

MAI 2014

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



Revue mensuelle - 2014 - volume 133



**CONGRÈS UCL DE
MÉDECINE GÉNÉRALE**

22, 23, 24 MAI 2014

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate





Congrès de médecine générale 22, 23, 24 MAI 2014

Editorial

Ph. Hainaut 225

Thérapeutique

AIDE À L'ARRÊT DU TABAC : ÉTAT DE LA QUESTION EN 2014

L. Galanti 227

HORMONOTHÉRAPIE DE SUBSTITUTION : SA PLACE EN 2014

R. Votino 231

DU BON USAGE DES GLUCOCORTICOÏDES EN PRATIQUE CLINIQUE

D. Maiter 235

Cardiologie

LES PALPITATIONS À 30 ANS ET À 60 ANS

C. Barbraud 245

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À DOMICILE

L. Gabriel 249

SUIVI APRÈS UN SYNDROME CORONARIEN AIGU

D. Vancraeynest 251

Oncologie

NOUVEAUTÉS DANS LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE

N. Whenham, J.P. Machiels 255

LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES NOUVELLES THÉRAPIES ONCOLOGIQUES

Fr. P. Duhoux 261

UN PATIENT ADULTE EN NEUTROPÉNIE FÉBRILE POST-CHIMIOTHÉRAPIE PEUT-IL ÊTRE TRAITÉ À DOMICILE ?

Y. Humblet 263

COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN

▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, C. LIETAER, G. OLDENHOVE,

A. PASQUET, D. VANTHUYNE

▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

D. LAMY

▶ Président de l'AMA-UCL

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

S. GRANDJEAN

▶ Président du Cercle Médical St-Luc

RÉDACTION

Rédacteur en chef

▶ C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

▶ A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

▶ M. BUYSSCHAERT	PH. HANTSON	R. OPSOMER
B. BOLAND	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
Y. BOUTSEN	J.J. HAXHE	V. PREUMONT
CH. BROHET	M.P. HERMANS	C. REYNALD
E. COCHE	F. HOUSIAU	D. RODENSTEIN
I. COLIN	J. JAMART	PH. SELVAIS
CH. DAUMERIE	P. LALOIX	E. SOKAL
L. DELAUNOIS,	M. LAMBERT	C. SWINE
C. DELCOURT	J. LEBACQ	D. TENNSTEDT
O. DESCAMPS	CH. LEFEBVRE	J.P. THISSEN
O. DEVUYST	B. LENGELLE	B. TOMBAL
S.N. DIOP	J. LONGUEVILLE	J. VANKALCK
J. DONCKIER	A. LUTS	D. VANPEE
CH. DREZE	D. MATTER	D. VANTHUYNE
A. FERRANT	J.M. MALOTEUX	G. VERELLEN
J.L. GALA	L. MAROT	L. WILMOTTE
A. GEUBEL	J.L. MEDINA	J.C. YOMBI
P. GIANELLO	M. MELANGE	
M. GRAF	D. MOULIN	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)

- Étudiants Bacs et Masters 45 € TVAC
- Jeunes promus et Maccs 55 € TVAC
- Médecins 90 € TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

▶ Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80

E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

ISSN : 0024-6956

TVA BE 0445.001.455

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com



Gynécologie

LA FEMME ENCEINTE MALADE

C. Hubinont 267

QUELLE CONTRACEPTION EN 2014?

P. Jadoul 275

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES OU IST

J. Squifflet 285

Gastroentérologie

HÉPATITE B ET C : ÉTAT DE LA QUESTION EN 2014

Y. Horsmans 289

PRISE EN CHARGE DU SAIGNEMENT DIGESTIF D'ORIGINE INDÉTERMINÉE...

« DU SAIGNEMENT OCCULTE AU DÉPISTAGE DU CANCER COLIQUE : NOUVEAUTÉS DANS LES TECHNIQUES ENDOSCOPIQUES ET LA VIDÉOCAPSULE... »

A. Druetz, Th. De Ronde 297

CHIRURGIE COLORECTALE : VERS UN PLUS GRAND RESPECT DE L'INTÉGRITÉ CORPORELLE

D. Léonard, Ch. Remue, P. Forget, F. Lois, M. De Kock, A. Kartheuser 305

Symposium satellite

ACTUALITÉS DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : PLACE DU BYDUREON®, UN ANALOGUE RETARD DU GLP-1

M. Buysschaert 311

Séance AMA-UCL

« Qualité et sécurité des données : aspects pratiques »

FAUT-IL AVOIR PEUR DE L'eHEALTH ?

J. de Toeuf 317

Dermatologie

LE GLAND, CET INCONNU

B. Leroy 321

Allergologie

PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

F. Pirson 329

TESTS ALLERGIQUES : QUAND ET COMMENT ?

Ch. Pilette 337

ALLERGIE OU INTOLÉRANCE ALIMENTAIRE

F. Pirson, Ch. Pilette 349

Rhumatologie

COMMENT IDENTIFIER, ÉVALUER ET TRAITER LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DÉBUTANTE ?

P. Durez 357

LA MINIARTHROSCOPIE DIAGNOSTIQUE : AU CŒUR DE L'ARTHRITE

B. Lauwerys 363

LES AUTOANTICORPS DANS LES MALADIES RHUMATISMALES

F.A. Houssiau 369

Directives 373



Un hôpital
pour la Vie

LUC@RNE
VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à communication-externe-saintluc@uclouvain.be



LIPITOR®

Totalement TOTALIP®

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 11,94
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 20,46
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 16,21
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 34,83
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 37,24
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 42,33
TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 11,67
TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 23,50
TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 15,79
TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 36,88
TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 43,06
TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 43,06

Depuis le 1^{er} janvier 2014, **LIPITOR** également en **Chapitre I**
TOTALIP & LIPITOR en Chapitre I - remboursés en B - sans formalités



131129 - January 2014



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



essentials
we do more than just copy

DENOMINATION DU MEDICAMENT Totalip 10mg comprimés pelliculés Totalip 20mg comprimés pelliculés Totalip 40mg comprimés pelliculés Totalip 80mg comprimés pelliculés. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** Lipitor 10 mg comprimés Lipitor 20 mg comprimés pelliculés Lipitor 40 mg comprimés pelliculés Lipitor 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm, avec la mention '10' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm, avec la mention '20' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm, avec la mention '40' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm, avec la mention '80' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Hypercholestérolémie** TOTALIP/LIPITOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. TOTALIP/LIPITOR est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires**. Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie**. Avant de commencer un traitement par TOTALIP/LIPITOR, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par TOTALIP/LIPITOR. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote** Le traitement par TOTALIP/LIPITOR doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique** TOTALIP/LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Utilisation chez le sujet âgé** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique** **Hypercholestérolémie** : L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. **Mode d'administration** TOTALIP/LIPITOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale; chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables **EFFETS INDESIRABLES** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par TOTALIP/LIPITOR; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la description suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000); très rare (≤ 1/10.000). **Infections et infestations** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rare : thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire** Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : cauchemars, insomnie. **Affections du système nerveux** Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. **Affections oculaires** Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très rare : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. **Investigations** Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant TOTALIP/LIPITOR. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous TOTALIP/LIPITOR, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. **Affections du système nerveux** Fréquent : Céphalées **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Douleur abdominale **Investigations** Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401064 / TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401073 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401091 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401107 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401116 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401125 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401143 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401152 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** LIPITOR : Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23/06/1997. Lipitor 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation: 21/01/2008. TOTALIP Date de première autorisation: 12/10/2011 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 08/2013 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

► AIDE À L'ARRÊT DU TABAC : ÉTAT DE LA QUESTION EN 2014

L. Galanti

Louvain Med. 2014; 133 (5): 227-229

Différentes médications d'aide à l'arrêt du tabac ont fait la preuve de leur efficacité, en particulier les substituts nicotiniques, la varénicline et le bupropion. Ces médications peuvent donner des effets secondaires, les effets cardiovasculaires et neuropsychiatriques faisant l'objet d'une attention particulière. Les récentes études n'ont toutefois pas mis en évidence d'effets cardiovasculaires ou psychiatriques significativement différents chez les patients traités par la varénicline, le bupropion voire les substituts nicotiniques par rapport aux patients sous placebo. L'e-cigarette n'a actuellement pas fait la preuve de son efficacité. Si ses effets nocifs pour la santé semblent inférieurs à ceux de la fumée de tabac, les effets à long terme de l'inhalation de sa vapeur restent méconnus.

► HORMONOTHÉRAPIE DE SUBSTITUTION : SA PLACE EN 2014

R. Votino

Louvain Med. 2014; 133 (5): 231-234

Le traitement hormonal de substitution est une balance risque bénéfice qu'il faut ré-évaluer cinq ans après le début du traitement. Les recommandations internationales proposent l'introduction d'un THS seulement pour l'amélioration des symptômes liés à la ménopause et pour l'amélioration de la qualité de vie.

► DU BON USAGE DES GLUCOCORTICOÏDES EN PRATIQUE CLINIQUE

D. Maiter

Louvain Med. 2014; 133 (5): 235-242

De multiples facteurs peuvent influencer les effets thérapeutiques et toxiques des glucocorticoïdes. C'est notamment le cas du type de stéroïde utilisé, de la dose quotidienne et de la durée du traitement, de la voie et du moment de l'administration et de facteurs individuels incluant l'âge, l'affection sous-jacente, une insuffisance rénale ou hépatique, ou la prise de médicaments affectant le métabolisme de ces glucocorticoïdes. Le traitement proposé devra donc tenir compte de tous ces facteurs, de l'efficacité démontrée et souhaitée dans l'indication considérée, et préférer si possible des traitements de courte durée ou non systémiques.

Les principales complications incluent la survenue d'un syndrome de Cushing et la suppression de l'axe corticotrope. Le syndrome de Cushing iatrogène se caractérise par certaines complications particulières comme la cataracte sous-capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou une crise psychotique. Une suppression de l'axe corticotrope peut être assumée si le traitement a comporté une dose quotidienne de 20 mg de prednisone ou plus pendant au moins 6 semaines et chez les patients qui ont développé un syndrome de Cushing clinique. Elle n'est jamais présente quand le traitement a duré moins de 3 semaines. Dans les autres cas, la fonction cortico-surrénalienne devra être évaluée par un dosage du cortisol matinal et la réalisation d'un test de stimulation par ACTH (Synacthen®). Si les résultats confirment la suppression complète ou partielle de l'axe corticotrope, un traitement par hydrocortisone devra être administré dès que l'arrêt des glucocorticoïdes est envisagé, après un schéma de sevrage progressif qui sera détaillé dans cet article.

► LES PALPITATIONS À 30 ANS ET À 60 ANS

C. Barbraud

Louvain Med. 2014; 133 (5): 245-248

Les palpitations sont un symptôme fréquent et peu spécifique. Elles peuvent être le reflet de nombreuses étiologies, tant physiologiques que pathologiques. L'évaluation clinique initiale a pour rôle d'estimer la probabilité d'une arythmie significative comme étiologie des symptômes. L'anamnèse et l'examen clinique sont d'emblée complétés par un électrocardiogramme, idéalement pendant la crise. Des enregistrements de longue durée sont utiles pour tenter de corréler ECG et symptômes. Ils sont d'autant plus importants qu'avec l'âge, la probabilité d'une arythmie telle la fibrillation auriculaire augmente, avec le risque thromboembolique qui y est associé. Il en est de même pour les facteurs de risque cardiovasculaire et la tachycardie ventriculaire.

