taux de potassium sérique du patient. Si le taux de potassium sérique est $> 5,0$ mmol/L, le traitement par finérénone ne doit pas être instauré. La dose recommandée de finérénone, à l'initiation, dépend du DFGe, comme indiqué dans le tableau 1. **Tableau 1** : Instauration du traitement par finérénone et dose recommandée à l'initiation : **DFGe (mL/min/1,73 m²) ; Dose initiale (une fois par jour)** : ≥ 60 : 20mg; ≥ 25 , < 60 : 10mg; < 25 : Instauration non recommandée. **Poursuite du traitement**. Le taux de potassium sérique et le DFGe doivent être de nouveau mesurés 4 semaines après l'instauration ou la reprise du traitement par finérénone ou une augmentation de la dose (voir le tableau 2 pour déterminer si le traitement par finérénone peut être poursuivi et si un ajustement de la dose est nécessaire). Par la suite, le potassium sérique doit être de nouveau mesuré à intervalles réguliers et au besoin, en fonction des caractéristiques et des taux de potassium sérique du patient. **Tableau 2** : Poursuite du traitement par finérénone et ajustement de la dose. Dose actuelle de finérénone (une fois par jour) : 10 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $\leq 4,8$: Augmenter la dose de finérénone à 20 mg une fois par jour* ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $> 4,8$ à $5,5$: Poursuivre à la dose de 10 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) : $> 5,5$: Interrompre le traitement par finérénone. Envisager la reprise du traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est $\leq 5,0$ mmol/L. Dose actuelle de finérénone (une fois par jour) : 20 mg ; Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $\leq 4,8$: Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $> 4,8$ à $5,5$: Poursuivre à la dose de 20 mg une fois par jour. Taux de potassium sérique actuel (mmol/L) $> 5,5$: Interrompre le traitement par finérénone. Reprendre le traitement à la dose de 10 mg une fois par jour lorsque le potassium sérique est $\leq 5,0$ mmol/L. * Maintenir la dose de 10 mg une fois par jour si le DFGe a diminué de plus de 30 % par rapport à la dernière mesure. **Dose oubliée** : Le patient doit prendre la dose oubliée dès qu'il se rend compte de son oubli, mais uniquement au cours de la même journée. Le patient ne doit pas prendre 2 doses pour compenser la dose oubliée. **Populations particulières** : **Patients âgés** : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** : Instauration du traitement - Chez les patients dont le DFGe est < 25 mL/min/1,73 m², le traitement par finérénone ne doit pas être instauré compte tenu des données cliniques limitées. Poursuite du traitement - Chez les patients dont le DFGe est ≥ 15 mL/min/1,73 m², le traitement par finérénone peut être poursuivi avec des ajustements de dose en fonction du taux de potassium sérique. Le DFGe doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement pour déterminer si la dose initiale peut être augmentée afin d'atteindre la dose quotidienne recommandée de 20 mg (voir le paragraphe « Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie » et le tableau 2). Compte tenu des données cliniques limitées, le traitement par finérénone doit être arrêté chez les patients ayant évolué vers une insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²). **Insuffisance hépatique** : **Patients présentant une insuffisance hépatique sévère** : Le traitement par finérénone ne doit pas être instauré. Aucune donnée n'est disponible. **Patients présentant une insuffisance hépatique modérée** : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. **Patients présentant une insuffisance hépatique légère** : Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. **Médicaments concomitants** : Chez les patients prenant de la finérénone de manière concomitante avec des inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4, des suppléments de potassium, du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, une surveillance plus étroite du potassium sérique, qui sera adaptée en fonction des caractéristiques du patient, doit être envisagée. Les décisions relatives au traitement par finérénone doivent être prises conformément au tableau 2 (« Poursuite du traitement » dans la rubrique « Posologie »). Une interruption temporaire du traitement par finérénone peut être nécessaire si le patient doit prendre du triméthoprime ou l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole. **Poids corporel** : Aucun ajustement de dose en fonction du poids corporel n'est nécessaire. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de la finérénone chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale - Les comprimés peuvent être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliment. Les comprimés ne doivent pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. **Écrasement des comprimés** : Pour les patients incapables d'avaler les comprimés entiers, les comprimés de Kerendia peuvent être écrasés et mélangés à de l'eau ou à des aliments mous, tels que de la compote de pommes, immédiatement avant la prise par voie orale. **Contre-indications** : **Hypersensibilité** à la substance active ou à l'un des excipients. **Traitement concomitant** par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 p. ex., l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, le cobicistat, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone, Maladie d'Addison. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement par finérénone était l'hyperkaliémie (14,0 %). Voir le paragraphe ci-dessous « Description de certains effets indésirables, Hyperkaliémie ». **Tableau des effets indésirables** : La sécurité de la finérénone chez les patients atteints de maladie rénale chronique (MRC) et de diabète de type 2 (DT2) a été évaluée dans 2 études pivots de phase III FIDELIO DKD (néphropathie diabétique) et FIGARO-DKD. Dans l'étude FIDELIO DKD, 2.827 patients ont reçu la finérénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,2 ans. Dans l'étude FIGARO-DKD, 3.683 patients ont reçu la finérénone (10 ou 20 mg une fois par jour) pendant une durée de traitement moyenne de 2,9 ans. Les effets indésirables observés sont répertoriés dans le tableau 3. Ils sont classés selon les classes de systèmes ou d'organes de la base de données MedDRA et par fréquence. Les effets indésirables sont regroupés en fonction de leur fréquence, par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$), très rare ($< 1/10 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 3** : Effets indésirables **Troubles du métabolisme et de la nutrition** - Très fréquent : Hyperkaliémie ; Fréquent : Hyponatrémie - Hyperuricémie - Affections vasculaires - Fréquent : Hypotension - Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Fréquent : Prurit - Investigations Fréquent : Débit de filtration glomérulaire diminué - Peu fréquent : Hémoglobine diminuée. **Description de certains effets indésirables** : **Hyperkaliémie**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD des événements d'hyperkaliémie ont été rapportés chez 14,0 % des patients traités par finérénone contre 6,9 % des patients ayant reçu le placebo. Une augmentation de 0,17 mmol/L du taux de potassium sérique moyen, par rapport à l'inclusion, a été observée au cours du premier mois de traitement dans le groupe finérénone comparé au groupe placebo, qui est restée stable par la suite. Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements d'hyperkaliémie étaient d'intensité légère à modérée et se sont ensuite résolus. Les événements graves d'hyperkaliémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe finérénone (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,2 %). Des concentrations de potassium sérique $> 5,5$ mmol/L et $> 6,0$ mmol/L ont été rapportées chez 16,8 % et 3,3 % des patients traités par finérénone et chez 7,4 % et 1,2 % des patients ayant reçu le placebo, respectivement. L'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1,7 % des patients traités par finérénone contre 0,6 % des patients du groupe placebo. Les hospitalisations pour hyperkaliémie dans le groupe finérénone étaient de 0,9 % contre 0,2 % dans le groupe placebo. Pour des recommandations précises, voir les rubriques 4.2 et 4.4. **Hypotension**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hypotension ont été rapportés chez 4,6 % des patients traités par finérénone contre 3,0 % des patients ayant reçu le placebo. Chez 3 patients ($< 0,1$ %), le traitement par finérénone a été arrêté définitivement en raison de l'hypotension. Les hospitalisations pour hypotension ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo ($< 0,1$ %). Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements d'hypotension étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. La pression artérielle systolique moyenne a diminué de 2-4 mm Hg et la pression artérielle diastolique moyenne a diminué de 1-2 mm Hg au 1^{er} mois, restant stables par la suite. **Hyperuricémie** Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements d'hyperuricémie ont été rapportés chez 5,1 % des patients traités par finérénone contre 3,9 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les événements observés étaient non graves et ils n'ont pas entraîné d'arrêt définitif du traitement chez les patients ayant reçu la finérénone. Une augmentation de 0,3 mg/dL du taux sérique moyen d'acide urique, par rapport à l'inclusion, a été observée dans le groupe finérénone comparé au groupe placebo jusqu'au 16^e mois, qui s'est ensuite atténuée au fil du temps. S'agissant des événements de goutte rapportés, aucune différence n'a été observée entre le groupe finérénone et le groupe placebo (3,0 %). **Débit de filtration glomérulaire (DFG) diminué**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, des événements de diminution du DFG ont été rapportés chez 5,3 % des patients traités par finérénone contre 4,2 % des patients ayant reçu le placebo. Les événements de diminution du DFG ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont été identiques chez les patients ayant reçu la finérénone ou le placebo (0,2 %). Les hospitalisations pour diminution du DFG dans le groupe finérénone ont été identiques chez les patients recevant la finérénone ou le placebo ($< 0,1$ %). Chez les patients traités par finérénone, la majorité des événements de diminution du DFG étaient d'intensité légère ou modérée et se sont ensuite résolus. Les patients traités par finérénone ont présenté une baisse initiale du DFGe (2 mL/min/1,73 m² en moyenne) qui s'est atténuée au fil du temps comparé au groupe placebo. Cette diminution semblait réversible pendant la poursuite du traitement. **Hémoglobine diminuée**. Dans les données poolées des études FIDELIO-DKD et FIGARO-DKD, la finérénone était associée à une diminution absolue, corrigée par rapport au placebo, de 0,15 g/dL du taux moyen d'hémoglobine et de 0,5 % du taux moyen de l'hématocrite après 4 mois de traitement. Les anémies rapportées ont été comparables chez les patients traités par finérénone (6,5 %) et ceux ayant reçu le placebo (6,1 %). La fréquence des événements graves d'anémie était faible chez les patients ayant reçu la finérénone et chez ceux ayant reçu le placebo (0,5 %). Les modifications au niveau des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite étaient transitoires et ont atteint des niveaux comparables à ceux observés dans le groupe ayant reçu le placebo après environ 24-32 mois. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance- Boîte Postale 97-B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifierunefetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale- **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG-51368 Leverkusen-Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Kerendia 10 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/001-005, Kerendia 20 mg comprimés pelliculés : EU/1/21/1616/006-010. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 16 février 2022. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 02/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Date last revised: 13-01-2023 - PP-KER-BE-0063-1

Références :

1. Kerendia® SmPC.
2. Bakris GL, et al; FIDELIO-DKD Investigators. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-2229.

MALADIES RARES

Réunion interdisciplinaire (décembre 2022)

Le 14 décembre dernier, l'Institut des Maladies Rares organisait une nouvelle réunion scientifique interdisciplinaire. Six des 11 thématiques abordées font l'objet d'une communication dans cette édition du Louvain Médical.

Il s'agit des télomères, des atteintes pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde, de l'impact de l'inhibition de l'inflammasome sur le phénotype de la dystrophie musculaire de Duchenne et de l'évaluation de la force musculaire des patients atteints de la mucoviscidose. Citons également la prise en charge multidisciplinaire des enfants porteurs de trisomie 21 et finalement le dépistage systématique des conductrices de l'hémophilie.

Ces communications et celles dont nous ne publions pas le résumé ont suscité un très grand intérêt. Elles témoignent de la très grande diversité des maladies rares prises en charge par l'institut et ses partenaires. Elles sont aussi le reflet du dynamisme des équipes de recherche et de l'originalité des multiples projets en cours.

Pour toute information concernant cette réunion scientifique et les autres activités de l'Institut des maladies rares, merci de contacter :

Olivia.Lacroix@saintluc.uclouvain.be / +32 2 764 14 26

Julie.Klein@saintluc.uclouvain.be / +32 2 764 54 50

La prise en charge multidisciplinaire des enfants porteurs de trisomie 21

Jelena Hubrechts

Cliniques universitaires Saint-Luc, Cardiologie pédiatrique et congénitale, Département de pédiatrie, B-1200 Bruxelles, Belgique,
jelena.hubrechts@saintluc.uclouvain.be

INTRODUCTION

Outre un retard global du développement, les personnes porteuses d'une trisomie 21 sont prédisposées à développer de multiples problèmes médicaux. Certaines pathologies sont présentes dès la naissance, telles que des cardiopathies congénitales ou de la cataracte congénitale, d'autres se manifestent plus tardivement, comme par exemple la dysthyroïdie ou encore une surdité.

HISTORIQUE

En 2001, Dr Guy Dembour a ouvert aux Cliniques universitaires Saint-Luc une « consultation multidisciplinaire » spécifiquement destinée aux enfants et adolescents porteurs de trisomie 21.   part un retard global de développement, ces patients présentent également des difficultés dans d'autres domaines. Ces possibles problèmes médicaux justifient un suivi annuel. L'organisation de « consultation multidisciplinaire » représente un gain de temps et d'énergie particulièrement apprécié par les familles. De plus, les réunions de concertation entre les différents professionnels impliqués permettent un suivi médical réellement globalisé

donnant un regard d'ensemble sur l'évolution de l'enfant. Il est essentiel de dépister précocement les difficultés médicales afin d'éviter un handicap surajouté.

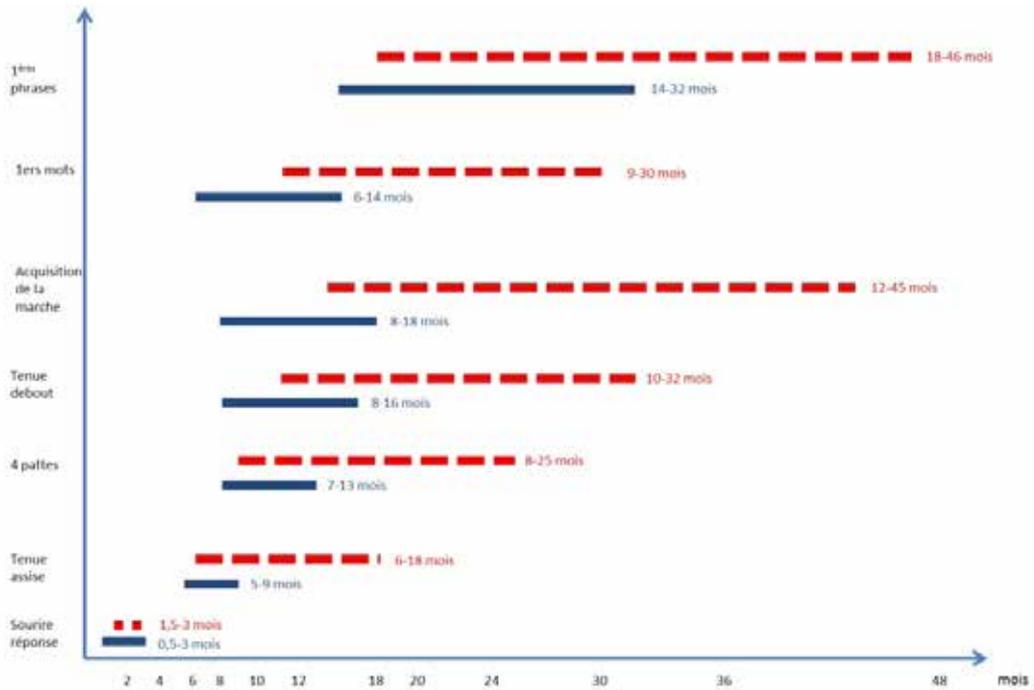
Outre ce suivi purement médical, depuis 2012, nous proposons une évaluation particulière du développement psycho-moteur grâce à un programme du développement des enfants baptisé EIS (Evaluation – Intervention – Suivi).

MÉTHODOLOGIE

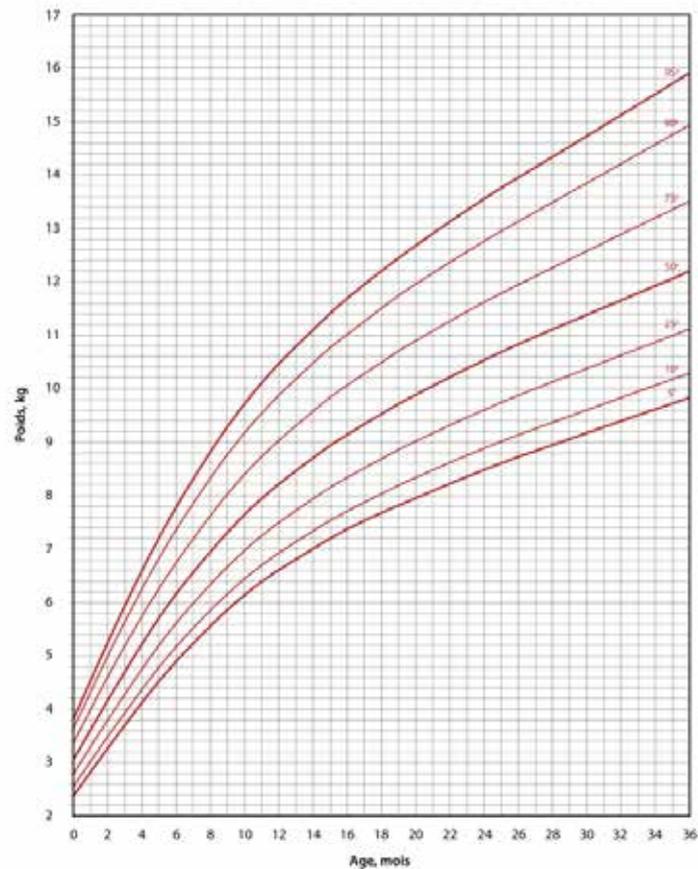
L'équipe est composée de médecins et paramédicaux motivés dans l'accompagnement d'enfants et adolescents différents afin de leur offrir le meilleur état de santé possible. Nous savons que leur développement est d'autant meilleur que leur santé est de qualité. Notre rôle, en termes de prévention de certaines maladies auxquelles les personnes avec une trisomie 21 sont exposées, est particulièrement important.