► L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À DOMICILE

L. Gabriel

Louvain Med. 2014; 133 (5): 249-250

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique fréquente, particulièrement chez le patient âgé, et de pronostic sombre. La prise en charge de ces patients est rendue complexe par les comorbidités associées qui aggravent le pronostic, sont responsables de déstabilisation, de sous-utilisation des médicaments efficaces sur la morbidité de l'insuffisance cardiaque. Il est donc primordial de suivre ces patients de façon rapprochée et qu'il y ait une concertation et une collaboration optimale entre les différents acteurs de terrain et entre les différentes lignes de soins.

► SUIVI APRÈS UN SYNDROME CORONARIEN AIGU

D. Vancraeynest

Louvain Med. 2014; 133 (5): 251-253

De multiples études cliniques ont apporté des preuves évidentes et indiscutables que le patient survivant d'un syndrome coronarien aigu doit bénéficier d'une prise en charge intensive pour réduire son risque de présenter des événements ultérieurs, que ce soit une mort subite, un deuxième syndrome coronarien aigu, une revascularisation myocardique ou un accident vasculaire cérébral. La prise en charge doit cibler les facteurs de risque cardiovasculaire classiques comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, le surpoids et les dyslipidémies. Mais pas seulement ! La prise en charge doit également mettre l'accent sur l'importance des activités physiques régulières et du traitement médicamenteux. Enfin, elle devra également tenir compte des facteurs psychosociaux. Il est primordial que le prestataire de soins, non seulement, explique, implémente les traitements en fonction de leurs classes de recommandations mais aussi assiste le patient dans l'observance de ces différentes thérapeutiques.

► NOUVEAUTÉS DANS LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE

N. Whenham, JP Machiels

Louvain Med. 2014; 133 (5): 255-259

Le traitement du cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration a considérablement changé au cours de ces dix dernières années. Six médicaments augmentent la survie : le docetaxel, le cabazitaxel, l'abiraterone, l'enzalutamide, le sipuleucel-T, et le radium-223. La meilleure séquence d'administration reste à déterminer.

► LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES NOUVELLES THÉRAPIES ONCOLOGIQUES

Fr. P Duhoux

Louvain Med. 2014; 133 (5): 261-262

Malgré des développements très rapides ces dernières années, les traitements oncologiques restent toxiques et peuvent donner lieu à des effets secondaires importants. La gestion précoce de ces effets secondaires, en collaboration avec les médecins généralistes, est primordiale. De plus, des effets secondaires insoupçonnés peuvent apparaître à long terme et la vigilance du médecin traitant doit être de mise chez tout patient qui a été traité pour un cancer.

► UN PATIENT ADULTE EN NEUTROPÉNIE FÉBRILE POST-CHIMIOTHÉRAPIE PEUT-IL ÊTRE TRAITÉ À DOMICILE ?

Y. Humblet

Louvain Med. 2014; 133 (5): 263-266

Certains patients en NF² après chimiothérapie anticancéreuse peuvent bénéficier d'un retour au domicile soit immédiat soit après 1 ou 2 jours d'antibiothérapie intraveineuse. Pour ce faire, il faut que leur indice de risque selon le score MASCC soit ≥ 21 et qu'ils répondent à certaines conditions médicales et sociales. Les patients neutropéniques et fébriles devraient idéalement recevoir une première dose d'antibiotique dans l'heure qui suit leur inscription à l'hôpital après avoir bénéficié des soins et des prélèvements requis dans cette situation. La décision d'un retour au domicile ne sera prise qu'après un minimum de 4 heures d'observation pour s'assurer que l'évolution est favorable. Ces patients à bas risque recevront une association de fluoroquinolone et d'amoxicilline/clavulanate (ou clindamycine en cas d'allergie à la pénicilline) à moins d'avoir reçu une fluoroquinolone en prévention de la neutropénie. Ils seront surveillés de très près par leur médecin ou par leur spécialiste hospitalier de façon à être ré-adressés à l'hôpital au moindre doute.

► LA FEMME ENCEINTE MALADE

C. Hubinont

Louvain Med. 2014; 133 (5): 267-273

La santé de la femme enceinte et de son fœtus doit faire partie de la préoccupation des obstétriciens mais aussi celle du médecin généraliste. La connaissance des modifications physiologiques et des facteurs de risques materno-fœtaux permettent une meilleure approche préventive de certaines complications. Les examens de diagnostic doivent tenir compte des risques et bénéfices. Enfin, la prise en charge thérapeutique doit tenir compte de la pharmacocinétique liée aux modifications de la grossesse ainsi que des risques de tératogénicité pour le fœtus.

► QUELLE CONTRACEPTION EN 2014 ?

P. Jadoul

Louvain Med. 2014; 133 (5): 275-283

Entre les pilules œstro-progestatives, le patch, l'anneau vaginal, l'implant, les différents stérilets, ... le choix du bon contraceptif peut sembler compliqué. Ce choix doit se baser sur la connaissance de l'efficacité contraceptive et des contre-indications de ces différentes méthodes. Il est aussi primordial d'anticiper les craintes de la patiente et d'éventuels effets secondaires afin d'améliorer l'acceptation et l'observance de la contraception. Le but de cet article est de vous guider dans l'accompagnement de votre patiente dans son choix d'un contraceptif.

► INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES OU IST

J. Squifflet

Louvain Med. 2014; 133 (5): 285-288

Cet article reprend les principales infections sexuellement transmissibles (IST). Les signes locorégionaux : urétrite, leucorrhée, ulcérations muqueuses, salpingites doivent faire évoquer ce diagnostic. Chaque infection requiert un traitement spécifique. Il est important de dépister le ou les partenaires et d'assurer le suivi des patientes non seulement pour s'assurer de leur compliance mais aussi pour les informer.

► HÉPATITE B ET C : ÉTAT DE LA QUESTION EN 2014

Y. Horsmans

Louvain Med. 2014; 133 (5): 289-296

Les virus de l'hépatite B et C s'attaquent au foie et peuvent provoquer une maladie d'intensité variable pouvant aller jusqu'à la cirrhose ou le cancer du foie. Ces virus se transmettent par le contact avec le sang des personnes infectées ou des liquides biologiques (hépatite B). Si l'hépatite B peut être prévenue de façon efficace par la vaccination, il n'existe actuellement pas de vaccin pour l'hépatite C. La découverte d'antigène Hbs dans le sang implique la réalisation d'un bilan complet de stadification de l'hépatite B. Des traitements antiviraux spécifiques sont disponibles pour les hépatites B et C.

► PRISE EN CHARGE DU SAIGNEMENT DIGESTIF D'ORIGINE INDÉTERMINÉE...

« DU SAIGNEMENT OCCULTE AU DÉPISTAGE DU CANCER COLIQUE : NOUVEAUTÉS DANS LES TECHNIQUES ENDOSCOPIQUES ET LA VIDÉO-CAPSULE... »

A. Druetz, Th. De Ronde

Louvain Med. 2014; 133 (5): 297-303

Les endoscopies digestives hautes et basses avec biopsies duodénales et gastriques permettent un diagnostic de saignement d'origine indéterminée dans la majorité des cas. Ces examens peuvent être répétés s'ils ont été effectués dans de mauvaises conditions de tolérance ou de préparation. Si après cela, la source hémorragique n'est toujours pas identifiée, l'exploration de l'intestin grêle par vidéo-capsule est alors l'examen de choix.

Les explorations du grêle par entéro-scanner et entéro-IRM permettent d'identifier des lésions inflammatoires ou tumorales de l'IG. L'entéroscopie à simple ou double ballon est principalement réservée au traitement ou à la confirmation d'une lésion de l'intestin grêle visualisée par vidéo-capsule ou par un examen radiologique.

► CHIRURGIE COLORECTALE : VERS UN PLUS GRAND RESPECT DE L'INTÉGRITÉ CORPORELLE

D. Léonard, Ch. Remue,
P. Forget, F. Lois, M. De Kock,
A. Kartheuser

Louvain Med. 2014; 133 (5): 305-310

La chirurgie colorectale, en particulier en cas de cancer colorectal, a énormément progressé ces dernières décennies. Bien plus que la seule finalité de la guérison, ces progrès ont été considérablement influencés par la volonté de réduire l'impact physiologique et fonctionnel des interventions chirurgicales.

En pratique, la voie d'abord est réduite ou supprimée soit par la laparoscopie ou la laparoscopie à incision unique, soit en empruntant la voie transanale. Cette réduction du traumatisme chirurgical se fera sans réduire la précision du geste grâce à l'apport de la robotique et de la réalité augmentée. Enfin, la « réhabilitation rapide » ou « Fast-Track », vient renforcer la réduction du stress chirurgical. Une nouvelle aire chirurgicale au service du patient est ouverte.

► ACTUALITÉS DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : PLACE DU BYDUREON®, UN ANALOGUE RETARD DU GLP-1

M. Buysschaert

Louvain Med. 2014; 133 (5): 311-315

Pour atteindre les objectifs d'excellence glycémique dans le diabète de type 2, le clinicien dispose aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique vaste.

Parmi les innovations, les incrétinomimétiques occupent actuellement une place de choix. Dans ce cadre, nous souhaitons discuter le rôle et l'intérêt potentiel du Bydureon®, un analogue du GLP-1 (exénatide) à action prolongée.

► FAUT-IL AVOIR PEUR DE L'eHEALTH ?

J. de Toeuf

Louvain Med. 2014; 133 (5): 317-319

La plate-forme eHealth existe depuis six ans.

Elle a constitué un système d'échange électronique de données de santé caractérisé par une sécurité maximum, la prise en compte des volontés du patient, la traçabilité totale des transactions.

Elle a collaboré avec les initiatives régionales et communautaires, et aidé les partenaires à créer des bases de données de santé : sources authentiques validées et services à valeur ajoutée.

Les prestataires peuvent recourir à la plate-forme avec confiance.

► LE GLAND, CET INCONNU

B. Leroy

Louvain Med. 2014; 133 (5): 321-327

Les pathologies inflammatoires du pénis, particulièrement du gland, peuvent être facilement confondues avec des néoplasies intraépithéliales. D'autres, d'apparence banale, peuvent par contre progressivement évoluer vers un processus de cancérisation. Dans ces conditions qui peuvent s'avérer potentiellement dramatiques, la connaissance et la reconnaissance de ces affections s'avèrent prépondérantes.

► PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

F. Pirson

Louvain Med. 2014; 133 (5): 329-336

L'anaphylaxie, quelle qu'en soit la cause, correspond à un tableau clinique très spécifique susceptible d'évoluer dramatiquement à très courte échéance. Afin d'en faciliter l'identification rapide sur le terrain, la définition de l'anaphylaxie a été revue sur base de critères cliniques. La prise en charge initiale est bien codifiée en fonction du niveau de sévérité. L'épinéphrine en est le traitement de première ligne: elle doit être administrée sans délai par voie intramusculaire dans la cuisse. La surveillance médicale prolongée est toujours indispensable après avoir assuré le transfert du patient en salle d'urgence par le service d'aide médicale d'urgence et de réanimation.

► TESTS ALLERGIQUES : QUAND ET COMMENT ?

Ch. Pilette

Louvain Med. 2014; 133 (5): 337-346

Les tests allergiques doivent être adaptés au contexte clinique de l'hypersensibilité apparente, afin de confirmer/infirmier le mécanisme immunologique suspecté. La première étape du diagnostic allergologique est un interrogatoire minutieux du type et des circonstances des manifestations. Les tests devront être sélectionnés en fonction des recommandations internationales, les tests cutanés (par prick test et/ou intra-dermoréaction) par un personnel entraîné représentant généralement le bilan recommandé en première intention. Le dosage des IgE spécifiques peut être utile dans certaines situations cliniques ou en cas de tests cutanés douteux. La confrontation des résultats des tests (cutanés et/ou IgE) permettront au clinicien de poser un diagnostic correct et d'orienter efficacement la prise en charge de l'allergie.

► ALLERGIE OU INTOLÉRANCE ALIMENTAIRE

F. Pirson, Ch. Pilette

Louvain Med. 2014; 133 (5): 349-356

La prise en charge des patients souffrant d'hypersensibilité alimentaire passe nécessairement par un diagnostic correct et précis et les conseils diététiques adéquats. Les erreurs peuvent conduire à une importante altération de la qualité de vie du patient et, dans certains cas, à des réactions mettant en jeu son pronostic vital. Cet article a pour but de détailler les différences entre hypersensibilités alimentaires allergique et non allergique.

► COMMENT IDENTIFIER, ÉVALUER ET TRAITER LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DÉBUTANTE ?

P. Durez

Louvain Med. 2014; 133 (5): 357-361

La reconnaissance et la prise en charge précoce de la polyarthrite rhumatoïde sont essentielles pour prévenir les conséquences de cette maladie. La connaissance plus précise de la physiopathologie, une meilleure évaluation clinique et la découverte de nouveaux traitements ont permis de changer l'évolution de la polyarthrite en 2014.

► LA MINIARTHROSCOPIE DIAGNOSTIQUE : AU CŒUR DE L'ARTHRITE

B. Lauwerys

Louvain Med. 2014; 133 (5): 363-367

L'arthroscopie à l'aiguille est une technique minimalement invasive, permettant d'obtenir des biopsies synoviales de multiples sites articulaires. Les études histologiques réalisées sur ces biopsies montrent des caractéristiques se recoupant largement d'un type d'arthrite à l'autre. À l'inverse, les signatures moléculaires retrouvées au sein des prélèvements sont un reflet direct des mécanismes pathogéniques impliqués dans l'atteinte inflammatoire, et sont de ce fait différentes d'une maladie à l'autre, voire d'un malade à l'autre. Les études réalisées sur les biopsies synoviales permettent également de comprendre les effets des traitements sur les processus impliqués dans la pathogénie de l'arthrite. À terme, ces résultats ouvrent des perspectives concernant l'utilisation des biopsies synoviales en pratique clinique, avec un but diagnostique (de quel type d'arthrite s'agit-il ?) et/ou thérapeutique (comment la traiter ?), en ligne avec les développements actuels d'une « médecine personnalisée ».

► LES AUTOANTICORPS DANS LES MALADIES RHUMATISMALES

F.A. Houssiau

Louvain Med. 2014; 133 (5): 369-372

L'auteur rappelle, pour l'omnipraticien, les principes généraux qui doivent régir les demandes de réalisation et l'interprétation des résultats de tests sérologiques auto-immunitaires rhumatismaux. L'accent est mis sur des aspects pratiques, utiles au quotidien. La relation entre sensibilité et spécificité d'un test sérologique est discutée.

4 mg - 30 comp	€ 7,88
16 mg - 14 comp	€ 10,63
16 mg - 50 comp	€ 22,25
32 mg - 20 comp	€ 18,14
PAK 4 mg - 21 comp	€ 7,03

MEDROL®

adapté à la cure courte



DOSE : Posologie initiale adaptée en fonction du poids - jusqu'à 48mg/jour ^{1,2}

DUREE : 10 jours maximum ^{2,3}

ARRET brutal possible en cure courte ²

PIC PLASMATIQUE : précoce, atteint en 2 heures ⁴

PRISE QUOTIDIENNE : le matin, au cours du repas ⁵

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

- Résumé des caractéristiques du produit Medrol, Belgique, 3 décembre 2007.
- Defuentes G., Dutasta F., Ficko C. Corticothérapie Générale. Revue du Praticien 2009, 23 (830)
- Bébéar J-P., Chambrin A. La cure courte. In : La corticothérapie en pratique, Brion N., Guillevin L., Le Parc JM, Masson Paris 1998. p 87-93
- Résumé des caractéristiques du produit Medrol, France, 2 juillet 2013.
- Flouvat B., Le Junne C. Propriétés pharmacocinétiques. In : La corticothérapie en pratique, Brion N., Guillevin L., Le Parc JM, Masson Paris 1998. p 55-71



essentials
we do more than just copy



1.DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : MEDROL 4 mg Comprimés ; MEDROL PAK 4 mg Comprimés ; MEDROL A 16 mg Comprimés (méthylprednisolone). **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** La substance active est la méthylprednisolone. Chaque comprimé de Medrol 4 mg et Medrol PAK 4 mg contient 4 mg de méthylprednisolone. Chaque comprimé de Medrol A 16 mg contient 16 mg de méthylprednisolone. Pour la liste des excipients, cf section 6.1. **3.FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés à usage oral. **4.1.Indications thérapeutiques :** Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont administrés comme traitement de substitution. MEDROL (méthylprednisolone) est indiqué dans les cas suivants: **TROUBLES NON ENDOCRINIENS :** 1. Affections rhumatismales : Comme adjuvant pour une utilisation de courte durée (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de: Arthrite psoriasique ; Arthrite rhumatoïde, y compris la forme juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire) ; Spondylarthrite ankylosante ; Inflammations abarticulaires (bursite aiguë et subaiguë, ténoosynovite aiguë aspécifique, épicondylite, par ex.) ; Arthrite aiguë (goutteuse, post-traumatique) ; Synovite en cas d'ostéoartrite. 2. Collagénoses : Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de: Lupus érythémateux systémique ; Dermatomyosite systémique (polymyosite) ; Pseudopolyarthrite rhizomélie ; Arthrite gigantomélie. 3. Affections dermatologiques : Pemphigus ; Dermatite herpétiforme bulleuse ; Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson) ; Dermatite exfoliative ; Mycosis fongicide ; Psoriasis grave ; Dermatite séborrhéique grave. 4. Etats allergiques : Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne réagissant pas à des traitements conventionnels adéquats en cas de: Rhinite allergique saisonnière ou chronique ; Maladie sérique ; Asthme bronchique ; Allergie médicamenteuse ; Dermatite de contact ; Dermatite atopique. 5. Affections oculaires : Affections oculaires graves, aiguës et chroniques, de nature allergique et inflammatoire telles que: Ulcère cornéen marginal d'origine allergique ; Herpès zoster ophtalmique ; Inflammation du segment antérieur de l'œil ; Uvéite postérieure diffuse et choroidite ; Ophtalmie sympathique ; Conjonctivite allergique ; Kératite ; Chorioretinite ; Névrite optique ; Iritis et iridocyclite. 6. Affections respiratoires : Sarcoïdose pulmonaire symptomatique ; Syndrome de Loeffler ne répondant pas au traitement classique ; Bérilyose ; Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec des tuberculostatiques adéquats ; Pneumonie d'aspiration. 7. Troubles hématologiques : Purpura thrombocytopénique idiopathique de l'adulte ; Thrombocytopénie secondaire de l'adulte ; Anémie hémolytique acquise (auto-immune) ; Erythroblastopénie ; Anémie hypoplasique congénitale. 8. Affections néoplasiques : Pour le traitement palliatif de: Leucémies et lymphomes de l'adulte ; Leucémies aiguës de l'enfant. 9. Etats œdémateux : Pour induire une diurèse ou une rémission de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique sans urémie, de type idiopathique ou consécutif au lupus érythémateux. 10. Troubles gastro-intestinaux : Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de: Colite ulcéreuse ; Maladie de Crohn. 11. Système nerveux : Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques ; Œdèmes associés à une tumeur cérébrale. 12. Affections diverses : Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en association avec un traitement tuberculostatique adéquat ; Trichinose avec complications neurologiques ou myocardiques ; Cardite rhumatismale aiguë. 13. Transplantation d'organes. **TROUBLES ENDOCRINIENS :** Insuffisance corticosurrénale primaire ou secondaire (Pour ces indications, l'hydrocortisone ou la cortisone auront la préférence. Dans certains cas, les analogues de synthèse peuvent aussi être administrés à condition de les associer à un minéralocorticoïde. L'addition de minéralocorticoïdes est particulièrement importante chez l'enfant.) ; Hyperplasie surrénale congénitale ; Certaines formes graves de la thyroïdite subaiguë de De Quevrain ; Hypercalcémie associée au cancer. **4.2. Posologie et mode d'administration :** La posologie initiale de MEDROL comprimés se situe entre 4 mg et 48 mg de méthylprednisolone par jour, en fonction de l'affection traitée. Dans les cas peu sévères, des doses peu élevées suffisent généralement ; alors que chez certains patients, des doses initiales plus importantes peuvent être nécessaires. Les situations cliniques dans lesquelles un traitement à doses élevées peut être indiqué sont la sclérose en plaques (200 mg/jour), l'œdème cérébral (200 mg à 1000 mg/jour) et la transplantation d'organes (jusqu'à 7 mg/kg/jour). Si aucune réponse clinique satisfaisante n'est observée dans un délai raisonnable, le traitement au MEDROL doit être interrompu et un autre traitement adéquat doit être instauré. En cas d'interruption d'un traitement de longue durée, il est recommandé de diminuer graduellement les doses plutôt que d'arrêter brutalement le traitement. Lorsqu'une réponse favorable est observée, la dose d'entretien adéquate doit être déterminée en réduisant progressivement et régulièrement la dose initiale jusqu'à atteindre la dose d'entretien minimale efficace. La posologie du médicament doit être surveillée en permanence. Les situations dans lesquelles une adaptation de la posologie peut se révéler nécessaire sont : les modifications de l'état clinique suite à une rémission ou une exacerbation du processus morbide ; la réponse du patient au médicament ; le résultat de l'exposition du patient à des situations de stress n'ayant aucun lien direct avec l'affection traitée. Dans ce dernier cas, il peut être nécessaire d'augmenter les doses de MEDROL pendant un certain temps, en tenant compte de l'état du patient. Il faut ici souligner que les besoins posologiques sont variables et doivent être adaptés sur base de la maladie traitée et de la réponse du patient. **Traitement alterné (prise un jour sur deux) :** Le traitement alterné est un schéma d'administration des corticostéroïdes au cours duquel le double de la dose quotidienne habituelle est administré en une prise unique un matin sur deux. L'objectif de ce mode de traitement est de procurer au patient nécessitant un traitement prolongé à doses pharmacologiques les effets bénéfiques des corticoïdes tout en minimisant certains effets indésirables tels que l'inhibition hypophyso-surrénale, l'état Cushingoïde, les symptômes de sevrage corticoïde et l'inhibition de la croissance chez l'enfant. **4.3. Contre-indications :** Infections fongiques systémiques ; Hypersensibilité à la méthylprednisolone ou à l'un des excipients. **4.8. Effets indésirables :** Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'ailleurs inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants: **TROUBLES HYDRIFIQUES ET ELECTROLYTIQUES :** Des doses modérées et élevées d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer des effets minéralocorticoïdes. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les dérivés de synthèse, sauf à doses élevées. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium ; Rétention sodée ; Insuffisance cardiaque congestive chez les patients sensibles ; Hypertension ; Rétention aqueuse ; Perte de potassium ; Alcalose hypokaliémique. **MUSCULOSQUELETTIQUES :** Myopathie stéroïdienne ; Faiblesse musculaire ; L'ostéoporose est un effet indésirable fréquent, mais rarement détecté, inhérent à l'utilisation prolongée de doses élevées de glucocorticoïdes ; Nécrose aseptique ; Fractures vertébrales par tassement ; Fracture pathologique ; Déchirure tendineuse, surtout du tendon d'Achille. **GASTRO-INTESTINAUX :** Ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie ; Hémorragie gastrique ; Pancréatite ; Œsophagite ; Perforation intestinale ; Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des taux de SGOT, des SGPT et des phosphatases alcalines, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques. **DERMATOLOGIQUES :** Cicatrisation ralentie ; Pétéchies et ecchymoses ; Peau fine et fragile. **METABOLIQUES :** Bilan azoté négatif dû au catabolisme des protéines. **NEUROLOGIQUES :** Augmentation de la tension intra-crânienne ; Pseudotumeur cérébrale ; Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir ; ils vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes ; Convulsions ; Vertiges. **ENDOCRINIENS :** Menstruation irrégulière ; Apparition d'un syndrome de Cushing ; Inhibition de l'axe hypophyso-corticosurrénalien ; Diminution de la tolérance glucidique ; Manifestations de diabète sucré latent ; Augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémifiants oraux chez les diabétiques ; Inhibition de la croissance chez l'enfant. **REACTIONS ALLERGIQUES :** Œdème de Quincke. **OPHTALMIQUES :** L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut conduire à une cataracte sous-capsulaire postérieure, un glaucome avec lésion possible des nerfs oculaires et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires ; Les corticostéroïdes doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant un herpès simplex ophtalmique ou un zona avec manifestations oculaires, en raison d'une possibilité de perforation de la cornée ; Augmentation de la tension intra-oculaire ; Exophtalmie. **SYSTEME CARDIOVASCULAIRE :** Rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde ; Une tachycardie peut survenir aux doses élevées. **IMMUNITÉ :** Masquage d'infections ; Activation d'infections latentes ; Infections opportunistes ; Réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie) ; Inhibition possible des tests cutanés. **AFFECTIONS RESPIRATOIRES :** Hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique. **8. NUMÉROS (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** MEDROL 4 mg Comprimés : 241 IS 203 F3 ; MEDROL PAK 4 mg Comprimés : 241 IS 206 F3 ; MEDROL A 16 mg Comprimés : 241 IS 204 F3. **9. STATUT LÉGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** A. Date de première autorisation: MEDROL 4 mg Comprimés : 10/01/1962 ; MEDROL PAK 4 mg Comprimés : 18/04/1973 ; MEDROL A 16 mg Comprimés : 12/10/1983. B. Date de renouvellement de l'autorisation: **11. DATE DE DERNIÈRE MISE A JOUR/APPROBATION DE LA NOTICE :** A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit: 18 avril 2006 ; B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit: 12/2007.