Nous avons une expertise particulière et utilisons des **outils adaptés** au besoin des enfants trisomiques (p.ex : outils de communication tel que le langage Sésame, suivi de croissance sur courbes adaptés), ce qui apportent « un plus » par rapport au « simple » suivi pédiatrique. **(Figure 1)**

FIGURE 1. Exemples d'utilisation d'outils adaptés



A. Repères de développement normaux chez le patient porteur de trisomie 21 par rapport à la population normale. Source : Sanlaville D, Touraine R, De Fréminville B. « Anomalies du développement et syndromes malformatifs avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares », protocole national français de diagnostic et de soins de Trisomie 21, Janvier 2020



B. Courbe de croissance pour le poids de filles trisomiques de 0 à 36 mois. Source : Zemel BS, Pipan M, Stallings VA, Hall W, Schadt K, Freedman DS, Thorpe P. Growth Charts for Children With Down Syndrome in the United States. *Pediatrics*. 2015 Nov;136(5):e1204-11. doi: 10.1542/peds.2015-1652. Erratum in: *Pediatrics*. 2022 Nov 1;150(5): PMID: 26504127; PMCID: PMC5451269.

Sur base de guidelines internationales, nous utilisons un **calendrier** spécifique de suivi médical (**Tableau 1**), ainsi qu'un carnet de santé spécifique.

Chaque discipline connaît très bien les difficultés rencontrées et à dépister pour les enfants avec une trisomie 21 ce qui nous permet une **organisation**

optimale des examens complémentaires lors de la consultation multidisciplinaire (biologie complète, électrocardiogramme, échocardiographie, radiographie de la colonne vertébrale, polysomnographie, électroencéphalogramme, potentiels évoqués auditifs, résonance magnétique cérébrale etc.)

TABEAU 1. Aperçu d'une partie du calendrier de suivi médical proposé lors de la consultation multidisciplinaire des enfants porteurs de trisomie 21

Agenda des consultations médicales					
	1ère année	1-3ans	3-10ans	adolescence	adulte
Examen clinique	tous les 2mois	2/an	1/an	1/an	1/an
Écho cardiaque	en période néonatale	selon besoins	selon besoins	1*	1/5ans
ORL	en période néonatale	1/an	1/an	1/2ans	1/2ans
Ophthalmologie	en période néonatale	1/an	1/an	1/2ans	1/ 2-3ans
Dentisterie(hygiène dentaire et développement orofacial)		1/an	2/an	2/an	2/an
Orthopédie			1/2ans	1/2ans	selon besoins
Radio colonne cervicale			à 4ans	à 12ans	à 18-20ans
Thyroïde	en période néonatale, à 6mois et 1an	1/an	1/an	1/2ans	1/3ans ou selon symptômes
Maladie coeliaque		à 2ans	1/2ans	1/2ans	1/3ans ou selon symptômes
Numération globulaire sanguine et glycémie	en période néonatale, à 6mois et 1an	1/an	1/an	1/2ans	1/3ans ou selon symptômes
Croissance poids-taille	tous les 2mois	2/an	2/an	2/an	surveillance du poids 1/an minimum
Examen du sommeil à réaliser à tout âge si symptômes évocateurs d'apnées					

LE PROGRAMME DE STIMULATION GLOBALE DU DÉVELOPPEMENT EIS (EVALUATION – INTERVENTION – SUIVI)

Ce programme, appliqué par Céline Baurain, docteur en psychologie du développement, permet une **évaluation du développement** de l'enfant sur différents plans (motricité, langage, autonomie dans la vie quotidienne, ...) de manière positive. Le programme montre également les habiletés émergentes de l'enfant afin de proposer aux familles des **suggestions d'intervention au quotidien** (par des activités ou des jeux par exemple). Ensuite, un **suivi du progrès** est prévu en consultation en mettant en avant les habiletés et le potentiel de l'enfant plutôt que ses difficultés et ses lacunes. Le but est d'offrir à l'enfant davantage de chances d'acquérir une certaine autonomie.

PHOTO 1. Séance durant le programme de stimulation globale du développement EIS (Evaluation – Intervention – Suivi)



EN PRATIQUE

La consultation multidisciplinaire de trisomie 21 a lieu 2 demi-journées par mois. Les patients voient chacun des intervenants pendant une demi-heure. Ensuite, les intervenants se réunissent dans la salle de réunion de la pédiatrie pour parcourir chacun des patients et discuter du projet individuel. Cette consultation compte actuellement aux CUSL plus de 400 patients.

L'équipe est constituée d'une cardiopédiatre, un pédiatre endocrinologue, une neuropédiatre, une psychologue, un

médecin ORL, un ophtalmologue, un médecin spécialisé en réadaptation, une dentiste, une kinésithérapeute, une logopède et une secrétaire. Selon la nécessité, d'autres spécialités sont disponibles pour rencontrer les patients et leurs familles, notamment en unité de sommeil pédiatrique.

Dans certaines situations, l'équipe rencontre également des parents qui attendent un enfant avec trisomie 21 lors de la grossesse.

PHOTO 2. Consultation ORL



PHOTO 3. Consultation en cardiologie pédiatrique



RELATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES AVEC D'AUTRES ÉQUIPES DANS LE DOMAINE

D'autres équipes belges organisent des consultations multidisciplinaires pour enfants porteurs de trisomie 21, permettant des échanges scientifiques intéressantes sur le plan national, notamment à l'UZ Leuven, UZ Antwerpen, HUDERF, Clinique CHC MontLégia, CHU St-Pierre Bruxelles et CHR-CHU Liège et Verviers.

Sur le plan international, nous avons construit une collaboration avec le Maroc, via l'association « AMSAT » (Association Marocaine de Soutien et d'Aide aux Personnes Trisomiques). L'ouverture d'un centre spécialisé médico-pédagogique en juin 2012 à Rabat a permis des consultations pédiatriques spécialisées pour un plus grand nombre de patients. En 2019, une partie de notre équipe CUSL s'est rendue sur place. Mme Baurain a pu enseigner le programme du développement EIS (Evaluation –

Intervention – Suivi). Un échange en Belgique est prévu en 2023.

La prise en charge globale de l'enfant trisomique se complète évidemment avec un travail à domicile. L'implication de services d'aide précoce et d'accompagnement dans notre travail est indispensable, notamment par le Sapham et Saphir-Bruxelles, avec des réunions semestrielles pour discuter des « cas » complexes ensemble (situation familiale difficile, histoire médicale compliquée etc).

Des contacts avec différents groupements parents nous apportent un retour sur notre activité. Notamment, l'asbl Inclusion nous soutient en prenant en charge l'impression des carnets patients.



ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES

Notre activité de consultation multidisciplinaire suscite un intérêt scientifique particulier. Entre autres, un symposium interuniversitaire autour de la trisomie 21 est organisé de manière bisannuelle. Différents sujets sont abordés, aussi bien médicaux, que paramédicaux, éthiques ou encore socio-économiques. Différents étudiants (en médecine, kinésithérapie ou autre) réalisent des travaux cliniques. Des brochures d'information pour les familles sont retravaillées très régulièrement selon les dernières guidelines et en collaboration avec l'équipe de l'HUDERF, CHR-CHU Liège et CHC Liège-Montlégia pour la version francophone.



POUR LE FUTUR

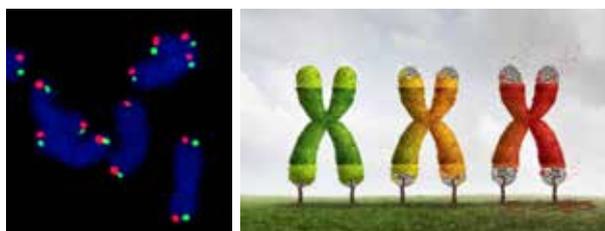
Plusieurs défis se présentent auxquels nous allons devoir faire face. Le nombre de patients pour cette consultation spécifique ne cesse d'augmenter. Le suivi est dès lors plus espacé pour les enfants au-delà de l'âge de 12 ans. L'ouverture d'une consultation de « transition » puis une prise en charge pluridisciplinaire en médecine adulte pour les patients après 18 ans, sera indispensable.

Télomères trop courts, trop vite

Anabelle Decottignies

Laboratoire GEPI de Génétique et Epigénétique, Institut de Duve, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

Les télomères, horloges biologiques de nos cellules, sont des structures protectrices à l'extrémité de nos chromosomes. Ils s'érodent naturellement au fil des divisions cellulaires, entraînant peu à peu les cellules vers la sénescence. Une fois atteinte, la sénescence empêche toute division cellulaire ultérieure et la régénération tissulaire. L'usure de nos télomères contribue donc à l'épuisement des capacités de régénération des tissus et au développement de certains dysfonctionnements liés à l'âge, comme la chute d'immunité. Parmi d'autres pathologies, certaines formes de fibrose pulmonaire ont également été associées à une érosion trop importante des télomères.



Si la sénescence cellulaire est le reflet d'un processus physiologique qui constitue une barrière à la transformation cancéreuse, elle peut être accélérée chez les patients porteurs de mutations germinales dans des gènes importants pour le maintien des télomères, causant

des maladies de vieillissement prématuré rares appelées téloméropathies (1). Le vieillissement accéléré atteint tous les organes, pouvant entraîner, chez ces patients, un large éventail de symptômes tels qu'une aplasie médullaire, une dyskératose congénitale, une fibrose pulmonaire ou hépatique. Ces patients présentent également une prédisposition au développement de cancers de tous types à un âge précoce. Dans les cas les plus sévères, une hypoplasie cérébelleuse et un retard intra-utérin peuvent survenir. La sévérité de la pathologie ainsi que l'âge d'apparition des symptômes sont conditionnés par la nature du gène muté (17 gènes ont été identifiés à ce jour) et le nombre de générations écoulées depuis la première apparition de la mutation au sein de la famille. Le mode de transmission -autosomique dominante ou récessive ou liée à l'X- est aussi dépendant de la mutation.

L'étendue du tableau clinique de ces patients ne permet souvent pas de poser un diagnostic aisé. La mesure de la longueur des télomères par une technique combinant hybridation fluorescente *in situ* (FISH) à l'aide d'une sonde télomérique et analyse par FACS (Flow-FISH) a récemment été mise au point dans notre laboratoire de l'Institut de Duve et implémentée aux Cliniques universitaires Saint-Luc (2), le seul laboratoire belge à réaliser cette analyse pour le diagnostic et la prise en charge des patients atteints d'un syndrome de télomères courts. L'analyse par Flow-FISH nécessite du sang frais et un délai de max 48h

entre le prélèvement et la prise en charge pré-analytique au service de biologie hématologique des Cliniques Saint-Luc (contact: Dr Marie-Astrid van Dievoet).

Bien que l'analyse par Flow-FISH permette une estimation fiable de la longueur des télomères, elle ne permet pas toujours de poser un diagnostic définitif. En effet, dans certains cas, la mutation entraîne un raccourcissement des télomères à la limite de la normalité ou, dans d'autres cas, n'affecte pas la longueur mais l'état du télomère, paramètre non quantifiable par l'analyse de Flow-FISH et non détectable sur cellules sanguines. C'est dans ce cadre que, en collaboration avec la Professeure Caroline Huart (ORL, CUSL), nous avons développé une approche peu invasive de collecte de cellules d'épithélium nasal *via* un frottis s'apparentant à un autotest de dépistage du COVID-19.

L'analyse de sénescence cellulaire et des dégâts télomériques sur ce matériel cellulaire apporte des éléments phénotypiques supplémentaires qui, combinés à l'analyse de Flow-FISH, facilitent le diagnostic. L'établissement des valeurs de référence des analyses sur frottis nasal dans la population saine, de la naissance à un âge avancé, est en cours de réalisation, ainsi que l'acquisition des premières preuves de concept au départ d'échantillons de patients avec téloméropathie, en collaboration avec le Professeur Antoine Froidure (Pneumologie, CUSL).

RÉFÉRENCES

1. Revy P, Kannengiesser C, Bertuch AA. Nat Rev Genet 2022. doi:10.1038/s41576-022-00527-z
2. Froidure A, Mahieu M, Hoton D, Laterre P-F, Yombi JC, Koenig S, Ghaye B, Defour J-P, Decottignies A. Aging 2020. 12:19911-22. doi:10.18632/aging.104097

L'inhibition de l'inflammasome par MCC950 réduit la pyroptose et améliore le phénotype de la dystrophie musculaire de Duchenne

Nicolas Dubuisson

Cliniques universitaires Saint-Luc, service de Neurologie, Centre de référence neuromusculaire, B-1200 Bruxelles

OBJECTIF

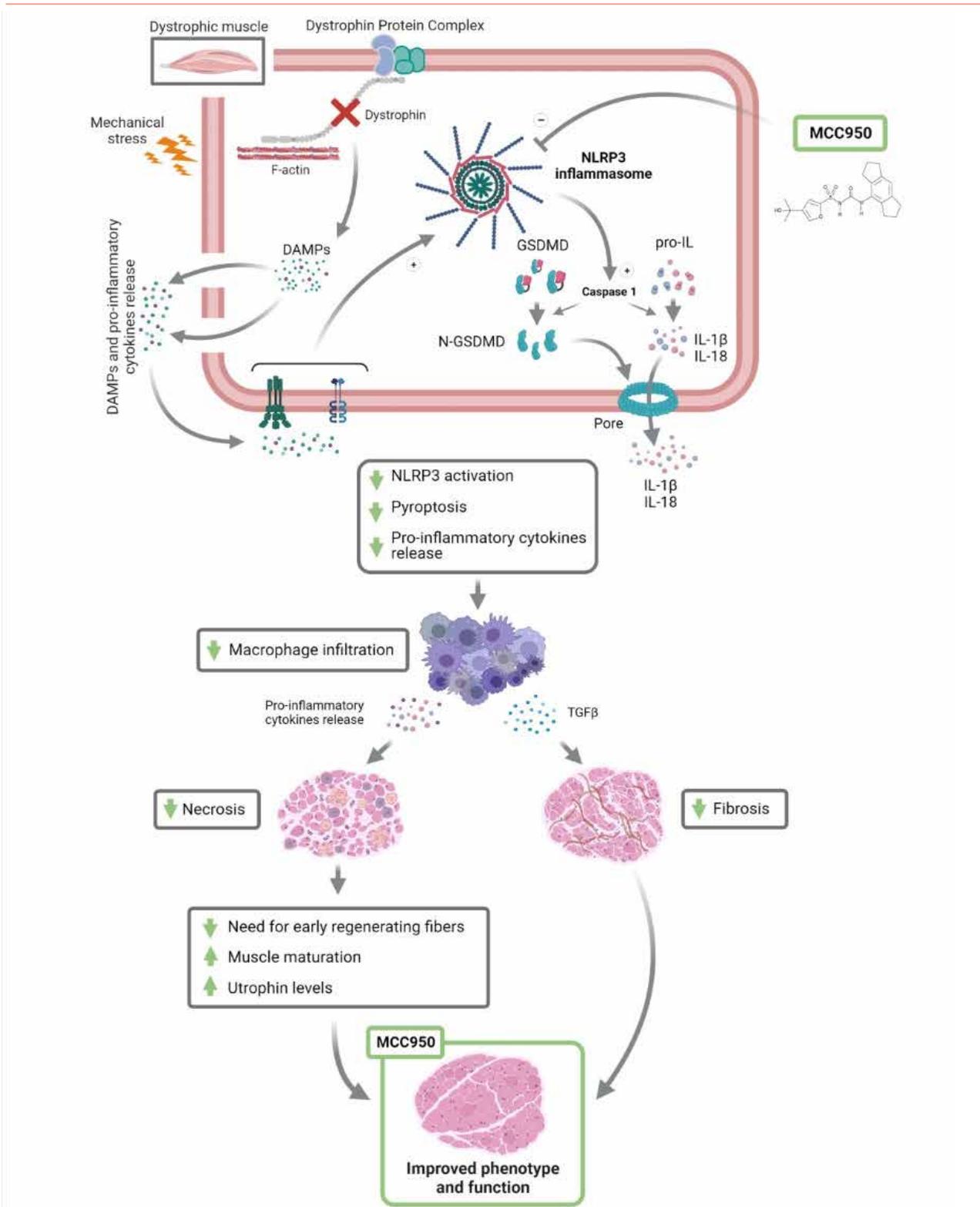
Le but de cette étude est de préciser le rôle de l'inflammasome NLRP3 dans la physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) et d'explorer le potentiel thérapeutique du MCC950, un inhibiteur spécifique de l'inflammasome NLRP3.