CONGRÈS ECU-UCL DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Chères Consœurs,
Chers Confrères,

Bienvenue au congrès 2014 organisé par l'ECU-UCL !

Cette année, pour couvrir encore plus de thématiques au cœur de votre pratique, nous avons élargi le congrès à 5 demi-journées. Nous les avons organisées autour de nouveautés ou de rappels synthétiques dans les domaines de la thérapeutique, de la cardiologie, de l'oncologie, de la gynécologie, de la gastro-entérologie, de la dermatologie, de l'allergologie et de la rhumatologie.

Au-delà de ces aspects purement médicaux, notre pratique s'appuie de plus en plus sur un partage de l'information : les deux sessions organisées conjointement avec l'AMA-UCL font la part belle à ces aspects d'échange de données médicales et à leurs impératifs de qualité et de sécurité.

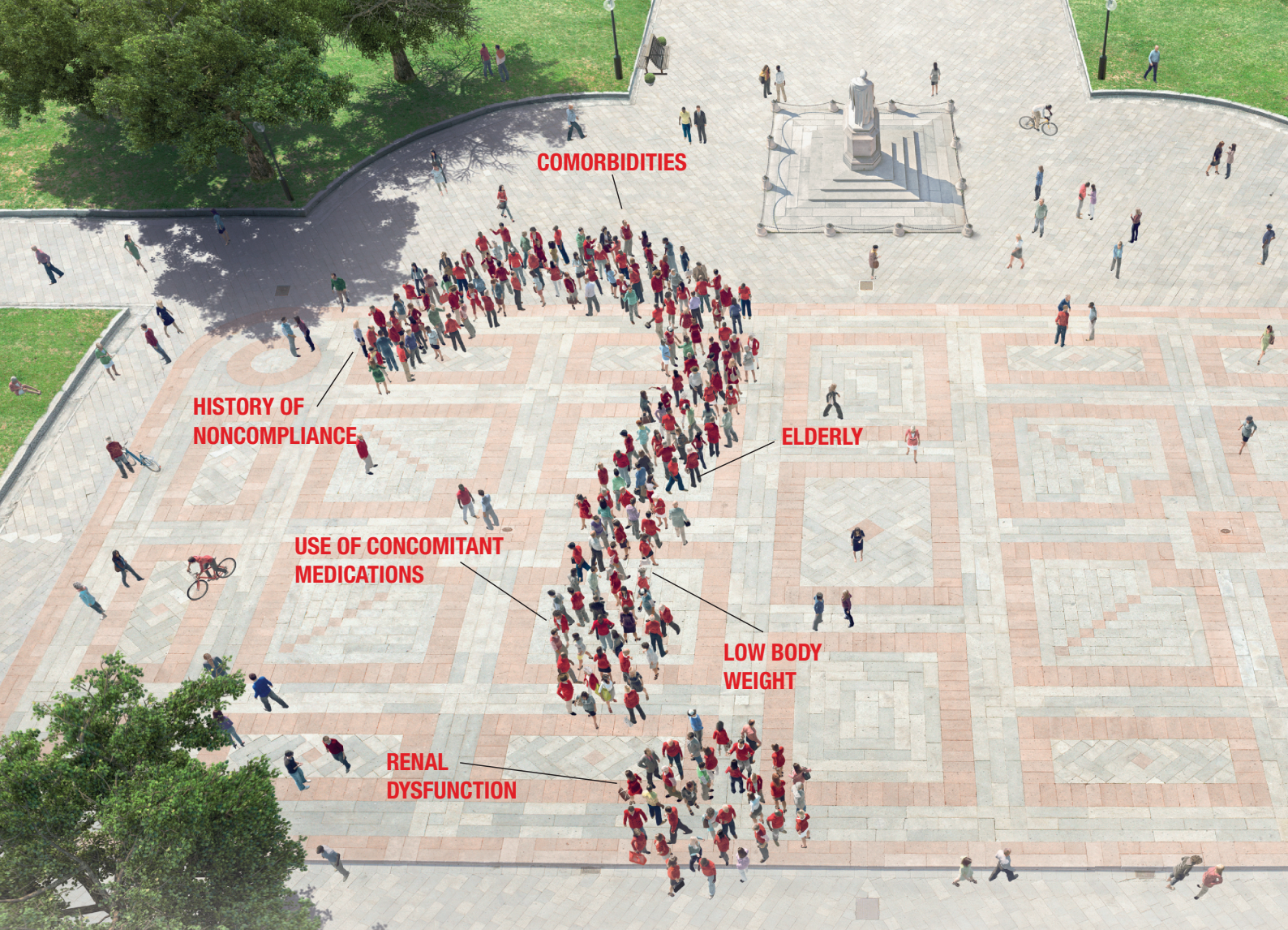
Grâce à l'engagement généreux des orateurs de ces journées qui ont accepté de livrer aussi une contribution écrite, vous avez entre les mains le numéro le plus épais du Louvain Médical jamais édité. Les sessions sont aussi podcastées pour offrir aux participants un accès illimité aux exposés.

En offrant un accès gratuit aux étudiants et jeunes diplômés, l'école de médecine confirme sa volonté d'inscrire le congrès comme un trait d'union entre les études de médecine et la pratique professionnelle.

Nous tenons à remercier particulièrement nos sponsors dont le soutien a permis la réussite de cette réunion. Je remercie également tous les Collègues de la Commission de l'ECU qui ont œuvré tout au long de l'année à sa conception et à sa réalisation.



Pr. Philippe HAINAUT
Responsable académique de l'ECU-UCL



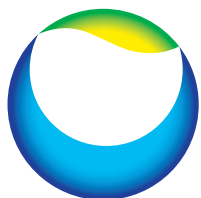
DAIICHI SANKYO IS DEDICATED TO ONGOING RESEARCH IN ORAL ANTICOAGULATION

Clinical trials that are designed to evaluate the effects of patient-related factors in oral anticoagulation will help provide much-needed clarity to physicians when making critical therapeutic choices.¹

Daiichi Sankyo is highly committed to studying oral anticoagulation in a manner that considers patient-related factors. We are conducting clinical research with the goal of providing important information that helps physicians make treatment decisions for patients.

To learn more, visit our Website at www.CoagulationCenter.com.

Reference: 1. Kaluski E, Maher J, Gerula CM. New oral anticoagulants: good but not good enough! J Am Coll Cardiol. 2012;60(15):1430-1437.



AIDE À L'ARRÊT DU TABAC : ÉTAT DE LA QUESTION EN 2014

L. Galanti

Différentes médications d'aide à l'arrêt du tabac ont fait la preuve de leur efficacité, en particulier les substituts nicotiniques, la varénicline et le bupropion. Ces médications peuvent donner des effets secondaires, les effets cardiovasculaires et neuropsychiatriques faisant l'objet d'une attention particulière. Les récentes études n'ont toutefois pas mis en évidence d'effets cardiovasculaires ou psychiatriques significativement différents chez les patients traités par la varénicline, le bupropion voire les substituts nicotiniques par rapport aux patients sous placebo. L'e-cigarette n'a actuellement pas fait la preuve de son efficacité. Si ses effets nocifs pour la santé semblent inférieurs à ceux de la fumée de tabac, les effets à long terme de l'inhalation de sa vapeur restent méconnus.