ÉTAT DE LA QUESTION

La DMD fait partie du groupe des dystrophies musculaires et est la myopathie héréditaire la plus fréquente au monde

avec une incidence évaluée à 1 naissance sur 5000. Bien que la cause primaire de la maladie soit une mutation génétique conduisant à un manque de dystrophine. Il existe également un processus secondaire impliquant une inflammation sévère et chronique qui est responsable de la progression de la maladie au cours du temps. Notre équipe de chercheur a démontré par le passé que le complexe inflammasome NLRP3 joue un rôle crucial dans ce processus inflammatoire chronique. En effet, l'activation du complexe NLRP3 va induire une réaction inflammatoire importante qui est en partie médiée par la pyroptose.

L'inhibition de l'inflammasome améliore le phénotype dystrophique



Les mutations du gène DMD provoquent l'absence de la protéine dystrophine, ce qui affaiblit la membrane de la cellule musculaire en la rendant plus sensible aux contraintes mécaniques. Cela conduit à des microdéchirures et à la libération de cytokines pro-inflammatoires et de DAMPs. Ces derniers activeront l'inflammasome NLRP3 et par conséquent la caspase-1, qui à son tour clive et active N-GSDMD, IL-1 β et IL-18, conduisant à la formation de canaux pyroptotiques et à la libération de cytokines pro-inflammatoires matures. En bloquant NLRP3, le MCC950 permet d'atténuer ce processus. Cette action bénéfique va diminuer l'infiltration des macrophages (M1 et M2) et orienter la polarisation des macrophages vers un phénotype anti-inflammatoire (M2), ayant des propriétés anti-nécrotiques et anti-fibrotiques. Enfin, MCC950 permettra une meilleure maturation des myofibres et augmentera l'expression de l'utrophine, conduisant ainsi à une amélioration de la fonction musculaire et du phénotype. +, stimulant ; -, inhibition ; GSDMD, gasdermin D. Ce graphe a été créé avec Biorender.

Il s'agit d'une forme de mort cellulaire médiée par une protéine spécifique, la gasdermine D (GSDMD). Jusqu'à présent, ce phénomène de pyroptose n'a jamais été décrit ni dans un muscle sain ni dans le muscle dystrophique.

MÉTHODES

Pour réaliser notre objectif, nous avons utilisé des souris mdx, le modèle animal le plus connu de la DMD. Ces souris, âgées de quatre semaines ont été traitées par voie orale pendant 2 mois avec le MCC950 (mdx-T) puis comparées à des souris non traitées (mdx) et à des souris dites sauvages (WT). Au bout des 8 semaines de traitement, des tests fonctionnels in vivo ont été réalisés pour mesurer la force globale et l'endurance des souris. Des analyses biochimiques et moléculaires ex vivo ont également été effectuées pour évaluer l'état des muscles des souris. Enfin, des tests in vitro ont été réalisés sur des cultures de cellules musculaires provenant de patients DMD.

RÉSULTATS

Après traitement par MCC950, les souris mdx ont présenté une réduction significative de l'inflammation,

de l'infiltration macrophagique et du stress oxydatif (-20 à -65 %, $P < 0,05$ vs mdx non traité). Elles présentent considérablement moins de nécrose musculaire (-54 %, $P < 0,05$ vs mdx) et de fibrose (-75 %, $P < 0,01$ vs mdx), ainsi qu'une force et une résistance musculaire à la fatigue qui sont améliorées (+20 à 60 %, $P < 0,05$ vs mdx). Ces effets bénéfiques résultent de l'inhibition de la forme active de la gasdermine D (N-GSDMD) (-42 %, $P < 0,001$). Enfin, l'action anti-inflammatoire et l'effet anti-pyroptotique du MCC950 ont également été confirmés sur les cellules musculaires humaines issues de patients DMD.

CONCLUSION

L'inhibition spécifique de l'inflammasome NLRP3 atténue significativement la sévérité de la maladie chez les souris. Cela conduit à moins d'inflammation et de pyroptose et à une meilleure fonction musculaire. L'atout supplémentaire de cette étude est la découverte de l'implication de la GSDMD dans la DMD, qui est efficacement inhibée par le MCC950. Cibler l'inflammasome NLRP3 est donc une approche thérapeutique efficace pour une meilleure prise en charge de la DMD.

Atteintes pulmonaires de la polyarthrite rhumatoïde - analyse interim de l'étude FINDRA

Antoine Froidure

Cliniques universitaires Saint-Luc, service de Pneumologie, au nom des investigateurs*

La prévalence de l'atteinte pulmonaire dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) reste indéterminée, en particulier en début de maladie. Nous avons mis en place une étude pour dépister les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), la bronchiolite et les nodules dans la PR débutante. Les résultats de ce travail pourraient guider de futures stratégies de dépistage des anomalies respiratoires chez les patients à risque.

L'étude *Factors of ILD in Newly Diagnosed RA (FINDRA, NCT04002765)* est un essai prospectif. Nous avons proposé l'inclusion des patients avec une PR nouvellement diagnostiquée selon les critères ACR/EULAR. Nous avons défini la maladie précoce comme des symptômes présents depuis au moins 1 an et au maximum 10 ans. Après consentement éclairé, les patients ont bénéficié d'une évaluation respiratoire complète consistant en un questionnaire environnemental, un scanner thoracique avec acquisition expiratoire et épreuves

fonctionnelles respiratoires (EFR). Les images du scanner ont fait l'objet d'une analyse centralisée pour la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID, résultat principal), de piégeage expiratoire et de nodules (résultats secondaires).

Au 31 octobre 2021, 245 patients avaient été inclus. Nous avons exclu 32 patients de la présente analyse en raison d'examens en attente (scanner et/ou EFR). 148 (59 %) des 213 patients étaient des femmes. 99 (53 %) étaient des ex-fumeurs ou des fumeurs actifs, avec une médiane de 20 paquets-années. 34 (16%) ont été exposés à un toxique professionnel. Des anomalies interstitielles ont été détectées chez 25 patients (12 %). Les patients atteints de PID étaient significativement plus âgés (68 vs 54,5, $P < 0,0001$) et 48 % étaient des hommes. La DLCO médiane était plus faible dans le groupe PID (71% contre 84%, $P = 0,0003$). Un piégeage d'air compatible avec une bronchiolite était présent chez 123 patients (58 %).

*Antoine Froidure, Patrick Durez, Benoît Ghaye, Marie Doyen, Stéphanie Dierckx, Marie Perrot, Maria Stoenoiu, Deniz Zan, Aleksandra Avramovska, Sandra Koenig

Les patients avec piégeage étaient plus âgés (57 vs 49, $P < 0,0001$). Ni le sexe ni le tabagisme n'étaient liés à la présence de piégeage d'air. Enfin, 23 patients (11 %) avaient au moins un nodule détecté sur HRCT.

En conclusion, dans cette analyse intermédiaire, nous avons détecté une PR-ILD et des signes de bronchiolite chez respectivement 12 et 58 % des patients. L'âge était

un facteur de risque pour les deux et la PID était plus fréquente chez les hommes.

Outre le recrutement de nouveaux patients, nous prévoyons l'analyse de variants génétiques potentiellement associés aux atteintes pulmonaires de la PR. Enfin, nous réaliserons des prélèvements respiratoires profonds (via endoscopie) chez certains patients sélectionnés afin d'étudier l'environnement alvéolaire.

FIGURE. Exemples d'anomalies interstitielles fibrosantes (à gauche), de bronchiolopathie (au centre) et d'un nodule rhumatoïde (à droite, flèche rouge)



Le 1-minute sit-to-stand test, un moyen rapide et efficace pour déterminer la force musculaire des patients atteints de la mucoviscidose

Sophie Gohy

Service de Pneumologie, Centre de référence pour la mucoviscidose, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

La faiblesse musculaire est fréquente chez les patients atteints de la mucoviscidose et conditionne en partie le pronostic de la maladie (1). Elle s'évalue classiquement par la mesure de la force quadricipitale grâce à un dynamomètre. Le 1-minute sit-to-stand test (1STST) est une méthode récente pour évaluer l'endurance et la force musculaire des patients, notamment en consultation grâce à sa célérité. Elle consiste à se lever et s'asseoir autant de fois que possible d'une chaise, sans s'aider des membres supérieurs, durant une minute. Des valeurs de références existent et permettent de normaliser le résultat en fonction de l'âge (2).

Précédemment, nous avons montré que le nombre de répétition du 1STST est diminué à 79% des valeurs prédites chez les patients atteints de mucoviscidose et que les résultats du test sont corrélés à la force musculaire mesurée par le dynamomètre, ainsi qu'à la fonction respiratoire (en terme de volume expiré maximal en une seconde) (3). Le

1STST s'améliore lors de l'administration d'antibiotiques intraveineux, tout comme la fonction respiratoire et le BMI et ce, d'autant plus que le patient est hospitalisé avec un programme de réhabilitation concomitant (3). Depuis l'arrivée des modulateurs du CFTR, nous espérons que la force musculaire des patients va augmenter et nous effectuons actuellement une étude pour tester cette force musculaire avant et après traitement par la bithérapie (ivacaftor et tezacaftor) disponible depuis 04/2021 en Belgique, puis par la trithérapie (tezacaftor, elexacaftor et ivacaftor), remboursé depuis 09/2022. En parallèle du 1STST, les patients effectuent également une mesure la force musculaire quadricipitale par le dynamomètre et un test de marche de 6 minutes.

Les nouveaux traitements fondamentaux dans la mucoviscidose changent totalement l'avenir de cette maladie et donnent beaucoup d'espoir et de perspectives aux patients ainsi qu'à leurs familles.

RÉFÉRENCES

1. Mathieu Gruet, Thierry Troosters, Samuel Verges. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J Cyst Fibros.* 2017 Sep;16(5):538-552. doi: 10.1016/j.jcf.2017.02.007.
2. Alexandra Strassmann, Claudia Steurer-Stey, Kaba Dalla Lana, Marco Zoller, Alexander J Turk, Paolo Suter, Milo A Puhán. Population-based reference values for the 1-min sit-to-stand test. *Int J Public Health.* 2013 Dec;58(6):949-53. doi: 10.1007/s00038-013-0504-z.
3. Sophie Hardy, Silvia Berardis, Anne-Sophie Aubriot, Gregory Reychler, Sophie Gohy. One-minute sit-to-stand test is practical to assess and follow the muscle weakness in cystic fibrosis. *Respir Res.* 2022 Sep 23;23(1):266. doi: 10.1186/s12931-022-02176-6

Dépistage systématique des conductrices de l'hémophilie : modalités, résultats et défis

Evelien Krumb

Cliniques universitaires Saint-Luc, Hématologie adulte / IREC (UCLouvain)

L'hémophilie est un trouble de la coagulation rare, caractérisé par un manque en facteur de coagulation VIII (hémophilie A, HA) ou en facteur de coagulation IX (hémophilie B, HB). En raison de sa transmission héréditaire liée au chromosome X, l'hémophilie affecte principalement des sujets masculins et se manifeste par des hémarthroses récurrentes en l'absence d'un traitement prophylactique efficace.

Les sujets féminins porteuses de la mutation génétique (aussi appelées « conductrices ») peuvent la transmettre à leur descendance et, de façon intéressante, peuvent elles-mêmes être atteintes d'un déficit en facteurs de la coagulation. [1] Différents mécanismes sous-jacents à ce dernier phénomène ont été identifiés, celui qui est le plus souvent cité étant la « lyonisation extrême » ou, en d'autres termes, un déséquilibre dans l'inactivation des chromosomes X chez les sujets féminins. [2] Chez les conductrices de l'hémophilie, le risque hémorragique accru se traduit principalement par des saignements prolongés suite aux interventions chirurgicales ou dentaires, ou des saignements gynécologiques anormaux. Dans de très rares cas, le tableau clinique se rapproche de celui des patients hémophiles sévères masculins. [1,3] En outre, il existe des conductrices avec une concentration plasmatique en facteur de coagulation entre 0.40 et 0.60 UI/mL, donc à la limite inférieure de la normale, qui présentent tout de même un risque hémorragique accru. [1,3]

Afin de promouvoir une prise en charge correcte des femmes atteintes d'un déficit en facteur VIII ou IX (< 0.40 UI/mL), le terme « femmes hémophiles » a récemment été introduit. [4] Par ailleurs, si les concentrations plasmatiques en facteur VIII ou IX sont supérieures ou égales à 0.40 UI/mL, les hématologues parlent maintenant de « conductrices symptomatiques » en cas de symptômes hémorragiques associés et de « conductrices asymptomatiques » en l'absence de symptômes. [4]

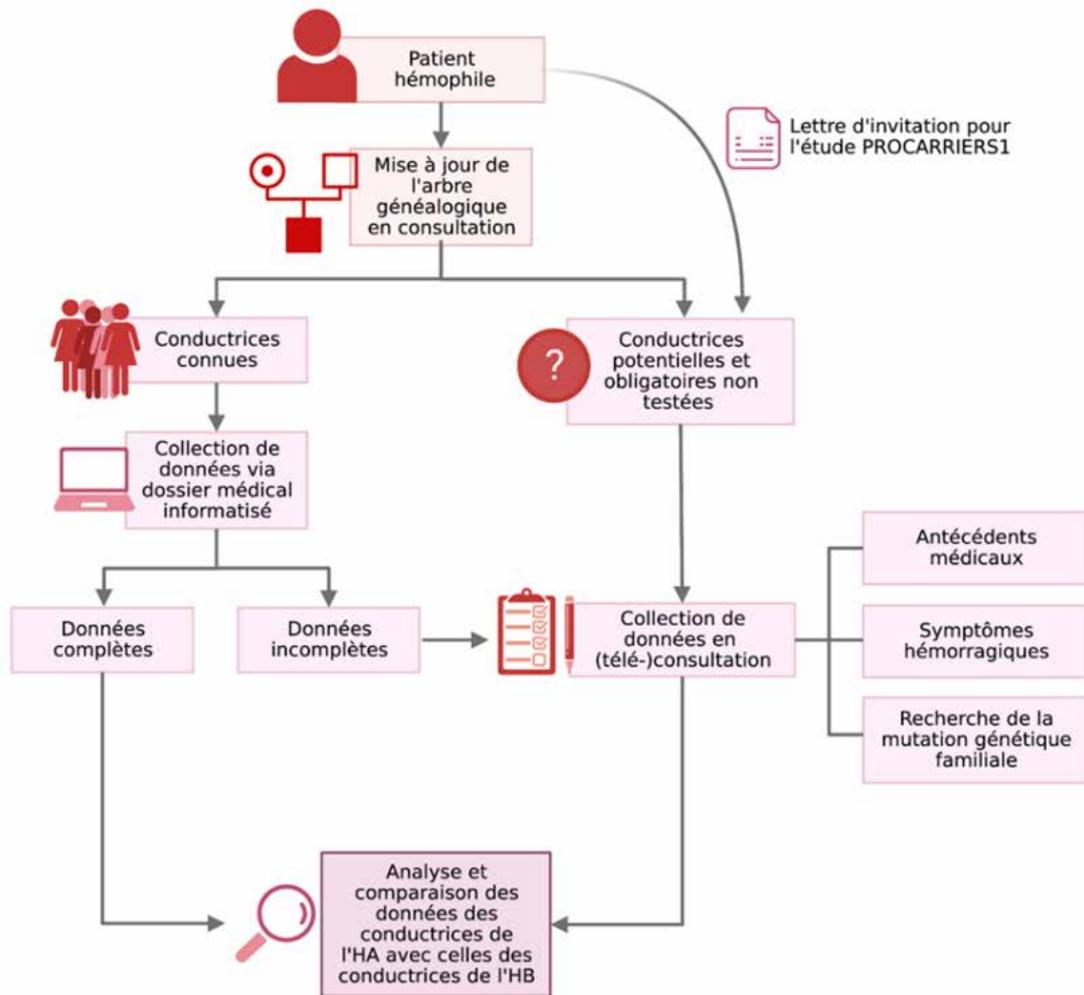
Malgré les multiples implications hématologiques et personnelles découlant du statut de conductrice, la majorité d'entre elles ne sont pas diagnostiquées. Elles ne bénéficient donc pas d'une prise en charge adéquate, qui devrait comprendre un conseil génétique, une évaluation du risque hémorragique et, le cas échéant, l'administration d'un traitement hémostatique.

Dans les services d'hématologie adulte et pédiatrique des Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), nous avons lancé en 2021 l'étude clinique « PROCARRIERS1 », ayant pour but d'identifier et de dépister proactivement toutes les conductrices de l'hémophilie dans les familles des patients hémophiles, ainsi que de comparer les conductrices de l'HA avec celles de l'HB concernant les concentrations plasmatiques en facteurs de coagulation, le phénotype hémorragique et les circonstances du diagnostic. La méthodologie de l'étude est décrite dans la figure 1. Le protocole de cette étude a été approuvé par le Comité d'éthique des CUSL.

Une analyse intermédiaire de notre étude montre que 219 patients dans 178 familles atteintes d'HA et 59 patients dans 49 familles atteintes d'HB sont actuellement suivis et que ces familles comprennent respectivement 643 (HA) et 231 (HB) femmes. 158 conductrices de l'HA et 68 conductrices de l'HB ont été confirmées comme porteuses de la mutation génétique sous-jacente. 185 conductrices obligatoires et 369 conductrices potentielles n'ont pas encore été dépistées. Chez les conductrices pour lesquelles les concentrations plasmatiques basales de facteur VIII (FVIII) ou de facteur IX (FIX) sont disponibles, 24% (n=41) présentent un déficit en FVIII et 33% (n=24) un déficit en FIX. Chez les femmes pour lesquelles l'âge au moment du diagnostic par test génétique est connu (201 HA, 93 HB), l'âge moyen au moment du diagnostic est de 31 (HA) et 30 (HB) ans.

Bien que nous ayons mis à jour les pedigrees de tous nos patients et que nous ayons entrepris des démarches proactives auprès des conductrices potentielles de l'hémophilie, le dépistage de ces dernières est encore largement incomplet dans notre centre, en raison d'obstacles tels qu'une communication intrafamiliale insuffisante ou un manque de sensibilisation à la problématique des conductrices. La stigmatisation de l'hémophilie dans certaines familles et/ou cultures peut également entraver le dépistage des conductrices. Bien qu'il soit souhaitable d'établir le statut de conductrice chez toutes les femmes, le dépistage systématique est à la fois difficile et ambitieux. Par conséquent, un ordre de priorité doit être établi, en commençant par les femmes en âge de procréer. Les patients atteints d'hémophilie, qui servent d'intermédiaires pour contacter les femmes non dépistées, doivent être sensibilisés à l'importance du dépistage des conductrices.

FIGURE 1. Méthodologie de l'étude PROCARRIERS1



HA: hémophilie A, HB: hémophilie B.

RÉFÉRENCES

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56. doi:10.1182/blood-2005-09-3879
2. Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia*. 2011;17(2):246-251. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02426.x
3. d'Oiron R: Carriers of Hemophilia A and Hemophilia B. In: *Inherited Bleeding Disorders in Women*, 2nd Edition. Wiley Blackwell; 2019:65-79.
4. van Galen KPM, d'Oiron R, James P, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2021;19(8):1883-1887. doi:10.1111/jth.15397

Les vaccins à ARN, une victoire de l'intelligence collective

Michel Goldman¹

Les vaccins contre le Covid-19 ont sauvé près de 20 millions de vie dans le monde selon les données modélisées par une équipe britannique [1]. Ce succès sans précédent est attribuable pour une large part aux vaccins à ARN messager. Ils ont été développés en un temps record, d'abord et avant tout grâce une technologie innovante qui est le fruit de plus de 30 ans de recherche académique multidisciplinaire. Le long et difficile parcours qui a conduit à cette nouvelle génération de vaccins a fait l'objet de plusieurs revues récentes [2–4]. Les obstacles à l'utilisation de l'ARN messager pour faire produire les antigènes vaccinaux *in vivo* étaient nombreux. Ils n'ont pu être surmontés que grâce à des recherches impliquant des biologistes moléculaires, des immunologistes, des chimistes et des pharmacologues. Il s'agissait d'abord de permettre la pénétration de l'ARN dans les cellules humaines tout en le protégeant de la destruction enzymatique par les RNAses qui sont ubiquitaires. Dans la suite d'expériences menées avec des liposomes, il s'est avéré que des nanoparticules lipidiques représentaient d'excellent vecteurs pour remplir cette double fonction. Il fallait encore surmonter un autre obstacle de taille lié aux propriétés immuno-inflammatoires de l'ARN qui limitent sa tolérance clinique. Les cellules humaines possèdent en effet différents récepteurs qui détectent l'ARN viral et déclenchent de puissantes réactions inflammatoires. Ce sont les recherches menées par Katalin Kariko et Drew Weissman qui ont apporter la solution, en démontrant que l'incorporation de pseudouridine dans l'ARNm réduit de manière considérable ses propriétés inflammatoires mais augmente aussi sa stabilité et facilite ainsi la synthèse de la protéine codée. D'autres modifications de la séquence non-codante de l'ARN viennent encore



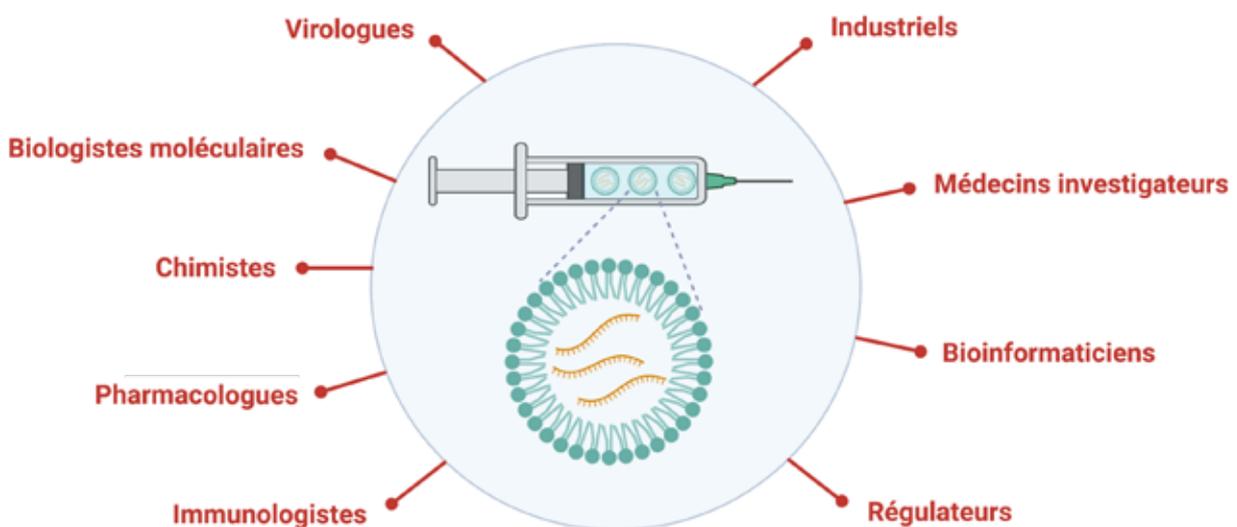
Editions de l'Académie Royale de Belgique, <https://academie-editions.be/biologie-et-medecine/481-639-la-medecine-d-apres.html#>

renforcer l'efficacité de la synthèse protéique après administration *in vivo*. En parallèle, les nanoparticules lipidiques utilisées pour encapsuler l'ARN se sont révélées des composants essentiels pour l'induction de puissantes réponses vaccinales. Ce sont en effet les lipides ionisables contenus dans les nanoparticules qui jouent le rôle d'adjuvant dans les vaccins à ARN anti-Covid-19 [5]. Ils sont très probablement en cause dans les rares réactions indésirables sévères qui ont été observées et qui doivent continuer à être surveillées [6].

Ainsi, parmi les différentes formulations de l'ARN qui ont été évaluées dans des essais cliniques depuis près de 15 ans, la plus prometteuse est sans nul doute celle qui fait appel à l'ARN avec modification nucléotidique, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Les firmes BioNTech en Allemagne et Moderna aux Etats-Unis disposaient des plateformes technologiques permettant de produire ces vaccins lorsque la pandémie de Covid-19 a surgi. Dès la publication de la séquence génomique du virus par des chercheurs chinois, elles ont donc pu se lancer dans la production de candidat-vaccins basés sur la séquence de la protéine Spike, choisie en raison des connaissances préexistantes sur les coronavirus apparentés au SARS-CoV-2. Les données pharmacologiques déjà disponibles sur ce type de vaccins ont permis de lancer très rapidement les premières études cliniques. Les données obtenues ont

permis de lancer sans délai les études de phase 3 à large échelle. Elles ont établi l'efficacité remarquable de ces vaccins et leur niveau de sécurité élevé. Sur cette base, les autorités réglementaires (Food and Drug Administration aux Etats-Unis, European Medicines Agency en Europe) ont autorisé leur déploiement à large échelle. On l'aura compris, le succès des vaccins à ARN ne peut être attribué ni à un seul chercheur, ni à une seule discipline. C'est la convergence des progrès de la biologie moléculaire, de la virologie, de l'immunologie, de la chimie et de la pharmacologie qui a permis leur développement. Et n'oublions pas les contributions des cliniciens-chercheurs, bioinformaticiens et régulateurs qui ont su répondre à l'urgence de santé publique sans compromettre la rigueur nécessaire en matière de sécurité.

Les multiples acteurs du développement des vaccins à ARN



Encore fallait-il répondre au défi de la production en masse de ces vaccins. C'est pour y faire face que BioNTech a noué un partenariat avec Pfizer et que le gouvernement américain a lancé l'*Operation Warp Speed*. En Europe, la Commission Européenne a mis en place un système de pré-commandes groupées pour les 27 Etats Membres qui a permis de faire rapidement bénéficier les citoyens européens d'une protection vaccinale efficace.

Même si l'apparition des variants Omicron a fort réduit la capacité des vaccins à empêcher l'infection et limiter la transmission du virus, ils restent tout à fait efficaces pour prévenir les formes graves du Covid-19, notamment grâce à l'induction de puissantes réponses des lymphocytes T, y compris les lymphocytes CD8 cytotoxiques [7].

Les connaissances accumulées sur les vaccins à ARN anti-Covid ont accéléré l'utilisation de cette plateforme technologique pour le développement de vaccins contre d'autres maladies infectieuses en particulier la grippe[8] mais aussi de vaccins thérapeutiques contre le cancer avec des premiers résultats très encourageants dans le mélanome (<https://bit.ly/3j0KJBe>). Dans ce domaine aussi, c'est la multidisciplinarité et la mobilisation de l'intelligence collective qui permettra des avancées victorieuses. Comme l'indiquait Jules Bordet «L'un des grands services que chaque science peut rendre à nos recherches, c'est de nous inviter, en servant d'introduction, à la quitter pour sa voisine.»

RÉFÉRENCES

1. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:1293–302.
2. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today.* 2019;28:100766.
3. Casadevall A. The mRNA vaccine revolution is the dividend from decades of basic science research. *J Clin Invest.* 2021;131:e153721.
4. Hogan MJ, Pardi N. mRNA Vaccines in the COVID-19 Pandemic and Beyond. *Annu Rev Med.* 2022;73:17–39.
5. Verbeke R, Hogan MJ, Loré K, Pardi N. Innate immune mechanisms of mRNA vaccines. *Immunity.* 2022;55:1993–2005.
6. Goldman M. The Safety of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Vigilance Is still Required. *J Clin Med.* 2022;11:1248.
7. Li C, Lee A, Grigoryan L, Arunachalam PS, Scott MKD, Trisal M, *et al.* Mechanisms of innate and adaptive immunity to the Pfizer-BioNTech BNT162b2 vaccine. *Nat Immunol.* 2022;23:543–555.
8. Arevalo CP, Bolton MJ, Le Sage V, Ye N, Furey C, Muramatsu H, *et al.* A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes. *Science.* 2022;378:899–904.

Conflits d'intérêts : Michel Goldman est membre des conseils d'administration de la Tuberculosis Vaccine Initiative et de Friends of the Global Fund Europe. Il représente la Fédération Européenne des Académies de Médecine au Civil Society Forum de l'agence européenne HERA. Il a fondé l'Institut d'Immunologie Médicale de l'Université libre de Bruxelles en partenariat avec GlaxoSmithKline et a été directeur exécutif de l'Innovative Medicines Initiative. Il est membre de l'Advisory Board d'AstraZeneca sur les anticorps monoclonaux.

AFFILIATIONS

1. Président de l'institut I3h (ULB), Membre de l'Académie Royale de Médecine de Belgique

CORRESPONDANCE

PR. MICHEL GOLDMAN
Institut I3h, Université libre de Bruxelles,
CP 135, 50 avenue Franklin Roosevelt
B-1050 Brussels, Belgium
mgoldman@i3health.eu
+32498 98 46 25

Utilisation d'un appareil de PCR en temps réel (BD MAX™) pour la détection des entéropathogènes dans un laboratoire de microbiologie

Ekaterina Melnik^{1,2}, Denis Daspremont¹, Tatiana Roy¹, Valérie Verbelen¹, Gatién Roussel¹

Use of a molecular multiplex real-time PCR system (BD MAX™) for enteric pathogens detection in microbiology laboratory

The development of molecular biology led to a new diagnostic tactic for gastrointestinal infections: a syndromic approach, which led to the development of numerous multipathogen molecular polymerase chain reaction (PCR) panels. We evaluated the BD MAX™ (BD Diagnostics, USA) system and compared the results with conventional methods used in our microbiology laboratory to determine if this approach could be implemented as a routine analysis. We also highlighted the practical advantages of a multipathogen molecular panel: reduction of the number of needed technologists needed per day to perform microbiological stool analyzes, easier stock management, and complete traceability for each clinical sample of reagents, expiry date, and user. Moreover, the the BD MAX™ system is easy to use, requires minimal training, and the bidirectional connection with the Laboratory Information System enables a more reliable encoding of the results. In some laboratories, molecular panels already replace conventional methods. Some of these panels' performances are very satisfactory and their cost are gradually becoming more affordable. Each microbiology laboratory can therefore consider the integration of a multipathogen molecular PCR panel in their routine work.

KEY WORDS

BD MAX™, diarrheal disease, enteric panels, infectious diarrhea, gastrointestinal, PCR multiplex

Devant l'essor de la biologie moléculaire, une nouvelle approche diagnostique des infections gastro-intestinales, l'approche syndromique, a vu le jour et de nombreux panels de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) multiplex ont été développés. Ce contexte nous a conduits à évaluer le système de biologie moléculaire BD MAX™ (BD Diagnostics, USA) ainsi que l'intégration d'un tel automate dans une routine de laboratoire périphérique. Les résultats obtenus avec ce système ont été comparés aux méthodes conventionnelles utilisées dans notre laboratoire de microbiologie. Nous avons évalué non seulement ses performances mais également les avantages de l'approche syndromique par biologie moléculaire en termes pratiques : diminution du nombre d'équivalents temps plein (ETP) technologie nécessaire par jour pour effectuer les analyses microbiologiques sur les selles, amélioration du temps de rendu des résultats, gestion des stocks facilitée et traçabilité complète pour chaque échantillon clinique des lots de réactifs, leur date de péremption ainsi que l'utilisateur de l'appareil, facilité d'utilisation de l'appareil BD MAX™ nécessitant peu de formation et connexion bidirectionnelle avec le *Laboratory Information System* (LIS) permettant un encodage plus fiable des résultats. Devant le faible rendement et le volume de temps important consacré au poste du diagnostic gastro-intestinal, les panels moléculaires ont déjà remplacé les méthodes conventionnelles dans certains laboratoires. Les performances analytiques de certains de ces panels sont tout-à-fait satisfaisantes et leur prix devient de plus en plus abordable. Chaque laboratoire de microbiologie peut donc envisager l'intégration d'un panel PCR multiplex dans son travail de routine.

What is already known about the topic?

Gastrointestinal infections = leading cause of health care consultations

Syndromic approach with multipathogen molecular PCR panels = very efficient but expensive

Que savons-nous à ce propos ?

Infections gastro-intestinales = motif de consultation très fréquent

Approche syndromique = très performante mais très coûteuse

What does this article teach us?

Practical advantages of the syndromic approach in a peripheral lab: turnaround time of the results, technician's time, integration in the analytical flow, and stock management

Que nous apporte cet article ?

Intégration de l'approche syndromique dans un laboratoire périphérique : temps de rendu des résultats, temps technologique, flux analytique, gestion des stocks

INTRODUCTION

Selon le Centers for Disease Control and Prevention, on dénombre chaque année aux USA 48 millions d'épisodes de gastro-entérite, 128 000 hospitalisations et 3 000 décès (en particulier chez les enfants de moins de 5 ans) [1].

La plupart de ces gastro-entérites sont d'origine virale. Les rotavirus sont responsables de plus de 50% des cas, surtout chez le nourrisson, tandis que les norovirus, souvent liés à une contamination alimentaire, surviennent à tout âge et sont source d'épidémies en collectivité. Dans une proportion bien moindre, on retrouve les adénovirus 40 et 41, les astrovirus et les sapovirus [2]. Parmi les étiologies bactériennes, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. et *Escherichia coli* producteur de Shiga-toxines (STEC), *Campylobacter* spp. et *Yersinia enterocolitica* sont les pathogènes les plus fréquents [3]. *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp. et *Entamoeba histolytica* sont les causes majeures des infections parasitaires [4] mais restent peu fréquents dans les pays industrialisés.