Diverses médications ont été proposées comme aide au sevrage tabagique dont trois principales, les substituts nicotiniques, la varénicline et le bupropion (1-3). La substitution nicotinique existe sous différentes formes qui peuvent être associées pour permettre un meilleur contrôle du besoin de fumer au cours de la journée (4). Le spray buccal, une nouvelle forme de substitut, délivre la nicotine plus rapidement que le timbre ou toute autre forme orale, ce qui permettrait une meilleure atténuation du « craving » dans les dix premières minutes (5). Les substituts nicotiniques ne présentent aucune contre-indication absolue. Toutefois leur efficacité reste controversée pendant la grossesse avec, de plus, l'observation d'une augmentation de la pression artérielle diastolique de la femme enceinte sous traitement (6). Dérivée de la cytisine, la varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques $\alpha 7$ mais surtout $\alpha 4\beta 2$ avec un effet antagoniste de la nicotine. Elle constitue actuellement la médication la plus efficace par rapport aux autres traitements médicamenteux d'aide au sevrage mais n'est cependant pas plus efficace qu'une substitution nicotinique combinée (3,7). Le bupropion inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, et est un antagoniste des récepteurs nicotiniques. Il a une efficacité comparable à celle des substituts nicotiniques et son effet est indépendant de ses propriétés antidépressives. (3,4). Les effets cardiovascu-

lares et neuropsychiatriques de la varénicline, du bupropion voire des substituts nicotiniques font l'objet d'une attention particulière.

LES EFFETS CARDIOVASCULAIRES

En ce qui concerne la substitution nicotinique, aucune différence significative n'a été mise en évidence chez des patients traités, hospitalisés pour syndrome coronarien aigu, en termes de complications cardiaques ni de mortalité à court et long termes (8). Une récente méta-analyse (63 essais, 30508 fumeurs), a montré que les substituts nicotiniques ne favorisaient pas l'apparition d'événements cardiovasculaires majeurs dans l'ensemble de la population ni parmi les populations à haut risque (9). Une première analyse (14 études, 8216 patients) montre une différence (10) chez les patients traités par varénicline (1.06%) par rapport aux patients sous placebo (0.82%), la fréquence des événements étant toutefois très faible (11). Une méta-analyse de 22 études (9232 patients suivis jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement) ne montre pas d'augmentation significative de ces mêmes effets chez les patients sous varénicline (12). Les effets cardiovasculaires rapportés en fonction de leur gravité chez 4190 patients sous varénicline ne montrent pas de différence significative avec ceux observés sous placebo (13). Une dernière méta-analyse (63 études, 30508 fumeurs) n'a pas mis en évidence, chez les patients traités, d'augmentation significative des effets cardiovasculaires quelle qu'en soit l'importance et quel que soit le type de médication (9). Enfin une étude de cohorte danoise (14) ne montre pas de différence dans l'incidence des effets cardiovasculaires chez les patients traités par bupropion (n = 17926) ou par varénicline (n = 17926) qu'ils aient ou non des antécédents cardiovasculaires.

LES EFFETS NEUROPSYCHIATRIQUES

Les hospitalisations pour un événement neuropsychiatrique n'augmentent pas chez les patients sous varénicline (15). De même, aucune différence signi-

MOTS-CLÉS ► Substitution nicotinique, bupropion, varénicline, effets cardiovasculaires, effets neuropsychiatriques, e-cigarette.

ficative n'a pu être mise en évidence (17 études) entre les patients traités ou non par varénicline, avec ou sans antécédents neuropsychiatriques en ce qui concernent les idées et comportement suicidaires, la dépression ou l'agressivité (16). Le suivi d'une cohorte danoise de patients traités (n=35860) par varénicline ou bupropion n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de fréquence des événements psychiatriques (17). Une étude de cohorte anglaise a analysé la fréquence des effets neuropsychiatriques chez les patients traités par bupropion (n = 6422) ou par varénicline (n = 10973) par rapport à ceux traités par substitution nicotinique (n = 63265). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les comportements d'autodestruction, les idées suicidaires ou la dépression (18). Une seconde étude (19) a confirmé l'absence d'effet néfaste du bupropion et de la varénicline pour les comportements d'autodestruction et a mis en évidence un effet bénéfique du bupropion et de la varénicline sur la dépression et sur la mortalité générale soulignant l'intérêt de traiter les patients en sevrage tabagique.

L'E-CIGARETTE

L'e-cigarette est de plus en plus utilisée notamment par les fumeurs cherchant une manière de fumer moins coûteuse et moins nocive pour la santé, ou essayant de réduire ou d'arrêter leur consommation de tabac et par des ex-fumeurs pour éviter la rechute.

La nocivité à court terme de la vapeur de l'e-cigarette semble certainement moindre pour le fumeur que celle de la fumée de tabac. Néanmoins, très peu d'études ont été menées sur la toxicité des produits de cette vapeur (20) ; les effets à long terme sur la santé d'une inhalation prolongée par le fumeur des différents composants restent inconnus. Le peu d'études contrôlées randomisées dont on dispose ne permet pas de démontrer l'efficacité de l'e-cigarette comme aide à l'arrêt du tabac (21,22). Par contre des études observationnelles ont montré que de nombreux vapoteurs ont arrêté de fumer ou ont diminué leur consommation de tabac avec l'utilisation de l'e-cigarette (23-25). L'e-cigarette ne constitue dès lors actuellement pas un moyen d'aide reconnu pour l'arrêt du tabac mais peut être utile pour aider les fumeurs en sevrage (26, 27).

RÉFÉRENCES

1. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD000146.
2. Hughes JR, Stead LF, J Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1) CD 000031 Pub 3.
3. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31;5:CD009329.
4. Fiore MC, Jaen C, Baker T, Bailey W, Benowitz N, Curry S *et al.* Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical Practice Guideline U.S. Department of Health and Human Services.
5. Hansson A, Hajek P, Perfekt R, Kraiczi H. Effects of nicotine mouth spray on urges to smoke, a randomized clinical trial. *BMJ Open* 2012; 26:2(5).
6. Berlin I, Grangé G, Jacob N, Tanguy ML. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled multicentre trial of efficacy. *BMJ* 2014; 11; 348:g1622.
7. Galanti L. Therapeutic options in smoking cessation. *Clin Med Reviews Ther* 2010; 2:11-14.
8. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 976-978.
9. Mills E, Wu P, Lockhart I, Thorlund K, Puhan M, Ebbert J. Comparisons of high dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann Med* 2012; 44:588-97.
10. Singh S, Loke YK, Spangler JG. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183(12): 1359-1366.
11. Hays T. Varenicline for smoking cessation: is it a heartbreaker ? *CMAJ* 2011; 183(12): 1346-7.
12. Prochaska JJ, Hilton JF. Varenicline's adverse events. Choice of summary statistics: relative and absolute measures. *BMJ* 2012; 346:f1092.
13. Ware JH, Vetrovec GW, Miller AB, Van Tosh A, Gaffney M, Yunis C *et al.* Cardiovascular safety of varenicline: patient-level meta-analysis of randomized, blinded, placebo-controlled trials. *Am J Ther* 2013; 20(3):235-46.

14. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012; 345:e7176. doi: 10.1136/bmj.e7176.
15. Meyer TE, Taylor LG, Xie S, Graham DJ, Mosholder AD, Williams JR *et al.* Neuropsychiatric events in varenicline and nicotine replacement patch users in the Military Health System. *Addiction* 2013;108(1):203-10.
16. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013; 170(12):1460-7.
17. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Use of varenicline versus bupropion and risk of psychiatric adverse events. *Addiction* 2013; 108(7): 1336-43.
18. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009; 339 : b3805.
19. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self-harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347:f5704.
20. Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J *et al.* Levels of selected carcinogens and toxicants in vapor from electronic cigarettes. *Tob control* 2014; 23(2):133-9.
21. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C *et al.* Efficiency and safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013; 8(6):e66317.
22. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J *et al.* Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9905):1629-37.
23. Etter JF, Bullen C. Electronic cigarette: users profile, utilization, satisfaction and perceived efficacy. *Addiction* 2011; 106(11):2017-28.
24. Goniewicz ML, Lingas EO, Hajek P. Patterns of electronic cigarette use and user beliefs about their safety and benefits: An internet survey. *Drug Alcohol Rev* 2013; 32(2):133-40
25. Siegel MB, Tanwar KL, Wood KS. Electronic cigarette as a smoking-cessation: tool results from an online survey. *Am J Prev Med* 2011; 40(4):472-5.
26. Foulds J, Veldheer S, Berg A. Electronic cigarette (e-cigs): views of aficionados and clinical/public health perspectives. *Int J Clin Pract* 2011; 65(10):1037-4
27. Etter JF. *La cigarette électronique: une alternative au tabac ?* Edition 2012.

SUMMARY

Several medications have proven effective for smoking cessation, especially nicotine replacement products (NRP), varenicline, and bupropion. These medications may be associated with adverse events, with a particular attention being paid to cardiovascular and neuropsychiatric events. However, recent studies did not demonstrate any significant difference in the occurrence of these effects between smokers treated with NRT, varenicline, or bupropion and those treated with placebo. To date, there is a lack of sufficient scientific evidence supporting the efficacy of the e-cigarette to stop smoking. Whereas its deleterious effects on health are probably lower than those of tobacco smoke, the long-term effects of e-cigarette vapor inhalation remain unknown.

KEY WORDS

Nicotinic replacement therapy, bupropion, varenicline, cardiovascular effects, neuropsychiatric effects, e-cigarette

Correspondance :
Dr LAURENCE GALANTI
 CHU-UCL Dinant-Godinne
 Unité de Tabacologie; Groupe de contact
 FNRS Tabacologie
 Avenue G. Thérassé 1
 B-5530 Yvoir
 E-mail : laurence.galanti@uclouvain.be

EFEXOR-EXEL®*

37,5mg x 7 gélules à lib. prol.*	€ 6,83
75mg x 28 gélules à lib. prol.	€ 10,91
75mg x 56 gélules à lib. prol.	€ 21,09
75mg x 98 gélules à lib. prol.	€ 35,20
150mg x 28 gélules à lib. prol.	€ 19,61
150mg x 56 gélules à lib. prol.	€ 34,03
150mg x 98 gélules à lib. prol.	€ 54,99