En bactériologie, la prescription d'une analyse de selles est justifiée devant une atteinte sévère, des signes de diarrhée inflammatoire ou dans certains contextes particuliers (immunodépression, voyage, syndrome cholériforme, hyperéosinophilie, ...). Seuls des renseignements cliniques pertinents permettent d'orienter la recherche vers des pathogènes particuliers. Actuellement, l'absence de ces renseignements cliniques fait de la coproculture l'une des analyses les moins efficaces de la bactériologie : des études ont montré un rendement diagnostique de 1.5% à 5.6% et un coût par culture positive très élevé [5].

L'utilisation des méthodes moléculaires pour la détection des entéro-pathogènes a montré une sensibilité supérieure aux méthodes conventionnelles [6-7], une réduction du temps de rendu des résultats (8) ainsi qu'une réduction globale au niveau des coûts de soins de santé [9].

OBJECTIFS

Au laboratoire de microbiologie de la Clinique Saint-Pierre Ottignies, nous avons évalué le système BD MAX™ pour la recherche moléculaire des entéro-pathogènes (bactéries, parasites et virus) par comparaison aux méthodes conventionnelles utilisées afin de déterminer la place d'un tel automate en routine, tout en mettant en évidence ses avantages mais également ses inconvénients.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

ECHANTILLONS

L'étude a été réalisée rétrospectivement sur une collection de selles molles ou liquides (n = 77) de patients adultes et pédiatriques issues de la routine, accompagnées d'une prescription de recherche de pathogènes gastro-intestinaux (coproculture, recherche virale ou parasitaire). Les techniques conventionnelles ont été réalisées au moment de la réception de l'échantillon, puis les échantillons ont été conservés à - 80°C dans un récipient stérile sans conservateur pour que les panels PCR puissent être réalisés ultérieurement et en même temps. La totalité des échantillons n'a pas été testée avec tous les panels mais une sélection a à chaque fois été réalisée pour challenger le panel de la manière la plus intéressante en fonction des résultats antérieurs obtenus par les techniques conventionnelles.

TECHNIQUES CONVENTIONNELLES

Les échantillons ont été cultivés sur des milieux de culture sélectifs pour la détection de *Salmonella* spp. (gélose XLD/ OSCM II, Thermo Fisher Scientific, USA; bouillon Rappaport Vassiliadis, E&O Laboratories, Ecosse; milieu BPLS Vert Brillant modifié, Thermo Fisher Scientific, USA), *Shigella* spp. (gélose XLD/ OSCM II, Thermo Fisher Scientific, USA),

Yersinia spp. et *Aeromonas* spp. (gélose CIN, BD Diagnostics, USA) et *Campylobacter* spp. (gélose Karmali, Thermo Fisher Scientific, USA). Les cultures ont été incubées à 35°C pendant 48h pour la détection de *Salmonella* spp. et *Shigella* spp., à 29°C pendant 48h pour *Yersinia* spp. et à 42°C pendant 48h en microaérophilie pour *Campylobacter* spp. L'identification des colonies suspectes a été réalisée par Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Allemagne) et confirmée pour *Shigella* spp. par tests biochimiques (carte ID VITEK², bioMérieux, France).

La recherche virale a été effectuée par immunochromatographie selon les recommandations du fabricant pour la détection simultanée du Rotavirus et Adénovirus (Combi-Strip, CORIS BioConcept, Belgique). En cas de positivité du test pour l'Adénovirus, une recherche de l'Adénovirus 40/41 a été réalisée (40/41 Adeno-Strip, CORIS BioConcept, Belgique). Le Norovirus a été recherché par PCR sur le système GeneXpert[®] Dx (Xpert[®] Norovirus, Cepheid, USA).

La recherche de parasites a été effectuée par examen microscopique après concentration (DiaMondial Paraprep, Diagnostic Mondial Laboratories, Autriche) et par immunochromatographie pour la détection de *Giardia intestinalis* et *Cryptosporidium* spp. (GIARDIA/CRYPTOSPORIDIUM QUIK CHEK[™], TechLab, USA).

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE PAR BD MAX[™]

Le système BD MAX[™] (BD Diagnostics, USA) est un appareil de diagnostic *in vitro* automatisé de PCR en temps réel proposant 4 panels pour la recherche d'entéropathogènes :

- « Extended Enteric Bacterial Panel » (EEBP) utilisé conjointement au « Enteric Bacterial Panel » (EBP) et détectant 8 cibles : *Salmonella* spp., *Shigella* spp./*E. coli* entéro-invasif (EIEC), *Campylobacter* spp. (*C. jejuni* et *C. coli*), gènes de Shiga-toxines (*stx1* et *stx2*), *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* entéro-toxinogène (ETEC), *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*, *V. cholerae* et *V. vulnificus*) et *Plesiomonas shigelloides*.
- « Enteric Parasite Panel » (EPP) détectant 3 cibles : *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium* spp. (*C. parvum* et *C. hominis*) et *Entamoeba histolytica*.
- « Enteric Viral Panel » (EVP) détectant 5 cibles : Norovirus (GI et GII), Rotavirus A, Adénovirus F40/41, Sapovirus (génogroupes I, II, IV, V) et Astrovirus humain.

Pour chaque échantillon, 10 µL de selles ont été prélevés via une oëse calibrée et déchargés en faisant tourner cette dernière dans un BD MAX[™] Sample Buffer Tube

(SBT). Pour EPP, le SBT a ensuite subi une lyse thermique sur le BD Pre-warm Heater. Les SBT sont ensuite chargés sur le rack (pouvant contenir jusqu'à 12 échantillons) ainsi que les barrettes réactives contenant les différents consommables nécessaires. L'automate réalise la lyse et l'extraction pour transférer ensuite l'échantillon extrait dans une (pour EPP) ou deux (pour EEBP et EVP) des 24 chambres de la cassette PCR. L'appareil peut accueillir deux racks indépendants (pour un maximum de 24 échantillons traités simultanément) et deux cassettes PCR (48 chambres d'amplification)

En cas de résultat invalide, un nouveau test a été réalisé sur le BD MAX[™] à partir de l'échantillon de départ.

Interprétation des résultats et gestion des discordances. Les résultats de 34 EEBP, 30 EPP et 18 EVP ont été comparés aux résultats obtenus par les méthodes conventionnelles utilisées dans notre laboratoire.

En cas de discordance, une autre méthode moléculaire a été réalisée : DiagCORE[®] Gastrointestinal Panel v2 sur l'appareil QIAstat-Dx[®] (QIAGEN, Hilden, Allemagne). Le résultat final retenu a été celui confirmé par au moins deux techniques.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

EXTENDED ENTERIC BACTERIAL PANEL (TABLEAU 1)

Tous les pathogènes cultivés en routine ont été détectés par le BD MAX[™]. Dans 5 panels sur 34 (15%), nous avons observé une détection supplémentaire de *Campylobacter* spp. (n=1), *Shigella* spp./EIEC (n=3), *Vibrio* spp. (n=1), *Plesiomonas shigelloides* (n=1) et ETEC (n=3). Ces échantillons ont été analysés par le QIAstat-Dx[®] et le résultat final retenu a été celui confirmé par au moins deux techniques.

Après traitement des discordances, on obtient un taux de concordance de 100% (tous les pathogènes retrouvés par le BD MAX[™] ont été confirmés par le QIAstat-Dx[®]).

Aucun résultat invalide ne fut observé.

ENTERIC PARASITE PANEL (TABLEAU 2)

Sur les 30 échantillons, nous avons observé une concordance de 100% avec les résultats de la routine (microscopie et/ou test immunochromatographique) sans détection supplémentaire de parasites. 3 résultats invalides ont été observés (10%) pour lesquels un rerun a été effectué et a permis d'obtenir un résultat final.

TABLEAU 1. Résultats des BD MAX™ Enteric Bacterial Panels utilisés conjointement aux Extended Enteric Bacterial Panels.

Enteric Bacterial Panel	<i>Salmonella</i> spp.		<i>Campylobacter</i> spp.		<i>Shigella</i> spp./EIEC		
	BD MAX		BD MAX		BD MAX		
	+	-	+	-	+	-	
Culture	+	9	0	6	0	5	0
	-	0	25	1	27	3	26
Extended Enteric Bacterial Panel	<i>P. shigelloides</i>		<i>Vibrio</i> spp.		<i>Y. enterocolitica</i>		
	BD MAX		BD MAX		BD MAX		
	+	-	+	-	+	-	
Culture	+	0	0	0	0	2	0
	-	1	0	1	0	0	32

Détection supplémentaire	ETEC
	BD MAX
	3

TABLEAU 2. Résultats des BD MAX™ Enteric Parasite Panels.

Enteric Parasite Panel	<i>G. lamblia</i>		<i>Cryptosporidium</i> spp.		<i>E. histolytica</i>		
	BD MAX		BD MAX		BD MAX		
	+	-	+	-	+	-	
Routine	+	12	0	1	0	0	0
	-	0	18	0	29	0	30

ENTERIC VIRAL PANEL (TABLEAU 3)

Tous les virus détectés en routine ont bien été identifiés par le BD MAX™. Une détection supplémentaire de Sapovirus (n=3) et d'Astrovirus (n=1) a été confirmée par le QIAstat. 1 seule discordance a été observée entre les 2 méthodes

moléculaires (échantillon négatif en routine, Sapovirus et Astrovirus détectés par BD MAX™, et Astrovirus seul détecté par QIAstat-Dx®. Aucun résultat invalide ne fut observé.

TABLEAU 3. Résultats des BD MAX™ Enteric Viral Panels.

Enteric Viral Panel	Norovirus		Rotavirus		Adénovirus 40/41		
	BD MAX		BD MAX		BD MAX		
	+	-	+	-	+	-	
Routine	+	4	0	1	0	1	0
	-	0	0	0	10	0	11

Détection supplémentaire	Sapovirus	Astrovirus
	BD MAX	BD MAX
	3	1

ASPECTS PRATIQUES

1.5 ETP technologique sont nécessaires par jour dans notre laboratoire pour effectuer les analyses microbiologiques sur les selles avec les méthodes conventionnelles. 0.5 ETP technologique par jour a été suffisant pour réaliser les panels PCR.

Les méthodes conventionnelles permettent un temps de rendu des résultats de 48 à 96h pour la culture bactérienne, 1h pour les tests antigéniques viraux et 24h pour la recherche parasitaire. L'utilisation des panels PCR permettrait un temps de rendu des résultats de 12h pour un travail par batch et de 2h pour un travail au test par test.

Cinq milieux de culture, 3 tests antigéniques et 1 test PCR sont utilisés en routine et nécessitent une gestion des stocks conséquente. 3 panels PCR peuvent remplacer ces méthodes conventionnelles avec une traçabilité complète pour chaque échantillon clinique des lots de réactifs, leur date de péremption ainsi que l'utilisateur de l'appareil.

La facilité d'utilisation de l'appareil BD MAX™ (moyenne du temps de manipulations = 4 minutes/échantillon) permet également de diminuer le temps de formation nécessaire au technologue.

Cependant, les techniques conventionnelles de culture bactérienne et de recherche microscopique de parasites ne peuvent être complètement abandonnées car elles permettent, si nécessaire, la confirmation de résultats positifs, la réalisation d'un antibiogramme et une recherche plus étendue.

Une connexion bidirectionnelle avec le LIS est possible, permettant ainsi un gain de temps pour l'encodage des résultats, une absence d'erreur de retranscription des résultats et une traçabilité complète des réactifs.

En 2019, notre laboratoire a effectué 577 recherches virales, 4462 coprocultures et 4304 recherches de parasites intestinaux. Le coût des réactifs nécessaires (hors prix de l'automate et des maintenances) pour la réalisation de ces analyses par les panels entériques sur le BD MAX™ aurait été 3 fois supérieur au coût des réactifs des méthodes conventionnelles.

Le tableau 4 résume les avantages et les inconvénients des méthodes conventionnelles et du BD MAX™.

TABLEAU 4 : Avantages et inconvénients des méthodes conventionnelles de détection d'entéropathogènes et du BD MAX

	Méthodes conventionnelles	BD MAX
Avantages	<p><u>Culture bactérienne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - méthode de référence - très spécifique <p><u>Tests immunochromatographiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rapidité du résultat - facilité d'utilisation <p><u>Microscopie pour recherche de parasites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - identification d'un éventail plus large de parasites 	<ul style="list-style-type: none"> - temps de rendu des résultats réduit - sensibilité accrue - temps-technologie réduit - facilité d'utilisation - intégration à la routine - peu de volume d'échantillon nécessaire - gestion des stocks simplifiée
Inconvénients	<p><u>Culture bactérienne :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - temps de rendu des résultats long (jusque 96h) - chronophage - gestion des stocks fastidieuse <p><u>Tests immunochromatographiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - performances inférieures à la biologie moléculaire - panel de tests restreint - interprétation subjective du résultat (lecture à l'œil nu) <p><u>Microscopie pour recherche de parasites :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - manque de sensibilité - technique fastidieuse - expertise technologique-dépendant 	<ul style="list-style-type: none"> - coût des réactifs élevé - les résultats positifs doivent être remis en culture pour la réalisation de l'antibiogramme - travail par batch : jusque 24 panels par run - absence dans les panels de certains pathogènes (p.ex. <i>Aeromonas</i> spp.)

LIMITES DE L'ÉTUDE

La première limite de cette étude est son aspect rétrospectif : toutes les méthodes conventionnelles ont été réalisées à la réception de l'échantillon alors que les panels PCR ont été réalisés après un certain temps de congélation.

Une autre limite importante est la confirmation des résultats discordants : un autre panel multiplex a été utilisé ne présentant pas tout-à-fait les mêmes cibles au lieu de vérifier la présence de chaque cible par une PCR monoplex.

CONCLUSION

L'objectif principal d'une coproculture est d'isoler un nombre limité d'espèces bactériennes réputées pathogènes. La stratégie actuelle est donc de réaliser

une coproculture standard en recherchant les agents les plus fréquents. Au niveau bactérien, on recherchera essentiellement *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. et *Yersinia* spp. Au niveau viral, le Norovirus, le Rotavirus, l'Adénovirus 40/41 et plus rarement le Sapovirus et l'Astrovirus. En ce qui concerne les parasites, les deux pathogènes les plus fréquents sont *Giardia intestinalis* et *Cryptosporidium* spp. (*Entamoeba histolytica* étant beaucoup plus rarement retrouvé dans nos régions). Les 4 panels entériques BD MAX™ sont de ce point de vue parfaitement adaptés à une utilisation en routine.

Les techniques moléculaires sont une alternative très intéressante de plusieurs points de vue. Tout d'abord parce qu'elles sont plus sensibles [6, 7, 9-11] : malgré un petit échantillonnage, tous les pathogènes retrouvés par les méthodes conventionnelles ont bien été détectés par le BD MAX™ et très peu de résultats invalides ont été

enregistrés (0% pour EEBP, 0% pour EVP et 10% pour EPP). Au total, 15 entéropathogènes (19%) ont été retrouvés en plus (dont 9 bactéries (26%) pour EEBP et 4 virus (22%) pour EVP). Les performances des panels entériques du BD MAX™ ont déjà été largement décrites dans la littérature [12 à 17].

Cependant, une sensibilité augmentée mène à une détection de charge bactérienne plus faible ainsi qu'à la détection de plusieurs pathogènes dans un même échantillon. Devant ces co-infections et des valeurs de Cycle threshold (Ct) élevées, on ne doit pas perdre de vue l'éventualité d'un portage asymptomatique (p. ex. *Salmonella* spp.) [18].

Un autre aspect important est le temps de rendu des résultats, qui peut aller jusqu'à 96 heures avec les cultures conventionnelles, et qui se voit drastiquement diminué avec les techniques moléculaires, ce qui permet une meilleure prise en charge du patient, une prescription antibiotique plus raisonnée et une meilleure gestion de prévention de transmission d'infection.

Le panel parasitaire présente, quant à lui, un avantage plus limité par rapport aux techniques immunochromatographiques (présentant une bonne sensibilité [11], plus rapides et moins coûteuses) au vu de la rareté de l'isolement de *E. histolytica* dans la pratique quotidienne.

Contrairement au panel parasitaire, le panel viral est plus intéressant car il permet de détecter, en plus du Rotavirus et de l'Adénovirus, le Norovirus pour lequel la technique immunochromatographique ne présente pas de bonnes performances et pour la recherche duquel une méthode de biologie moléculaire est nécessaire [19, 20].

En conclusion, bien que l'approche moléculaire présente quelques inconvénients et nécessite un investissement financier important pour le laboratoire, les panels entériques du BD MAX™ semblent pouvoir occuper une place intéressante dans un laboratoire de microbiologie de routine pour diminuer le temps de rendu des résultats, faciliter le flux analytique (travail par batch) et permettre une meilleure prise en charge des patients.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Techniques moléculaires : alternative intéressante mais interprétation des résultats pouvant être compliquée.
- Temps de rendu des résultats diminué mais nécessité de continuer les cultures classiques en vue de la réalisation d'un antibiogramme.
- Flux analytique facilité.
- Coût non négligeable.

RÉFÉRENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. *Foodborne germs and illnesses*. En ligne <https://www.cdc.gov/foodsafety/foodborne-germs.html>
2. Centre Hospitalier Universitaire de Dijon. 2019. *Rapport annuel d'activité Centre National de Référence virus des gastro-entérites*. En ligne <http://www.cnr-ve.org/wp-content/uploads/documents/RAPPORT%20ACTIVITES%202019.pdf>
3. Société française de microbiologie. *Gastro-entérites*. In : *REMIC : Société française de Microbiologie Ed* ; 2018 : p.221-227.
4. Société française de microbiologie. *Infections parasitaires du système digestif*. In : *REMIC : Société française de Microbiologie Ed* ; 2018 : p.229-233.
5. Lee JY, Cho SY, Hae Hwang HS, Ryu JY, Lee J, Song ID, Kim BJ, Kim JW, Chang SK, Choi CH. Diagnostic yield of stool culture and predictive factors for positive culture in patients with diarrheal illness. *Medicine (Baltimore)*.2017; 96 (30): e7641. DOI: 10.1097/MD.00000000000007641
6. Yoo J, Park J, Lee HK, Yu JK, Lee GD, Park KG, Oak HC, Park YJ. Comparative evaluation of Seegene Allplex Gastrointestinal, Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel, and BD MAX Enteric Assays for detection of gastrointestinal pathogens in clinical stool specimens. *Arch Pathol Lab Med*.2019; 143 (8) : 999-1005. DOI : 10.5858/arpa.2018-0002-OA
7. Bruijnesteijn van Coppenraet LES, Dullaert-de Boer M, Ruijs GJHM, van der Reijden WA, van der Zanden AGM, Weel JFL, Schuurs TA. Case-control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clin Microbiol Infect*.2015; 21 (6): 592.e9-19. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.007.
8. Mortensen JE, Ventrola C, Hanna S, Walter A. Comparison of time-motion analysis of conventional stool culture and the BD MAX Enteric Bacterial Panel (EBP). *BMC Clin Pathol*.2015; 15:9. DOI: 10.1186/s12907-015-0010-8.
9. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, Velez L, Rand KH. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health care costs. *J Clin Microbiol*.2018; 56:e01457-17. DOI: 10.1128/JCM.01457-17.
10. Kim J, Kim HS, Kim H-S, Kim J-S, Song W, Lee KM, Lee S, Park KU, Lee W, Hong YJ. Evaluation of an immunochromatographic assay for the rapid and simultaneous detection of rotavirus and adenovirus in stool samples. *Ann Lab Med*.2014; 34 (3): 216-222. DOI: 10.3343/alm.2014.34.3.216
11. Elsafi SH, Al-Maqati TN, Hussein MI, Adam AA, Abu Hassan MM, Al Zahrani EM. Comparison of microscopy, rapid immunoassay, and molecular techniques for the detection of *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum*. *Parasitol res*.2013; 112 (4): 1641-1646. DOI: 10.1007/s00436-013-3319-1.

12. Stokes W, Simner PJ, Mortensen J, Oethinger M, Stellrecht K, Lockamy E, Lay T, Bouchy P, Pillai DR. Multicenter Clinical Validation of the Molecular BD Max Enteric Viral Panel for Detection of Enteric Pathogens. *J Clin Microbiol.*2019; 57:e00306-19. DOI: 10.1128/JCM.00306-19.
13. Anderson NW, Buchan BW, Ledebouer NA. Comparison of the BD MAX Enteric Bacterial Panel to Routine Culture Methods for Detection of *Campylobacter*, Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (O157), *Salmonella*, and *Shigella* Isolates in Preserved Stool Specimens. *J Clin Microbiol.*2014; 52: 1222-1224. DOI: 10.1128/JCM.03099-13.
14. Harrington SM, Buchan BW, Doern C, Fader R, Ferraro MJ, Pillai DR, Rychert J, Doyle L, Lainesse A, Karchmer T, Mortensen JE. Multicenter Evaluation of the BD Max Enteric Bacterial Panel PCR Assay for Rapid Detection of *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. (*C. jejuni* and *C. coli*), and Shiga Toxin 1 and 2 Genes. *J Clin Microbiol.*2015; 53: 1639-1647. DOI: 10.1128/JCM.03480-14.
15. Simner PJ, Oethinger M, Stellrecht KA, Pillai DR, Yogev R, Leblond H, Mortensen JM. Multisite Evaluation of the BD Max Extended Enteric Bacterial Panel for Detection of *Yersinia enterocolitica*, Enterotoxinogenic *Escherichia coli*, *Vibrio*, and *Plesiomonas shigelloides* from Stool Specimens. *J Clin Microbiol.*2017; 55: 3258-3266. DOI: 10.1128/JCM.00911-17.
16. Molling P, Nilsson P, Ennefors T, Ogren J, Floren K, Thulin Hedberg S, Sundqvist M. Evaluation of the BD Max Enteric Parasite Panel for Clinical Diagnostics. *J Clin Microbiol.* 2016; 54: 443-444. DOI: 10.1128/JCM.02100-15.
17. Madison-Antenucci S, Relich RF, Doyle L, Espina N, Fuller D, Karchmer T, Lainesse A, Mortensen JE, Pancholi P, Veros W, Harrington SM. Multicenter Evaluation of BD Max Enteric Parasite Real-Time PCR Assay for Detection of *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium hominis*, *Cryptosporidium parvum*, and *Entamoeba histolytica*. *J Clin Microbiol.*2016; 54: 2681-2688. DOI: 10.1128/JCM.00765-16.
18. Yalanchili H, Dandachi D, Okhuysen P. Use and interpretation of enteropathogen multiplex nucleic acid amplification tests in patients with suspected infectious diarrhea. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 14 (11): 646-652.
19. Ambert-Balay K, Pothier P. Evaluation of 4 Immunochromatographic Tests for Rapid Detection of Norovirus in Faecal Samples. *J Clin Virol.* 2012; 56 (3): 194-198. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.11.001.
20. Henningsson A, Nilsson Bowers A, Nordgren J, Quttineh M, Matussek A, Haglund S. Rapid diagnosis of acute norovirus-associated gastroenteritis: evaluation of the Xpert Norovirus assay and its implementation as a 24/7 service in three hospitals in Jonkoping County, Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*2017; 36 (10): 1867-1871. DOI: 10.1007/s10096-017-3005-9.

Conflits d'intérêts : aucun.

AFFILIATIONS

1. Laboratoire de microbiologie, Clinique Saint-Pierre, Avenue Reine Fabiola n°9, 1340 Ottignies, Belgique
2. auteur correspondant : ekaterina.melnik@jolimont.be – 065/38.57.65

CORRESPONDANCE

EKATERINA MELNIK
 Clinique Saint-Pierre
 Laboratoire de microbiologie
 Avenue Reine Fabiola 9
 B-1340 Ottignies
 ekaterina.melnik@jolimont.be
 065/38.57.65

Cas d'un pseudo-anévrisme de l'artère pédieuse

Une complication rare d'une entorse de cheville

Yaseen Golamhossein, Pierre Milet ⁽¹⁾

Case report of a pseudoaneurysm of the pedal artery: a rare ankle sprain complication

Ankle sprains represent a frequent reason for general or emergency medicine consultations. The most common complications are ligament lesions, bone avulsions, and hemarthroses. The pseudoaneurysm of the pedal artery is an often overlooked and rare complication. The case presented in this article is that of a 32-year-old man treated for a sprained ankle 3 weeks before. He received conservative treatment because no fractures were detected during the X-ray examination. Two weeks later, he presented with a pulsatile mass in front of the anterior talofibular ligament, associated with a small wound.

KEY WORDS

Pedal artery pseudoaneurysm, ankle sprain, peripheral arteries

Les entorses de cheville représentent un motif de consultation fréquent en médecine générale ou en médecine d'urgence. Les complications les plus fréquentes sont les lésions ligamentaires, les arrachements osseux et les hémarthroses. Il existe également une complication rare, souvent méconnue, qui est le pseudo anévrisme de l'artère pédieuse. Nous présentons le cas d'un homme de 32 ans traité pour une entorse à la cheville depuis 3 semaines. Il a reçu un traitement conservateur, car aucune fracture n'a été montrée sur la radiographie. Deux semaines après, il se présente avec une masse pulsatile, en avant du ligament talo-fibulaire antérieur, associée à une petite plaie.

What is already known about the topic?

A false aneurysm, also known as a pseudoaneurysm, is a hematoma formed as a result of a leak in the wall of the arteries and contained in by surrounding tissue. True aneurysm involves all three layers of the blood vessel wall. Dorsalis pedis pseudoaneurysms are rare and can result from numerous iatrogenic influences, including, but not limited to, a direct and/or penetrating trauma, orthopedic procedures, for instance after Lisfranc surgery, an ankle arthroscopy, or a sport injury (1,2)..

Que savons-nous à ce propos ?

Un faux anévrisme, également appelé pseudo-anévrisme, est un hématome formé à la suite d'une fuite sanguine au travers une petite brèche dans une paroi artérielle et contenu dans les tissus environnants.

Le véritable anévrisme implique les trois couches de la paroi des vaisseaux sanguins. Les pseudo-anévrismes de l'artère pédieuse sont rares et peuvent résulter de nombreuses influences iatrogènes, y compris, mais sans s'y limiter, un traumatisme direct et/ou pénétrant, des interventions orthopédiques, par exemple, après une chirurgie de Lisfranc, une arthroscopie de la cheville, ou encore une blessure sportive (1,2).

What does this article teach for us?

This article illustrates a rare complication of a frequent trauma. Signs and symptoms are presented. The imaging exploration strategy and appropriate treatments are discussed.

Que nous apporte cet article ?

Cet article illustre une rare complication d'un traumatisme fréquent. Les signes et les symptômes sont présentés. La stratégie d'exploration par imagerie et les traitements adéquats sont discutés.

CAS CLINIQUE

Les anévrismes et pseudo-anévrismes de l'artère pédieuse sont des affections rares. Nous rapportons le cas d'un patient souffrant d'une tuméfaction pulsatile de la face dorsale du pied gauche, secondaire à un traumatisme en varus forcé de la cheville lors de la pratique d'une activité sportive survenu trois semaines plus tôt.

Il avait alors bénéficié d'un traitement conservateur, associant du repos, la surélévation du membre, de la cryothérapie, une contention, et la prescription d'un traitement antalgique et anti-inflammatoire.

Dans les deux semaines qui ont suivi, est apparu, en regard du faisceau antérieur du ligament latéral externe de la cheville gauche, un gonflement rouge avec sensation de chaleur associé à une petite plaie. Une couverture antibiotique fut instaurée par le médecin traitant, ainsi que des soins locaux.

Une semaine plus tard, le patient est admis en salle d'urgence pour l'apparition d'un saignement aigu, important, en jet survenu à son domicile et tari lors de l'admission.

À l'examen clinique, on observe une tuméfaction de la face antérieure de la cheville gauche, chaude, tuméfiée, pulsatile, fluctuante, centrée sur une minime plaie.

Une échographie Doppler artérielle est réalisée (Figures A et B), et révèle d'une part une lésion de l'artère pédieuse gauche, à hauteur de l'articulation de Chopart, correspondant à un pseudo-anévrisme de cette même artère et d'autre part un hématome s'écoulant vers le bord latéral du pied.

Un complément d'imagerie par angio-CT des membres inférieurs confirme la présence d'un pseudo-anévrisme de 26 mm au niveau de l'artère pédieuse gauche (Figures C et D).

La prise en charge est d'emblée chirurgicale et l'exploration met en évidence un défaut de 5 mm au niveau de la paroi de l'artère pédieuse, avec des berges légèrement émoussées. La restauration vasculaire fit usage d'un greffon veineux, suturé en patch sur la lésion. L'évolution clinique est favorable.

Le suivi est favorable. Le patient a eu une récupération postopératoire sans complication et ne présente aucun symptôme séquellaire.

FIGURE A ET B.



L'écho-Doppler de la cheville met en évidence une fistule (têtes de flèches) de l'artère tibiale antérieure droite (flèche) alimentant un pseudoanévrisme (étoile)



L'angiostScanner de la cheville démontre le trajet fistuleux (tête de flèche) de l'artère tibiale antérieure aboutissant à un pseudo-anévrisme (étoile). La reconstruction 3D permet d'identifier clairement la topographie du pseudo-anévrisme et son rapport avec l'artère tibiale antérieure (flèche)

DISCUSSION

Les pseudo-anévrismes de l'artère pédieuse sont de rares complications, survenant le plus souvent dans le décours d'un traumatisme au niveau du membre inférieur tel qu'une entorse de la cheville, la réception d'un objet sur le pied, voire des suites. Des minimes traumatismes répétés, ou d'une compression prolongée. (3,4).

Le traumatisme, généralement bénin, mène rarement à une consultation de première intention et le diagnostic est fréquemment suspecté ou envisagé dans un second temps, devant une tuméfaction persistante, douloureuse et, souvent pulsatile. S'ils ne sont pas traités dans un délai adéquat, les pseudo-anévrismes peuvent s'élargir progressivement entraînant un risque de thrombose avec une embolisation distale. Les pseudo-anévrismes de l'artère pédieuse surviennent parfois dans des conditions iatrogènes, telles qu'une chirurgie dans les suites d'une arthroscopie du Lisfranc, d'une ostéosynthèse de tibia, ou d'une arthroscopie de la cheville (5-7). La lésion peut être issue soit d'un traumatisme pénétrant soit d'un traumatisme contondant qui crée une brèche dans la paroi artérielle, provoquant un saignement local, contenu au sein des tissus avoisinants.

Cependant, certains vaisseaux sont prédisposés à la formation de pseudo-anévrismes, principalement dans le cas de maladies avec troubles du collagène, telles que : la maladie de Marfan, le syndrome d'Ehlers-Danlos, la maladie de Behçet ou la dysplasie fibromusculaire de

type IV. Par ailleurs, Les patients présentant des facteurs de risque vasculaires tels qu'une hypertension artérielle, un diabète mal équilibré, un tabagisme important et une dyslipidémie sont également à risque de développer cette pathologie (8).

La présentation clinique des pseudo-anévrismes de l'artère pédieuse varie incluant des symptômes de gonflement localisé avec une sensation de pression et/ou le signe classique d'une masse pulsatile. Toutefois, la pulsatilité fait défaut si le pseudo-anévrisme est thrombosé. Dans le cas d'érosion de la surface cutanée, un saignement s'extériorise. Des symptômes neurologiques peuvent également y être associés sous forme de paresthésies suite à la compression du faisceau neurovasculaire. Des signes d'embolie distale peuvent également accompagner la symptomatologie.

Exceptionnellement, un bruit systolique lors de l'auscultation ou l'absence de pouls distal peuvent être détectés à l'examen clinique. Ceux-ci peuvent être atténués en cas de thrombose partielle du vaisseau cible (9).

Les diagnostics différentiels de pseudo-anévrisme de l'artère pédieuse comprennent : une thrombose veineuse profonde, un hématome post-traumatique, une fistule artérioveineuse, une tumeur des tissus mous ou d'origine osseuse. L'imagerie médicale reste indispensable dans la prise en charge de ces patients.

Le bilan complémentaire iconographique comprend habituellement une échographie Doppler qui possède une sensibilité et une spécificité élevées dans le diagnostic d'un faux anévrisme. Elle précise la nature de la masse, permet l'identification de l'anévrisme et singulièrement sa perméabilité ou sa thrombose. De plus, L'échographie doppler est facilement disponible, rapide et non invasive (10).

L'angio-IRM est l'examen de choix d'une part pour déterminer les dimensions ainsi que les rapports anatomiques de la masse, et d'autre part pour apprécier la vascularisation du pied afin de définir la stratégie thérapeutique la plus adéquate. Ses avantages sont l'absence de radiations ionisantes et l'utilisation de contraste.

L'angiographie scanner est considérée comme la méthode alternative de choix pour l'exploration de cette pathologie. Cette modalité peut être couplée à une intervention percutanée par une injection de thrombine ou par une embolisation à visée thérapeutique (11).

À notre connaissance, peu de publications traitent des différentes stratégies thérapeutiques, partant du principe que les traitements de choix comprennent la ligature des

vaisseaux, l'angioplastie par patch ou la reconstruction par interposition d'un greffon veineux.

Dans la littérature, le traitement le plus décrit est chirurgical afin d'éviter des risques de rupture d'anévrisme, d'embolie distale et de complications neurologiques secondaires à la compression nerveuse par l'anévrisme. Dans le cas particulier d'une circulation collatérale adéquate via les artères tibiales postérieures ainsi que les artères plantaires, l'excision de l'anévrisme et la ligature de l'artère pédieuse peuvent être réalisées (11,12).

Une alternative à ce traitement, particulièrement chez l'enfant en cours de croissance et chez le patient polyvasculaire, consiste à reconstruire le vaisseau à l'aide d'un greffon veineux, suturé en patch sur la lésion, permettant la préservation d'un flux vasculaire suffisant (12-14).