La marque originale à bas prix



Commandez vos
échantillons et
vos brochures patients
sur www.pfizerpro.be



essentials
we do more than just copy

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Efexor-Exel 37,5 mg : chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg : chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg : chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg : gélule opaque avec tête grise claire et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg : gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncée, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4.1 Indications thérapeutiques.** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble d'anxiété sociale. Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration. Episodes dépressifs majeurs.** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. **Trouble d'anxiété généralisée.** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble d'anxiété sociale.** La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettaient d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés.** Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par ex. : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.** La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique.** D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale.** Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GRF < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine.** L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération prolongée peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération prolongée de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphérodites qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphérodites est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 Effets indésirables.** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique.** Fréquence indéterminée : Thrombocytopenie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie arégenerative, neutropénie, pancytopenie. **Affections du système immunitaire.** Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique. **Affections endocriniennes.** Fréquence indéterminée : Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : Perte d'appétit. Fréquence indéterminée : Hyponatrémie. **Affections psychiatriques.** Fréquent : Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux. **Peu fréquent :** Hallucinations, déréalisation, agitation, Trouble de l'orgasme (femmes), Apathie, Hypomanie, Bruxisme. **Rare :** Manie. Fréquence indéterminée : Idées et comportements suicidaires*, Délire, agressivité**. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées***. Fréquent : Sédation, Tremblements, Paresthésies, Hypertonie. **Peu fréquent :** Akathisie/Agitation psychomotrice, Syncope, Myoclonies, Troubles de la coordination et de l'équilibre, dysgueusie. **Rare :** Convulsions. Fréquence indéterminée : Syndrome Neuroleptique Malin (SNM), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidaux incluant dystonie et dyskinesie, Dyskinésie tardive. **Affections oculaires.** Fréquent : Troubles visuels, incluant vision troublée, Mydriase, Troubles de l'accommodation. Fréquence indéterminée : Glaucome à angle fermé. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : Tinnitus. Fréquence indéterminée : Vertiges. **Affections cardiaques.** Fréquent : Palpitations. **Peu fréquent :** Tachycardie. Fréquence indéterminée : Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes), Affections vasculaires. Fréquent : Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur). **Peu fréquent :** Hypertension orthostatique. Fréquence indéterminée : Hypotension, Hémorragie (saignement muqueux). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Fréquent : Bâillements. **Peu fréquent :** Dyspnée. Fréquence indéterminée : Eosinophilie pulmonaire. **Affections gastro-intestinales.** Très fréquent : Nausées, sécheresse buccale. Fréquent : Vomissements, Diarrhée Constipation. **Peu fréquent :** Hémorragie gastro-intestinale. Fréquence indéterminée : Pancréatite. **Affections hépatobiliaires.** Fréquence indéterminée : Hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés.** Très fréquent : Hypersudation (incluant sueurs nocturnes). **Peu fréquent :** Angio-œdème, Réaction de photosensibilité, Erythème, Eruption, Alopecie. Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires.** Fréquent : troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. **Peu fréquent :** rétention urinaire. **Rare :** incontinence urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Fréquent : Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fréquent : Asthénie, fatigue, frissons. **Investigations.** Fréquent : Augmentation de la cholestérolémie. **Peu fréquent :** Prise de poids, perte de poids. Fréquence indéterminée : Allongement du QT à l'électrocardiogramme, Allongement du temps de saignement, Augmentation de la prolactinémie. **Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). ** Dans les essais cliniques poolés, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine contre le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.4 et 4.4). **Patients pédiatriques.** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des essais contrôlés contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE422012, Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION. Date de première autorisation :** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002. Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998. **Date du dernier renouvellement :** 20/10/2009. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 08/2013. Sur prescription médicale.**

131086/dec.2013 * Excepté 37,5mg x 7, non remboursé

HORMONOTHÉRAPIE DE SUBSTITUTION : SA PLACE EN 2014

R. Votino

Le traitement hormonal de substitution est une balance risque bénéfique qu'il faut ré-évaluer cinq ans après le début du traitement. Les recommandations internationales proposent l'introduction d'un THS seulement pour l'amélioration des symptômes liés à la ménopause et pour l'amélioration de la qualité de vie.

INTRODUCTION

Le traitement hormonal à la ménopause est défini comme la substitution des hormones ovariennes pour les femmes qui ont eu une ménopause naturelle, iatrogène ou chirurgicale. Elle consiste en un traitement œstrogénique seul (pour les patientes ayant eu un antécédent d'hystérectomie) ou œstro-progestatif. Le réel bénéfice du traitement hormonal de substitution (THS) est déterminé par les œstrogènes ; l'association avec un progestatif est nécessaire pour éviter l'hyperplasie endométriale, raison pour laquelle le progestatif n'est pas donné à la patiente hystérectomisée.

Les THS traditionnellement utilisés sont : 1) œstrogène seul en continu (en cas d'antécédent d'hystérectomie) ; 2) œstro-progestatif en continu ; 3) œstrogène en continu avec progestérogène séquentiel (10 ou 14 jours par mois). Le THS séquentiel donne des saignements à la fin cycle.

Aux Etats-Unis le THS le plus utilisé est l'association d'œstrogène équin conjugué avec la medroxyprogestérone; en Europe l'association la plus utilisée est le 17 β -œstradiol combiné avec norethisterone acetate (NETA). La progestérogène naturelle est également fréquemment utilisée.

En juillet 2002, la publication de l'étude WHI (*Women's Health Initiative*) a déclenché une remise en question de l'utilisation du THS. Cette étude était divisée en deux bras : le premier bras examinait l'utilisation d'un THS œstro-progestatif (0,625mg œstrogène équin conjugué avec 25 mg de medroxyproges-

terone) par rapport à un groupe de contrôle, et le deuxième bras observait l'utilisation d'un œstrogène seul. Le premier bras a été arrêté prématurément car il avait mis en évidence une augmentation des maladies coronariennes, d'accidents thromboemboliques et de cancer du sein. Le deuxième bras, par contre, avait souligné une absence d'augmentation de cancer du sein et de risque cardiovasculaire (1). Toutefois, cette analyse a été largement critiquée pour une série de biais: l'âge moyen des femmes incluses dans l'étude était de 63 ans, soit 11 ans après le début moyen de la ménopause ; plus de la moitié d'entre elles présentaient déjà des facteurs de risque cardiovasculaire et les intervalles de confiance utilisés (*confidence interval*) n'étaient pas ajustés à la population considérée. Entre autres, les résultats obtenus avec le THS utilisé dans l'étude (0,625mg œstrogène équin conjugué avec 25 mg de medroxyprogestérone) ne peuvent pas être appliqués aux autres types de THS (2).

Actuellement, les recommandations officielles préconisent la prescription d'un THS pour l'apparition des troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, transpiration nocturne), l'atrophie uro-génitale et la diminution du risque d'ostéoporose associée à une réduction des fractures lombaires.

À partir du 2002, suite à la publication de l'étude WHI, les experts ont essayé de réduire la dose d'œstro-progestatif du THS tout en gardant une efficacité sur les troubles vasomoteurs et sur la réduction du risque d'ostéoporose. Plusieurs études ont montré la disparition des troubles vasomoteurs avec une dose de 0,5 mg de 17 β -œstradiol ; celle-ci associée à la prise de 1000 mg de calcium par jour est tout aussi efficace dans la prévention de la perte osseuse que les préparations avec 2 mg (3).

Les recommandations les plus récentes soulignent donc l'importance de prescrire la dose efficace la plus faible possible, comme 0,5mg de 17 β -œstradiol associée à 2,5 mg de dydrogesterone.

TRAITEMENT HORMONAL DE SUBSTITUTION : RISQUE ET BÉNÉFICE EN 2014

Les symptômes de la ménopause, comme les troubles vasomoteurs, l'atrophie uro-génitale, le changement d'humeur, la fatigue, la sécheresse de la peau, les douleurs articulaires sont assez fréquentes chez la plupart des femmes ménopausées, mais persistent chez seulement 20% d'entre elles. La disparition de ces symptômes, liée à une amélioration du confort de vie, est la première indication de prescription d'un THS.

THS ET OSTÉOPOROSE

La perte de masse osseuse annuelle moyenne en post-ménopause est de 2% mais peut atteindre 5% chez certaines femmes et augmenter de façon significative le risque de fracture. Toutefois, d'autres paramètres doivent aussi être pris en considération : l'âge de la ménopause, le poids, l'activité physique. La prise de THS, accompagnée de 1gr/j de calcium et de vitamine D pour les patientes à risque (carence), augmente la densité osseuse et prévient le risque des fractures (4).

Historiquement, les Recommandations de santé française en 2003, ne proposaient plus le THS en première intention en prévention de l'ostéoporose. En 2004, l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) actualisait ces recommandations en accordant à nouveau une place au THS dans certains cas. Cette indication a été confirmée en Janvier 2006.

Chez la femme ménopausée entre 50 et 60 ans, sans fracture et présentant des troubles climatériques, le THS (l'Afssaps parle de THM : traitement hormonal de la ménopause) peut être indiqué en prévention de la perte osseuse post-ménopausique quand l'ostéodensitométrie témoigne d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose.

THS ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les pathologies cardiovasculaires sont très communes chez les patientes en post-ménopause. L'association avec un THS reste actuellement controversé, avec des résultats discordants entre les études observationnelles et randomisées qui peuvent être résumées comme suit :

- ▶ pour les femmes sans facteurs de risque cardiovasculaire, à l'âge de la ménopause, un traitement oestrogénique réduit le risque de pathologies cardiovasculaires. Cet effet bénéfique

persiste après l'arrêt du traitement s'il a été pris pendant 5 ans (5) ;

- ▶ chez les patientes présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, le THS peut augmenter ce risque. L'effet prothrombotique est prédominant chez les patientes ayant déjà un dysfonctionnement endothélial ;

- ▶ le THS commencé dès le début de la ménopause et poursuivi pendant cinq ans a un effet protecteur sur les pathologies cardiovasculaires ;

- ▶ au départ, le risque thromboembolique pourrait être augmenté, mais s'amenuise avec le temps. Actuellement le traitement oestrogénique par voie transdermique a démontré une annulation de ce risque initial (6).

THS ET CANCER DU SEIN

En ce qui concerne le lien entre THS et cancer du sein, les mécanismes évoqués sont les suivants : prolifération cellulaire, augmentation de la densité sur les mammographies et donc retard du diagnostic, effet promoteur sur des lésions pre-existantes non diagnostiquées (7).

L'étude WHI en 2002 avait montré une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes qui avaient pris un THS œstro-progestatif en continu (1). Le deuxième bras de l'étude (œstrogène seul) ne montrait pas une augmentation du risque par rapport au bras contrôle. L'étude prospective de cohort E3N a montré une augmentation de cancer du sein avec la prise d'une progestérone synthétique par rapport à une progestérone naturelle. Par ailleurs, l'incidence des cancers du sein augmente avec une durée de THS supérieur à cinq ans (8).

La *Nurses' Health Study* réalisée sur 28,835 femmes ayant subi une hystérectomie et recevant un THS à base d'œstrogène seul a mis en évidence une augmentation du nombre des cancers du seins après cinq ans (9).

Une étude prospective conduite chez 80,000 femmes ménopausée a montré que l'utilisation d'un progestatif synthétique augmente le risque de cancer du sein par rapport à l'utilisation d'un progestatif naturel (10).

Actuellement, un antécédent personnel de cancer du sein est considéré comme la seule contre indication formelle à l'utilisation d'un THS.

CONCLUSION

Les recommandations internationales proposent l'introduction d'un THS pour l'amélioration des symptômes liés à la ménopause et pour bénéficier d'une meilleure qualité de vie. La prévention de la perte de la densité osseuse est un avantage certain et non négligeable de la prise d'un THS.