Le traitement chirurgical est préféré aux procédures endo-vasculaires, dans la mesure où elle permet l'excision de l'anévrisme, la vidange de l'hématome, ainsi qu'une récupération plus rapide.

Ceci laisse peu de place à la radiologie interventionnelle, entre autres en raison de vaisseaux de petits calibres, pour l'embolisation ou les injections de thrombine (11).

RÉFÉRENCES

1. Williams JC, Roberts JW, Yoo BJ. Dorsalis pedis artery pseudoaneurysm after Lisfranc surgery. *J Orthop Trauma*. 2010; 24:98-101.
2. Brandy WD, Strong L, Roberts T, Dyer R. False aneurysm-a complication an inversion ankle sprain : a case report. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1996; 23:272-279.
3. McKee T, and Fisher J. Dorsalis pedis artery aneurysm: case report and literature review. *J. Vasc. Surg*. 2000; 31 (3) :589-591.
4. Bellosta R, Talarico M, Luzzani L, and Sarcina A. Non-atherosclerotic dorsalis pedis artery true aneurysm: case report and literature review. *EJVES Extra*. 2005; 10 (6):146-148.
5. Lieberman JR, Goldstock LE, Jacobs RI. Pseudoaneurysm of the dorsalis pedis artery after Lisfranc amputation. *Foot Ankle*. 1991; 12:123-124.
6. Slysco R, Sefranek V, Mondek P and Tomka J. Arthroscopy of the ankle joint – a rare cause of a pseudoaneurysm of the dorsalis pedis artery- a case review. *Rozhl Chir*. 2006; 85 (3):115-117.
7. Kashir A, Kiely P, Dar W and D'Souza L. Pseudoaneurysm of the dorsalis pedis artery ankle arthroscopy. *Foot Ankle Surg*. 2010; 16 (3):151-152.
8. Millett PJ, Potter H, O'Malley MJ. Idiopathic pseudoaneurysm of the dorsalis pedis artery mimicking pigmented villonodular synovitis. *Foot Ankle Int*. 1999;20(1):42-43.
9. Vlachchocsky R, Staffa R, Novotny T. Pseudoaneurysm of the dorsalis pedis: Case Report and literature Review. *Foot Ankle Surg*. 2017; 56 : 398-400.
10. Maydew M. Dorsalis pedis aneurysm: ultrasound diagnosis. *Emerg. Radiol*. 2006; 13 (5); 277-280.
11. Nolan FC, Bourke M, Kenny A, Moloney T. Dorsalis pedis artery aneurysm. *BMJ Case Rep*. 2020; 13 (2): 18.
12. Kolber MK, Shukla PA, Kumar A, Berkowitz E. Endovascular Treatment of a Dorsalis Pedis Arter Pseudoaneurysm. *Vasc Endovascular Surg*. 2016;50(4):283-285.
13. Khan M, and Groff D. Traumatic pseudoaneurysm of the dorsalis pedis artery in a child. *J. Trauma*. 1978; 18 (2); 145.
14. Bozio G, Tronc F, Douek P, Bozio A and Louis D. Dorsalis pedis artery pseudoaneurysm: an uncommon cause of soft tissue mass of the dorsal foot in children. *Eur. J. Pediatr. Surg*. 2009; 19 (2):113-116.

AFFILIATIONS

1. Service des Urgences, CHR Verviers, Belgique

CORRESPONDANCE

DR. YASEEN GOLAMHOSSEIN
CHR Verviers East Belgium
Service des Urgences
Rue du parc 29
B-4800 Verviers



NOTRE SAVOIR-FAIRE VOTRE RÉUSSITE

TRADUCTION, RÉVISION ET RÉDACTION
DE CONTENUS SCIENTIFIQUES

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL WRITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE : INFO@CREMERCONSULTING.COM

Diagnostic par l'image : une bien drôle de piquête

Maud Robert, Aurore Girard

Un lundi après-midi de mi-septembre 2022, une jeune patiente de 21 ans, se présente à la consultation pour une piquête d'insecte.

Elle a été en vacances au Cameroun, d'où elle est originaire mais n'y a jamais vécu, pour un séjour de 10 jours auprès de sa famille. Lorsque nous la rencontrons, elle est rentrée en Belgique depuis 3 jours.

Il y a environ 7 jours, elle pense avoir été piquée par un insecte sur la cuisse droite sans avoir pu identifier le type d'insecte impliqué. Elle a ressenti la piquête qui a été douloureuse sur le moment mais n'y a pas prêté davantage attention.

Plus les jours avancent, plus la douleur se majore jusqu'à devenir une douleur constante, plutôt intense et ce même sans qu'il n'y ait de pression sur la plaie. Il n'y a pas de notion de prurit ni de fièvre.

Elle décrit avoir remarqué un écoulement transparent intermittent.

Jusqu'à présent, elle n'a essayé aucun traitement hormis un paracétamol 1g une fois à visée antalgique, sans grand effet.

La patiente ne prend pas de traitement chronique, elle n'a pas d'antécédent relevant et n'a pas d'allergie connue.

A l'examen clinique, nous notons trois lésions : sur la fesse droite, sur la face postérieure de la cuisse droite et la face latérale de la cuisse gauche.

- Concernant la lésion de la fesse droite : écoulement séreux au point d'entrée, rougeur très localisée, lésion indurée. Présence d'une tête blanche mobile bien visible à l'œil nu lorsque l'on presse un peu sur la cuisse.
- Concernant la lésion de la face latérale de la cuisse droite : grande zone indurée sur 6-7 cm de diamètre, rouge, aspect de peau d'orange, avec une petite croûte au niveau du point d'entrée.
- Concernant la lésion de la face latérale de la cuisse gauche : également indurée localement, rouge, avec une petite croûte au niveau du point d'entrée.



QUEL EST VOTRE DIAGNOSTIC ?

- Furonculose
- Erythème migrant

- Piquête d'insecte
- Abcès sous-cutané

RÉPONSE

Il s'agit d'une myiase, terme qui désigne le parasitisme d'un être vivant par la larve d'une mouche (1). Ces larves vont, durant une certaine période, se nourrir de tissus vivants ou morts, de liquides organiques ou de la nourriture ingérée par celui-ci (1). Les myiases humaines sous-cutanées ou « furonculeuses » sont secondaires à l'infestation par les larves de *Dermatobia hominis* (ver macaque) en Amérique du Sud et par les larves de *Cordylobia anthropophaga* (connues sous le nom de ver de Cayor, du nom d'un ancien royaume du Sénégal) en Afrique subsaharienne (1). Par contre dans les pays développés, les myiases humaines sont généralement diagnostiquées chez les touristes de retour de voyage dans des zones endémiques (1).

L'infestation par les larves de *C. anthropophaga* survient après contact avec des œufs déposés sur le sol ou sur du linge ayant séché à l'air libre et non repassé (2). Les larves vont se développer par phases successives et l'incubation varie de plusieurs jours à plusieurs semaines (7 à 10 jours pour la myiase africaine) (2). La lésion élémentaire est pseudo-furonculeuse, mesure 1 ou 2 cm de large et est centrée par un orifice duquel un liquide séro-sanguin ou purulent peut s'échapper (2), ce qui a été retrouvé chez notre patiente. Le patient peut aussi ressentir et voir les mouvements de la larve sous la peau (2) ou encore souffrir d'un prurit très intense.

Les lésions causées par *C. anthropophaga* sont le plus souvent multiples et sont le plus souvent localisées sur les régions du corps couvertes par les vêtements (comme le tronc) (2).

Le traitement repose sur l'extraction aseptique de la larve ; elle doit être complète pour éviter de laisser en place une partie de la larve qui pourrait provoquer une réaction à un corps étranger (2). L'extraction manuelle de *C. anthropophaga* par pression latérale est facilement réalisée. Elle peut être facilitée, en plaçant un agent occlusif au-dessus de l'orifice tels que le gras de porc, chewing-gum, miel ou même du plastique (1), ce qui peut entraîner la migration de la larve vers la surface (2). L'agent occlusif est généralement conservé sur l'orifice respiratoire durant une période de 48 heures environ (3). L'échec de l'extraction manuelle doit conduire à un geste chirurgical (2). La surinfection bactérienne, bien que rarement rapportée, semble être la principale complication (2). Après extraction, le traitement est complété par la désinfection locale, la vérification de la couverture vaccinale contre le tétanos et un traitement antibiotique en cas de surinfection bactérienne (2).

Dans notre cas, nous avons extrait les 3 larves en appliquant une pression bilatérale autour de l'orifice de respiration. Les vers étaient entiers et vivants après l'extraction (cf. photo ci-jointe). Les plaies ont été désinfectées et il a été conseillé à la patiente de poursuivre la désinfection au domicile.

Son dernier rappel Revaxis® (diphtérie, tétanos, poliomyélite) datant de 2011, une injection de rappel du vaccin contre le tétanos (Boostrix®) a été réalisé le jour même au cabinet. Elle n'avait pas jugé utile de consulter avant son départ au Cameroun, ayant déjà à disposition sa preuve de vaccination contre la fièvre jaune. Compte tenu de l'aspect induré et inflammatoire de certaines des lésions, nous avons proposé de surveiller leur évolution durant 24h dans l'hypothèse d'une simple réaction inflammatoire contre un corps étranger. Si au-delà de cette période la rougeur persistait avec des signes locaux de surinfection, les vers ayant été extraits, une prescription pour une antibiothérapie par Amoxicilline 1g 3x/jour pendant 7 jours avait été mise à disposition de la patiente.



PETITS CONSEILS DE PRÉVENTION DES MYIASSES CUTANÉES

La prévention relève généralement d'un certain nombre de règles d'hygiène simples qu'il convient de rappeler aux voyageurs :

- le lavage soigneux du linge et son repassage au fer chaud (1).
- veiller à ne pas être en contact direct avec le sable par l'utilisation de serviette ou de tapis (1).

RÉFÉRENCES

1. Sarr A, Sow D, Diao B et al. Myiase préputiale : à propos d'une observation. *Basic Clin. Androl.* 2011 ; 21, 260–262. <https://doi.org/10.1007/s12610-011-0144-1>
2. Hochedez P, Caumes E. Pathologies dermatologiques au retour de voyage. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2008 ; XXIII, 3 : 87-121.
3. Ajili F, Abid R, Bousseta N, et al. Des furoncles résistants aux antibiotiques : penser à la myiase !! [Antibiotic resistant furuncles: think myiasis). *Pan Afr Med J.* 2013;15:41. doi:10.11604/pamj.2013.15.41.2621

AFFILIATIONS

Faculté de médecine et médecine dentaire, CAMG – Centre Académique de Médecine Générale, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR AURORE GIRARD
CAMG – Centre Académique de Médecine Générale
Avenue Hippocrate, 57, B.1.57.02
B-1200 Woluwe-Saint-Lambert
aurore.girard@uclouvain.be

ERRATUM, *Louvain Med* 2022 (09-10); 141 : 482-489

Reconnaître, comprendre et traiter l'angioedème en salle d'urgence

Cédric Hermans¹, Emilie Delloye², Françoise Pirson^{3,4,5}**Afin de mieux refléter la présentation clinique de l'angioedème, le tableau 2 de l'article publié dans notre édition de novembre-décembre 2022 a été adapté en soulignant que les crises surviennent généralement rapidement en quelques minutes.**

TABLEAU 2. Caractéristiques des différentes formes d'AO

Nom	Etiologie	Incidence	Particularités cliniques
AO Allergique / histaminergique	Dégranulation mastocytaire et libération d'histamine, PAF, leucotriènes (aliment, venin, médicament, latex...)	Fréquente	Signes associés fréquents: Prurit, urticaire Installation rapide (<1-6 h), réponse aux antiH1 et durée ≤ 24h
AOH ou AO héréditaire (bradykinique)	AO Mutation génétique responsable * déficit C1-inh (activité ou fonction) * C1-inh normal avec production excessive de bradykinine	Rare: 1:50 000	Non prurigineux, pas d'urticaire Installation généralement rapide (en quelques minutes) Durée habituelle de 1-3 jour(s). Résolution lente (>24 heures) Ne répond ni aux antiH1, ni adrénaline ni corticoïdes Histoire familiale, débute dans 1 ^{ère} -2 ^{ème} décade Association : œdème laryngé, périphérique, intestinal
AOA ou AO acquis (bradykinique)	Déficit en C1-inh non génétiquement déterminé	Très rare: 1:100 000 à 1:500 000	Début vers 4 ^{ème} décade Symptômes comme AOH Associé à une maladie lymphoproliférative, auto-immune, cancer – production AC anti C1-inh
AO induit par IEC (bradykinique)	Effet secondaire des IEC (freinent le métabolisme de la bradykinine) + sartans, glyptines, activateur plasminogène tissulaire, inhibiteur néprilysine		1 % patients sous IEC (pris depuis plusieurs jours à plusieurs années), récides aléatoires, de + en + sévères. Africains, Américains, immunodéprimés à risque + élevé Plus fréquent dans la 6 ^{ème} décade
AO Idiopathique	Inconnu Histaminergique ou non histaminergique	Fréquent (histaminergique) ou Rare (non histaminergique)	Classification en fonction réponse aux antiH1. Episodes récurrents d'AO non toujours associés à urticaire ou prurit

AO : AO - AOH : AO héréditaire - AOA : AO acquis



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

Citations de chapitres : Buyschaert 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.

DROIT DE REPRODUCTION

L'auteur cède ses droits de reproduction et de représentation à Louvain Medical ASBL

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

DENOMINATION DU MEDICAMENT Cholecomb 10 mg/10 mg gélules-Cholecomb 20 mg/10 mg gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Cholecomb 10 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 10 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ézétimibe. Cholecomb 20 mg/10 mg gélules. Chaque gélule contient 20 mg de rosuvastatine (sous forme de zinc de rosuvastatine) et 10 mg d'ézétimibe. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Gélule. Cholecomb 10 mg/10 mg gélule: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille 0, capsule en gélatine avec une tête de couleur jaune et un corps de couleur jaune contenant deux comprimés. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (\pm 0,5 mm). Cholecomb 20 mg/10 mg gélules: non marquée à mécanisme de fermeture de type Coni Snap, de taille 0, capsule en gélatine avec une tête de couleur caramel et un corps de couleur jaune contenant deux comprimés. La longueur de la gélule est d'environ 21,7 mm (\pm 0,5 mm). **INDICATIONS THERAPEUTIQUE**: Cholecomb est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire en traitement de substitution de l'hypercholestérolémie primaire chez des patients adultes contrôlés de manière adéquate par les deux substances actives individuelles administrées simultanément à la même posologie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie**: Cholecomb est indiqué chez les patients adultes dont l'hypercholestérolémie est adéquatement contrôlée par les deux substances actives administrées simultanément à la même posologie. Le patient doit être sous un régime alimentaire hypolipidémiant adapté et doit continuer son régime pendant le traitement avec Cholecomb. La dose quotidienne recommandée est de une gélule du dosage prescrit, avec ou sans nourriture. Cholecomb ne convient pas à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates. Cholecomb 10 mg/10 mg et 20 mg/10 mg gélules, ne sont pas adaptés au traitement de patients nécessitant une dose de 40 mg de rosuvastatine. Cholecomb doit être pris soit \geq 2 heures avant, soit \geq 4 heures après l'administration d'un chélateur des acides biliaires. Population pédiatrique La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être faite. Personnes âgées Une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine est recommandée chez les patients âgés de plus de 70 ans (voir rubrique 4.4). L'association n'est pas adaptée à un traitement initial. L'instauration d'un traitement ou l'ajustement de la posologie, si nécessaire, ne doit s'effectuer qu'avec les substances actives individuelles et le passage à l'association fixe n'est possible qu'après détermination des doses adéquates. Insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose initiale recommandée est de 5 mg de rosuvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine $<$ 60 ml/min). L'association fixe n'est pas adaptée au traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. L'utilisation de rosuvastatine chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est contre-indiquée pour toutes les doses (voir rubriques 4.3 et 5.2 du RCP). Insuffisance hépatique Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par Cholecomb n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (Score de Child Pugh $>$ 9) (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Cholecomb est contre-indiqué chez les patients atteints d'une affection hépatique active (voir rubrique 4.3 du RCP). Origine ethnique Une augmentation de l'exposition systémique à la rosuvastatine a pu être observée chez les patients asiatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). La dose initiale recommandée pour les patients d'origine asiatique est de 5 mg de rosuvastatine. L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. Polymorphismes génétiques Certains types spécifiques de polymorphismes génétiques sont connus pour augmenter l'exposition à la rosuvastatine (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients présentant ces types spécifiques de polymorphismes, une dose quotidienne plus faible de Cholecomb est recommandée. Posologie chez des patients présentant des facteurs de prédisposition au développement d'une myopathie (voir rubrique 4.4 du RCP). L'association fixe ne convient pas pour le traitement initial. Les substances actives individuelles doivent être utilisées pour initier le traitement ou pour modifier la dose. Traitement concomitant La rosuvastatine est un substrat de divers transporteurs protéiques (par ex., OATP1B1 et BCRP). Le risque de myopathie (dont la rhabdomyolyse) est accru lorsque Cholecomb est administré en association avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rosuvastatine en raison de l'interaction avec ces transporteurs protéiques (par ex., ciclosporine et certains inhibiteurs de protéases, dont les associations de ritonavir avec atazanavir, lopinavir, et/ou tipranavir; voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Chaque fois que cela est possible, il faut envisager d'utiliser d'autres médicaments, et, si nécessaire, envisager l'interruption temporaire du traitement par Cholecomb. Dans des situations où la co-administration de ces médicaments avec Cholecomb est inévitable, le bénéfice et le risque du traitement concomitant, ainsi que des ajustements de la posologie de la rosuvastatine doivent être soigneusement envisagés (voir rubrique 4.5 du RCP). **Mode d'administration** Voie orale. Cholecomb doit être pris tous les jours au même moment dans la journée, avec ou sans nourriture. La gélule peut s'avaler en entier avec un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Cholecomb est contre-indiqué : - chez les patients présentant une hypersensibilité aux substances actives (rosuvastatine, ezétimibe) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, - chez les patients atteints d'une affection hépatique active avec des élévations persistantes non expliquées des taux de transaminases sériques et toute élévation du taux de transaminases sériques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), - pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyens de contraception appropriés, - chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 30 ml/min), - chez les patients atteints de myopathie, - chez les patients recevant une association concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilapavir (voir rubrique 4.5 du RCP), - chez les patients recevant de la ciclosporine en association. (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2 du RCP). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** **Effets indésirables cutanés sévères** Des effets indésirables cutanés sévères, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés avec la rosuvastatine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées sévères, puis être étroitement surveillés. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs d'une telle réaction, Cholecomb doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ ou un DRESS lors de l'utilisation de Cholecomb, le traitement par Cholecomb ne doit en aucun cas être instauré chez ce patient. **Effets musculo-squelettiques**: le traitement doit être interrompu si les taux de CPK sont significativement élevés ($>$ 5 x LSN) ou si les symptômes musculaires sont sévères et entraînent une gêne quotidienne (même si les taux de CPK sont \leq 5 x LSN). Une augmentation de l'incidence de myosite et de myopathie a été observée chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase conjointement à des dérivés d'acide fibrique, dont le gemfibrozil, la ciclosporine, l'acide nicotinique, les antifongiques azolés, les inhibiteurs de protéases et les antibiotiques macrolides. Le gemfibrozil augmente le risque de myopathie lorsqu'il est administré en association avec certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Par conséquent, l'association de Cholecomb avec le gemfibrozil n'est pas recommandée. Acide fusidique : Cholecomb ne doit pas être administré en même temps que des formes systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement à l'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation de l'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant la durée du traitement à l'acide fusidique. **Effets hépatiques**: il est recommandé de réaliser des tests de la fonction hépatique avant, puis 3 mois après l'instauration du traitement par rosuvastatine. La rosuvastatine doit être interrompue ou la dose doit être réduite si le taux de transaminases sériques est supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, le traitement par Cholecomb n'est pas recommandé. **Effets rénaux**: des cas de protéinurie, décelée à l'aide de bandelettes urinaires ont été observés chez des patients traités par des doses plus élevées de rosuvastatine, en particulier par une dose de 40 mg. **Origine ethnique**: les études de pharmacocinétique réalisées avec la rosuvastatine indiquent une augmentation de l'exposition chez les sujets asiatiques par rapport aux sujets caucasiens. **Inhibiteurs de protéase**: l'utilisation concomitante avec certains inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée sauf si la dose de Cholecomb est ajustée. **Pneumopathie interstitielle**: en cas de suspicion de développement d'une pneumopathie interstitielle, le traitement par statine doit être interrompu. **Diabète sucré**: les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/L, IMC $>$ 30 kg/m², taux de triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés. **Fibrates**: en cas de suspicion de lithiase biliaire chez le patient recevant Cholecomb et du fénofibrate, il est indiqué de procéder à des analyses de la vésicule biliaire et ce traitement doit être interrompu. **Anticoagulants**: si Cholecomb est pris en association avec de la warfarine, un autre anticoagulant à base de coumarine, ou de la fluindione, l'INR doit être surveillé de manière appropriée. **Ciclosporine**: Cholecomb est contre-indiqué chez les patients recevant de la ciclosporine en association. **Population pédiatrique**: l'utilisation n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans. **Affection hépatique et alcool**: Cholecomb doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités excessives d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. **Sans sodium**: ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** **Contre-indications**: en association avec ciclosporine, sofosbuvir/velpatasvir/voxilapavir. **Associations déconseillées**: inhibiteurs de protéase (atazanavir, ritonavir), inhibiteurs des protéines de transport (transporteur d'influx hépatique OATP1B1 et le transporteur d'influx BCRP), gemfibrozil et autres médicaments hypolipidémiant (fibrates, niacine (acide nicotinique), acide fusidique. **Précautions**: Anticancéreux, érythromycine, enzymes du cytochrome P450 (inhibiteur / inducteur), antivitamin K (par ex., warfarine ou un autre anticoagulant coumarine), contraceptifs oraux/traitement hormonal de substitution (THS), cholestyramine, statines (atrovastatine, simvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine ou rosuvastatine, autres médicaments (dapsonne, dextrométhorphanne, digoxine, glipizide, tolbutamide, midazolam, cimetidine). **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT** Cholecomb est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Des vertiges peuvent survenir pendant le traitement. **EFFETS INDESIRABLES Résumé du profil de sécurité**: les effets indésirables observés avec la rosuvastatine sont généralement légers et transitoires. Au cours d'études cliniques, moins de 4 % des patients traités par rosuvastatine ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables. Dans les études cliniques dont la durée allait jusqu'à 112 semaines, l'ézétimibe à 10 mg par jour a été administré en monothérapie chez 2 396 patients, ou avec une statine chez 11 308 patients ou avec du fénofibrate chez 185 patients. Les effets indésirables étaient généralement légers et transitoires. L'incidence globale des effets secondaires était similaire entre l'ézétimibe et le placebo. De même, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables était comparable entre l'ézétimibe et le placebo. Selon les données disponibles, 1 200 patients ont pris de la rosuvastatine et de l'ézétimibe en association dans des études cliniques. Comme cela a été rapporté dans la littérature publiée, les événements indésirables les plus fréquents liés à l'association de rosuvastatine et d'ézétimibe chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie sont l'augmentation des transaminases hépatiques, les problèmes gastro-intestinaux et la douleur musculaire. Il s'agit d'effets indésirables connus des substances actives. Toutefois, une interaction pharmacodynamique en matière d'effets indésirables entre la rosuvastatine et l'ézétimibe ne peut pas être exclue (voir rubrique 5.2). **Tableau des effets indésirables** La fréquence de survenue des événements indésirables est classée comme suit : fréquent (\geq 1/100, $<$ 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000, $<$ 1/100) ; rare (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000) ; très rare ($<$ 1/10 000) ; Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections Hématologiques et du système lymphatique** : Rare : thrombocytopénie² Fréquence indéterminée : thrombocytopénie² **Affections du système immunitaire** : Rare : réactions d'hypersensibilité, dont angioedème² ; Fréquence indéterminée : hypersensibilité (dont éruption cutanée, urticaire, anaphylaxie et angioedème)² **Affections endocriniennes** : Fréquent : diabète sucré² **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Peu fréquent : diminution de l'appétit² **Affections psychiatriques** : Fréquence indéterminée : dépression^{2,3} **Affections du système nerveux** : Fréquent : céphalées^{2,3}, sensations vertigineuses² Peu fréquent : parosétésie² Très rare : polyneuropathie², perte de mémoire² Fréquence indéterminée : neuropathie périphérique² troubles du sommeil (incluant insomnie et cauchemars)² sensations vertigineuses² **Affections vasculaires** : Peu fréquent : bouffées vasomotrices², hypertension² **Affections respiratoires, thoraciques et médianales** : Peu fréquent : toux² Fréquence indéterminée : toux², dyspnée^{2,3} **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : constipation², nausée², douleur abdominale² diarrhée², flatulence² Peu fréquent : dyspepsie², reflux gastro-œsophagien², nausée², bouche sèche², gastrite² Rare : pancréatite² Fréquence indéterminée : diarrhée² pancréatite² ; gastro² **Affections hépatobiliaires** : Rare : augmentation du taux de transaminases hépatiques² Très rare : icteré², hépatite² Fréquence indéterminée : hépatite², lithiase biliaire², cholestyrie² **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : prurit^{2,3}, éruption cutanée^{2,3}, urticaire^{2,3} Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson², syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)² érythème multiforme² **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : myalgie^{2,3} Peu fréquent : arthralgie², spasmes musculaires², douleur au cou², douleur dorsale², faiblesse musculaire², douleur dans les membres² Rare : Myopathie (dont la myosite)², rhabdomyolyse², syndrome de type lupus², rupture musculaire² Très rare : arthralgie² Fréquence indéterminée : Myopathie nécrasante à médiation immunitaire², troubles des tendons, parfois compliqués par une déchirure², myopathie/rhabdomyolyse² (voir rubrique 4.4) **Affections du rein et des voies urinaires** : Très rare : hématurie² **Affections des organes de reproduction et du sein** : Très rare : gynécomastie² **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : asthénie² fatigue² Peu fréquent : douleur thoracique², douleur², asthénie², œdème périphérique² Fréquence indéterminée : œdème² **Investigations** : Fréquent : augmentation des taux d'ALAT et/ou d'ASAT² Peu fréquent : augmentation du taux de CPK sérique², augmentation du taux de gammaglutamyltransférase², résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique². La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L, IMC $>$ 30 kg/m², augmentation du taux de triglycérides, antécédents d'hypertension) - pour la rosuvastatine. **Profil d'effets indésirables pour la rosuvastatine basé sur les données provenant des études cliniques et de la vaste expérience depuis la mise sur le marché**. **Effets indésirables observés au cours des études cliniques d'ézétimibe (en monothérapie ou co-administré avec une statine) ou qui ont été rapportés depuis la commercialisation d'ézétimibe administré seul ou avec une statine**. Effets indésirables observés chez les patients traités par ézétimibe (n = 2 396) et à une plus grande incidence qu'avec le placebo (n = 1 159) ou chez les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine (n = 11 308) et à une plus grande incidence qu'avec la statine administrée seule (n = 9 361). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ont été observés avec l'ézétimibe administré seul ou avec une statine. Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'incidence des effets indésirables dus au médicament a tendance à être dépendante de la dose. **Effets rénaux** : Des cas de protéinurie, détectée par bandelette urinaire et principalement d'origine tubulaire, ont été observés chez des patients traités par la rosuvastatine. Des variations dans les taux de protéines urinaires allant d'aucune ou de traces à ++ ou plus ont été observées chez moins de 1 % des patients à un moment donné durant le traitement avec la dose de 10 mg et 20 mg, et chez environ 3 % des patients traités à la dose de 40 mg. Une augmentation mineure dans la variation entre aucune ou trace et + a été observée avec la dose de 20 mg. Dans la plupart des cas, la protéinurie diminue ou disparaît spontanément alors que le traitement est poursuivi. L'examen des données provenant des essais cliniques et de l'expérience depuis la mise sur le marché jusqu'à ce jour n'a pas permis d'identifier de lien de causalité entre la protéinurie et une affection rénale aiguë ou évolutive. Des cas d'hématurie ont été observés chez des patients traités avec la rosuvastatine et les données cliniques montrent que le taux de survenue est faible. **Effets musculo-squelettiques** : Des effets musculo-squelettiques, tels que la myalgie, la myopathie (dont la myosite), et rarement la rhabdomyolyse avec et sans insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients traités par la rosuvastatine à toutes les doses, et en particulier aux doses supérieures à 20 mg. Une augmentation dose-dépendante des taux de CPK a été observée chez des patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient légers, asymptomatiques et transitoires. Si les taux de CPK sont élevés ($>$ 5 x LSN), le traitement doit être arrêté (voir rubrique 4.4). **Effets hépatiques** : Comme avec les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, une augmentation dose-dépendante des transaminases a été observée chez un petit nombre de patients prenant de la rosuvastatine ; la majorité des cas étaient bénins, asymptomatiques et transitoires. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : - Troubles sexuels ; - des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier dans le cadre du traitement à long terme (voir rubrique 4.4). Les taux de rapport de rhabdomyolyse, d'événements rénaux graves et d'événements hépatiques graves (constitués principalement d'augmentations des transaminases) sont plus élevés à la dose de 40 mg de rosuvastatine. Résultats des analyses de laboratoire: Dans des essais cliniques contrôlés en monothérapie, l'incidence d'élévations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutivement) était similaire entre l'ézétimibe (0,5 %) et le placebo (0,3 %). Dans les essais portant sur la co-administration, l'incidence était de 1,3 % pour les patients traités par ézétimibe co-administré avec une statine et de 0,4 % pour les patients traités par une statine en monothérapie. Ces élévations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, et les valeurs revenaient aux valeurs de référence après l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4). Dans les essais cliniques, des taux de CPK $>$ 10 x LSN ont été rapportés pour 4 des 1 674 (0,2 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe en monothérapie par rapport à 1 des 786 (0,1 %) patients qui avaient reçu le placebo, et pour 1 des 917 (0,1 %) patients qui avaient reçu de l'ézétimibe co-administré avec une statine par rapport à 4 des 929 (0,4 %) patients qui avaient reçu une statine en monothérapie. Il n'y a pas eu d'augmentation d'atteinte musculaire ou de rhabdomyolyse associée à l'ézétimibe comparé au groupe contrôle (placebo ou statine en monothérapie) (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Cholecomb chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Rosuvastatine: Des élévations du taux de créatine kinase $>$ 10 x LSN et des symptômes musculaires après un exercice physique ou une activité physique accrue ont été observés plus fréquemment dans un essai clinique de 52 semaines chez des enfants et des adolescents comparativement à des adultes. Par ailleurs, le profil de sécurité de la rosuvastatine était similaire chez les enfants et les adolescents comparativement à celui des adultes. Ezétimibe: Dans une étude portant sur les patients pédiatriques (âgés de 6 à 10 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale ou hétérozygote non familiale (n = 138), les élévations d'ALAT et/ou ASAT (\geq 3 x LSN, consécutives) ont été observées chez 1,1 % (1 patient) des patients d'ézétimibe par rapport à 0% dans le groupe placebo. Il n'y avait pas d'élévations de CPK (\geq 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Dans une étude séparée portant sur des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'hypercholestérolémie hétérozygote familiale (n = 248), des élévations des taux d'ALAT et/ou d'ASAT (\geq 3 x LSN, consécutivement) ont été observées chez 3 % des patients (4 patients) traités par ézétimibe/simvastatine comparativement à 2 % (2 patients) dans le groupe de la simvastatine en monothérapie ; ces chiffres étaient respectivement 2 % (2 patients) et 0 % pour les élévations des taux de CPK (\geq 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Ces essais n'avaient pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares liés au médicament. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles - Madou - Site internet : www.notifierunefieldesindesirable.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 Brabois - Rue du Morvan - 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX - Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - e-mail : prpv@chcu-nancy.fr - ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments - 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél : (+352) 2478 5592 - e-mail : pharmacovigilance@ms.eat.lu - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> - **SURDOSAGE* PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES *** La rosuvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de la HMG-CoA réductase, l'enzyme responsable du contrôle de la transformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A en mévalonate, précurseur du cholestérol. L'ézétimibe est une nouvelle classe d'hypercholestérolémiants qui inhibe sélectivement l'absorption intestinale du cholestérol et des phytostérols apparentés. **PRÉSENTATION***: 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 gélules. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Egis Pharmaceuticals PLC - Keresztúri út 38 - 1106 Budapest - Hongrie - **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Cholecomb 10 mg/10 mg gélules : BE596986 - Cholecomb 20 mg/10 mg gélules : BE597084. Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 03/22 *Pour une information complète, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), BF RZ NA 03 22 - Date d'approbation du RCP abrégé: 01/2023.

Prix applicables au 01/01/2023				
	Conditionnement	Prix public	Ticket modérateur	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
Cholecomb 10mg/10mg	30 gél.	25,93 €	6,94 €	4,13 €
	90 gél.	53,95 €	13,54 €	8,04 €
Cholecomb 20mg/10mg	30 gél.	26,14 €	6,99 €	4,16 €
	90 gél.	53,95 €	13,54 €	8,04 €

NEW BY SERVIER

Cholecomb[®]
Rosuvastatine/Ezetimibe

**Une association gagnante
contre le cholestérol**



Remboursé¹



Bon
marché¹



1 prise
par jour



Boîtes de 30
et 90 gélules

Cholecomb[®]
Rosuvastatine/Ezetimibe

SERVIER^{*}
moved by you