Le choix d'un THS doit être fait sur base des facteurs de risque individuels :

- ▶ le risque thromboembolique est lié à la dose et à la voie d'administration. Il faut toujours commencer avec la dose minime; le poids est également un élément important à prendre en considération; chez les patientes obèses, la production endogène d'œstrogène au niveau du tissu adipeux est aussi à considérer ;
- ▶ chez les patientes ayant subi une hystérectomie, il faut toujours utiliser un traitement par œstrogènes seuls;
- ▶ pour les femmes présentant une atrophie urogénitale isolée, les œstrogènes par voie locale représentent le meilleur traitement;

▶ la présence d'un antécédent personnel de cancer du sein est la seule contre-indication reconnue à l'utilisation d'un THS ;

▶ le traitement par THS doit être initié dès le début de la ménopause ou dans les 2 premières années car c'est dans les premières années que la perte de densité osseuse peut être importante, et que le bénéfice pour la prévention des pathologies cardiovasculaires (amélioration du profil lipidique et prévention du diabète) est élevé ;

▶ pour les femmes en aménorrhée depuis douze mois un traitement œstro-progestatif « low dose » doit être le premier choix ; si l'aménorrhée est inférieure à 12 mois, le risque de saignements indésirables est plus important (entre 30%-60%). Il est alors préférable de donner des œstro-progestatifs cyclique.

En vue d'un traitement à long terme, la balance risque-bénéfice doit toujours être réévaluée.

EN PRATIQUE

1. Le choix d'un traitement hormonal à la ménopause doit être fait sur base des facteurs de risque de la patiente;
2. le risque thromboembolique étant lié à la dose et à la voie d'administration, il faut commencer, dans la mesure du possible, avec la dose minime ;
3. chez les patientes ayant subi une hystérectomie, un traitement par œstrogène seul est préconisé;
4. pour les femmes présentant une atrophie uro-génitale isolée, les œstrogènes locaux constituent le meilleur traitement ;
5. la présence d'un antécédent personnel de cancer du sein est la seule contre-indication au THS ;
6. Il faut débiter le THS au début de la ménopause, maximum 2 ans après.

La balance risque-bénéfice doit toujours être réévaluée.

RÉFÉRENCES

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigator. Risk and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ;288 : 321-333.
2. Mastorakos G, Sakkas EG, Xydakis AM and Creatsas G. Pitfalls of the WHI : Women's Health Initiative. *Ann N Y Acad Sci* 2006 ;1092 ;331-340.
3. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptoms relief. *Climacteric* 2007 ;10 : 120-131.
4. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. (WHI) investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008 ; 299 : 1036-45.

5. Shufelt CL, Johnson BD, Berga SL, *et al.* Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's ischemia Syndrome Evaluation. *Menopause* 2011 ; 18 :943.
6. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism : a population-based study. *J Throm Haemost* 2010 ; 8 :879.
7. Beral V, Reeves G, Bull D, *et al.* Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 :296.
8. Founier A, Berrino F, Clavel-Chaperon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapy: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 107(1) ; 103-111.
9. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, *et al.* Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 :1027.
10. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, *et al.* Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 526.

SUMMARY

For hormone replacement therapy (HRT), the risk-benefit profile must be assessed initially, as well as 5 years after treatment initiation. Official guidelines advise to start a HRT only for alleviating menopausal symptoms and improving quality of life.

KEY WORDS

Menopause, breast cancer, thromboembolic risk, osteoporosis

Correspondance :
Dr RAFFAELLA VOTINO

Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de Gynécologie et andrologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 E-mail: raffaella.votino@uclouvain.be

DU BON USAGE DES GLUCOCORTICOÏDES EN PRATIQUE CLINIQUE

D. Maïter

De multiples facteurs peuvent influencer les effets thérapeutiques et toxiques des glucocorticoïdes. C'est notamment le cas du type de stéroïde utilisé, de la dose quotidienne et de la durée du traitement, de la voie et du moment de l'administration et de facteurs individuels incluant l'âge, l'affection sous-jacente, une insuffisance rénale ou hépatique, ou la prise de médicaments affectant le métabolisme de ces glucocorticoïdes. Le traitement proposé devra donc tenir compte de tous ces facteurs, de l'efficacité démontrée et souhaitée dans l'indication considérée, et préférer si possible des traitements de courte durée ou non systémiques.

Les principales complications incluent la survenue d'un syndrome de Cushing et la suppression de l'axe corticotrope. Le syndrome de Cushing iatrogène se caractérise par certaines complications particulières comme la cataracte sous-capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou une crise psychotique. Une suppression de l'axe corticotrope peut être assumée si le traitement a comporté une dose quotidienne de 20 mg de prednisone ou plus pendant au moins 6 semaines et chez les patients qui ont développé un syndrome de Cushing clinique. Elle n'est jamais présente quand le traitement a duré moins de 3 semaines. Dans les autres cas, la fonction cortico-surrénalienne devra être évaluée par un dosage du cortisol matinal et la réalisation d'un test de stimulation par ACTH (Synacthen®). Si les résultats confirment la suppression complète ou partielle de l'axe corticotrope, un traitement par hydrocortisone devra être administré dès que l'arrêt des glucocorticoïdes est envisagé, après un schéma de sevrage progressif qui sera détaillé dans cet article.

INTRODUCTION

L'utilisation de glucocorticoïdes (GC) de synthèse reste aujourd'hui très largement répandue en pratique médicale courante pour traiter diverses affections aiguës ou chroniques, principalement des réactions allergiques, des états inflammatoires chroniques, diverses maladies impliquant le système immunitaire, certains cancers ou comme médication anti-rejet. On estime ainsi qu'environ 1% des individus sont traités par GC dans la population générale (1,2). En 2011, 19.883.000 doses journalières standard (DDD) de corticoïdes avaient été prescrites en Belgique pour un montant total de 24.733.000 euros (3). A titre d'exemple, les médecins spécialistes ORL avaient prescrit plus de 9.000.000 DDD de corticoïdes topiques (budesonide, fluticasone, beclométhasone,...) et plus de 2.000.000 DDD de GC de synthèse à effet systémique (méthylprednisolone, betaméthasone, dexaméthasone, triamcinolone). Les médecins pneumologues avaient dans le même temps prescrit environ 1.000.000 DDD de corticoïdes à usage local et 2.300.000 DDD de GC à effet systémique.

Si les glucocorticoïdes représentent effectivement une classe de médicaments particulièrement efficaces dans de nombreuses circonstances, ils ont aussi des effets secondaires majeurs qu'il est nécessaire d'éviter autant que possible. Nous reverrons dans cet article les principales caractéristiques des GC de synthèse (par comparaison avec l'hydrocortisone), leurs effets secondaires et les principaux facteurs déterminant cette toxicité. Nous ne parlerons pas volontairement du traitement substitutif par hydrocortisone de l'insuffisance cortico-surrénalienne primaire ou secondaire, sauf en ce qui concerne le sevrage en GC.

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES PRINCIPAUX GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

Le **tableau 1** reprend ces principaux dérivés de synthèse ainsi que leurs caractéristiques pharmacocinétiques, l'équivalence de doses par rapport au cortisol, leur effet anti-inflammatoire et leur activité minéralocorticoïde relative (4). Tous ces médicaments ont une structure chimique très proche du cortisol, ne s'en différenciant que par des modifications minimales de la molécule comme l'introduction d'une double liaison C1=C2 du noyau stérol à 17 carbones (ce qui donne la prednisolone), l'adjonction d'un résidu méthyle en C6 (méthylprednisolone) ou en C16 (triamcinolone), ou d'un groupement fluoré en position C9 (dexaméthasone, fludrocortisone) ou C6 (betaméthasone).

Ces modifications chimiques minimales ont toutefois d'importantes conséquences sur l'activité du stéroïde, telles que l'absence de sa liaison à la *cortisol binding globulin* (CBG) ou transcortine, une demi-vie prolongée, ou encore une insensibilité à l'action de la 11-beta-hydroxysteroid-déshydrogénase type 2 qui inactive le cortisol en cortisone empêchant ainsi une activité minéralocorticoïde trop importante au niveau du rein (la prednisolone est toutefois inactivée en prednisone, mais pas la méthylprednisolone). Ceci explique les diverses propriétés de ces médicaments, illustrées dans le **tableau 1**.

► Par rapport à l'hydrocortisone naturelle, la prednisone et la prednisolone ont une activité anti-inflammatoire 4 fois plus puissante, une demi-vie 2 fois plus longue et la même activité minéralocorticoïde.

► La méthylprednisolone et la triamcinolone ont une demi-vie identique à la prednisolone, une activité anti-inflammatoire un peu plus importante et différent entre eux par leur activité minéralocorticoïde (nulle pour la triamcinolone).

► La dexaméthasone et la betaméthasone sont des GC très puissants, avec une longue demi-vie et qui sont dépourvus d'activité minéralocorticoïde.

► La 9-alpha-fluoro-hydrocortisone (ou fludrocortisone) n'a quasi que des effets minéralocorticoïdes et est utilisée comme substitut de l'aldostérone.

FACTEURS INFLUENÇANT LES EFFETS THÉRAPEUTIQUES ET LA TOXICITÉ DES GLUCOCORTICOÏDES

Outre les différences concernant les propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes utilisés, de nombreux facteurs peuvent affecter les effets de ces médicaments chez un sujet donné.

Tableau 1. Comparaison des propriétés des principaux glucocorticoïdes de synthèse

	Dose équivalente (mg)	Activité anti-inflammatoire relative	Activité minéralocorticoïde relative	Demi-vie plasmatique (minutes)	Durée d'action biologique (heures)
Cortisol (hydrocortisone)	20	1	1	80-120	8
Acétate de cortisone	25	0,8	0,8	80-120	8
Prednisone	5	4	0,8	200	16-36
Prednisolone	5	4	0,8	120-300	16-36
Méthylprednisolone	4	5	0,5	120-300	16-36
Triamcinolone	4	5	0	150-350	16-36
Betaméthasone	0,75	25	0	150-350	16-36
Dexaméthasone	0,60	30	0	150 à >300	36-72
Fludrocortisone	-		200	150-300	16-36

L'équivalence des doses se rapporte à l'administration orale ou intraveineuse des stéroïdes. Les activités anti-inflammatoire et minéralocorticoïde sont exprimées par rapport à celles du cortisol (données obtenues à partir d'expérimentations in vitro). La prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont de puissants glucocorticoïdes et de faibles minéralocorticoïdes. La triamcinolone, la betaméthasone et la dexaméthasone n'ont pas d'activité minéralocorticoïde. La fludrocortisone n'est utilisée que comme minéralocorticoïde (adapté d'après la référence 4).

La dose

Les doses équivalentes à une dose d'hydrocortisone de 20 mg (considérée comme physiologique) sont données dans le **Tableau 1** pour les principaux GC de synthèse. Toutefois, même à ces « faibles doses », ces traitements doivent être considérés comme pharmacologiques du fait de leur demi-vie augmentée et des effets secondaires sont possibles, notamment au niveau osseux (5). Inversement, une faible dose de ces GC prise de manière chronique (exemple : 5 mg de prednisone le matin) ne met pas le patient à l'abri d'une insuffisance surrénalienne relative en cas d'affection aiguë sévère augmentant les besoins en cortisol de l'organisme.

La durée d'utilisation

De fortes doses de méthyprednisolone (0,5 à 1 g) administrées en intraveineux pendant quelques jours entraînent peu de risques de complications (rares cas d'arythmie cardiaque chez des patients prédisposés et/ou avec hypokaliémie sévère) et n'induisent pas de suppression de l'axe corticotrope. Cette « pulse thérapie » est fréquemment utilisée en cas de rejet aigu, de glomérulonéphrite rapidement progressive, de néphrite lupique ou d'autre affection auto-immune avec complication grave. Les mécanismes impliquent notamment une suppression rapide de la production de cytokines (6) et probablement aussi des effets membranaires.

À l'inverse, l'utilisation prolongée (plus de 3 à 4 semaines) de GC même à faibles doses expose le patient aux diverses complications qui seront détaillées ci-dessous et à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyséocortico-surrénalien ou axe HPA (7,8). L'indication doit donc toujours être bien réfléchie et des critères objectifs de réponse doivent être exigés. Outre l'effet placebo, les corticoïdes entraînent en effet généralement une sensation de mieux-être non spécifique au début du traitement. Les principales lignes de conduite quand à leur utilisation judicieuse sont reprises dans le **Tableau 2**.

La voie d'administration

La voie orale est la plus communément utilisée en cas de traitement d'une affection chronique et entraîne des effets systémiques importants. La plupart des corticoïdes sont absorbés rapidement en moins de 30 minutes. La voie rectale doit être assimilée à la voie orale.

Les voies non-systémiques doivent bien évidemment être préférées quand l'efficacité du traitement peut être obtenue en délivrant localement une forte concentration du stéroïde. Sont ainsi utilisés très couramment des GC inhalés (rhinite allergique, sinusite chronique, asthme, ...), injectés en intra- ou péri-

Tableau 2. Règles de bonne pratique concernant la prescription de glucocorticoïdes de synthèse

N'instaurer un traitement par glucocorticoïdes que s'il existe suffisamment d'évidence de bénéfices objectifs dans cette indication
Sauf urgence, toujours préférer un éventuel traitement alternatif surtout s'il est plus spécifique (anti-allergique,...)
Administrer le corticoïde à doses suffisantes et pendant une durée suffisante que pour pouvoir évaluer son efficacité
Évaluer cette efficacité par des critères objectifs, mesurables et reproductibles
Administrer le corticoïde à la plus faible dose possible maintenant cette efficacité
Ne pas prolonger le traitement au-delà de la durée nécessaire que pour obtenir la réponse souhaitée
Arrêter le traitement si aucun bénéfice objectif n'est observé, si des effets secondaires sérieux surviennent ou si un bénéfice maximal a été atteint
Traiter les affections associées qui augmentent le risque de toxicité des GC et instaurer les mesures de prévention efficaces

articulaire (arthrite ou périarthrite inflammatoire), en périurale ou appliqués localement au niveau de la peau (affections cutanées inflammatoires ou allergiques). Certaines mises en garde sont cependant nécessaires concernant cet usage « local ».

► Les GC administrés par infiltration intra-articulaire, péri-articulaire ou périurale sont toujours partiellement absorbés par voie systémique, souvent de manière lente et prolongée. Leurs effets généraux sont donc loin d'être négligeables et chez des patients fragiles ou sensibles une seule injection d'une forte dose de dexaméthasone, betaméthasone ou triamcinolone peut induire un syndrome de Cushing (9).

► Tous les GC inhalés ou topiques sont également résorbés partiellement et, appliqués en grandes quantités, peuvent induire des effets secondaires et/ou une suppression de l'axe corticotrope (10). L'absorption cutanée dépend notamment de la surface d'exposition, de la présence d'un agent augmentant la perméabilité cutanée, de l'état inflammatoire de la peau et de l'âge du patient (les sujets très jeunes et très âgés sont plus exposés).

Le moment de l'administration

L'administration d'un corticoïde le soir inhibe davantage le pic d'ACTH survenant en fin de nuit et induit dès lors plus rapidement une suppression de l'axe corticotrope. Le traitement alterné (administration 1 jour/2) a été proposé pour éviter cette suppression et diminuer les effets secondaires (11). En pratique, il est rarement possible d'assurer un traitement efficace sans administrer le glucocorticoïde de manière quotidienne.

Des facteurs individuels

La métabolisation des glucocorticoïdes est variable d'un sujet à l'autre et plus elle est ralentie, plus le risque de toxicité est important. Ceci a notamment été bien démontré pour la prednisone (12).

Un âge jeune ou avancé, la présence d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance hépatique, d'une malnutrition ou une maladie invalidante sont autant de facteurs augmentant le risque de complications et le traitement doit être bien réfléchi et adapté.

L'administration concomitante de médicaments ralentissant le métabolisme des GC augmente leur toxicité. Ce sont principalement les inhibiteurs de l'enzyme hépatique CYP3A4 comme les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, télichromycine) ainsi que les inhibiteurs de protéase, et plus particulièrement le ritonavir (quelle que soit la dose) et le nelfinavir (8,9,13). Les oestro-progestatifs et les immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, everolimus) augmentent aussi l'exposition aux corticoïdes et peuvent donc induire l'apparition d'une toxicité.

EFFETS SECONDAIRES DES GLUCOCORTICOÏDES

Le syndrome de Cushing iatrogène

Les principaux symptômes et signes généraux d'un excès chronique en glucocorticoïdes ou syndrome de Cushing sont repris dans le **Tableau 3** (13,14). Ils peuvent apparaître endéans les deux premiers mois d'un traitement par GC à doses pharmacologiques. Cette toxicité dépend de la dose administrée, de la durée du traitement et des facteurs énoncés plus haut. Elle est plus fréquente dès que la dose est supérieure à 10 mg de prednisone (ou équivalent) par jour.

Les effets secondaires les plus fréquents sont la prise de poids et la redistribution centrale du tissu adipeux, les effets cutanés et les troubles neuropsychiatriques (plus de 50% des patients) (15,16). Certaines com-

plications particulières ne surviennent pratiquement que dans les cas de syndrome de Cushing iatrogène et sont rares en cas d'hypercorticisme endogène. Ces complications (indiquées en caractères italiques dans le **Tableau 3**) incluent notamment un glaucome (ou son aggravation), une cataracte sous-capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou un état psychotique (8,14). Elles sont liées à la sévérité, la brutalité d'installation et la durée de l'excès en GC au niveau de ces organes. L'ostéoporose est également un problème majeur.

Les problèmes digestifs (gastrite, ulcère gastro-duodénal) surviennent principalement chez des patients traités conjointement par aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une prophylaxie par inhibiteurs de la pompe à protons est recommandée dans ces cas-là ou en situation de stress (post-opératoire par exemple) mais pas en cas de seul traitement par GC dans les conditions standard (13).

Enfin, il faut noter que le risque de complications cardio-vasculaires (infarctus, AVC, décompensation cardiaque) est augmenté d'un facteur 2,5 chez des patients traités chroniquement par des doses de GC supérieures à 7,5 mg de prednisolone (ou équivalent) par jour (17). Le risque de mortalité (toutes causes confondues) est également nettement majoré mais probablement influencé aussi par la pathologie sous-jacente (13).

La suppression de l'axe corticotrope

Les GC exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe HPA. Ils inhibent la sécrétion d'ACTH et en aval celles du cortisol et des androgènes surrénaliens (principalement la déhydroépiandrostérone ou DHEA). Si ces effets se prolongent (plus de 4 semaines en moyenne), il s'en suit une atrophie ± durable du cortex surrénalien et le risque d'une insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt brutal du traitement.

Bien qu'une étude antérieure publiée en 1979 n'ait pas démontré de relation nette entre le risque de suppression de l'axe HPA et la dose ou la durée du traitement par GC (18), des études plus récentes ont bien démontré cette relation. Ainsi, dans une étude portant sur 60 patients traités par prednisone à la dose de 5 à 10 mg/jour pendant une durée de 4 mois à 32 ans (dose cumulée : 1-132 g), environ 50% des patients avaient une insuffisance surrénalienne secondaire au traitement, et cette fréquence montait à 70% si la dose cumulée était supérieure à 35 g et à 100% si la durée était > à 18 ans (19).

1. On considère en général que cette suppression de l'axe HPA est improbable : si le GC (quel qu'il soit) a été administré moins de 3 semaines ou

Tableau 3. Principaux symptômes et signes cliniques du syndrome de Cushing

Généraux	Augmentation de l'appétit, prise de poids	Gastro-intestinaux	Gastrite, ulcère peptique
	Bouffissure du visage et adiposité centrale		Pancréatite
	Diminution de l'efficacité des vaccinations		Stéato-hépatite
	Retard de croissance chez l'enfant		
Dermatologiques	Fragilité cutanée, ecchymoses, purpura	Rénaux	Rétention hydrosaline
	Acné, alopecie, hirsutisme		Hypokaliémie
	Vergetures pourpres		
	Mycoses cutanées et orificielles	Neuropsychiatriques	Euphorie, excitabilité, insomnie
			Dépression, dysphorie
Muscles et os	Amyotrophie proximale, myopathie		Etat maniaque, crise psychotique
	Ostéoporose, tassements vertébraux *		Hypertension intracrânienne
	Ostéonécrose aseptique		
	Ruptures tendineuses	Infectieux	Sensibilité accrue aux infections virales, bactériennes et fongiques
			Infections opportunistes
Cardio-vasculaires	Arythmie (avec pulse thérapie iv)		Zona
	Hypertension artérielle		
	Perturbations lipidiques		
	Athérosclérose accélérée	Oculaires	Cataracte sous-capsulaire postérieure
			Glaucome
Endocriniens	Intolérance glucidique, diabète		Exophtalmie
	Insuffisance corticotrope		Chorio-réinite séreuse centrale
	Oligo-aménorrhée, ↓ libido, infertilité		

* : Des tassements vertébraux peuvent survenir même en l'absence d'ostéoporose lombaire, impliquant une désorganisation de l'architecture osseuse.

- si le traitement a été alterné (1 jour/2) avec une dose de 10 mg ou moins de prednisone (ou équivalent).
- En revanche, elle est quasi certaine : - lors de l'administration d'une dose quotidienne de 20 mg ou plus de prednisone (ou équivalent) pendant plus de 6 semaines ; - lors de l'administration d'une dose \geq 5 mg de prednisolone le soir ou au coucher pendant plusieurs mois ; et - chez tout patient qui a développé un syndrome de Cushing clinique (8,20). Ces patients ne doivent même pas être testés mais considérés comme étant en insuffisance surrénalienne secondaire. Si leur traitement par GC est arrêté, ils doivent être traités par hydrocortisone (15-20 mg/jour) jusqu'à récupération d'une fonction surrénalienne correcte et les mêmes précautions doivent être prises que dans la maladie d'Addison (21).
 - Pour les patients ne relevant pas de ces deux premières catégories (prise du GC pendant 3 à 6 semaines, prise de méthylprednisolone 4-8 mg/jour pendant quelques mois, prise prolongée d'un traitement local à relativement fortes doses, ...), l'axe HPA doit être évalué avant l'arrêt du traitement, quand la dose du GC a été diminuée à la plus faible dose (généralement 5 mg de prednisone ou 4 mg de méthylprednisolone par jour). Ceci se fait par le dosage du cortisol matinal et par un test de stimulation à l'ACTH (Synacthen® 250 μ g iv) qui doit augmenter les valeurs de cortisol au-delà de 20 μ g/dl après 1 heure. En fonction des valeurs obtenues, un traitement par hydrocortisone sera ou non initié comme indiqué dans le **Tableau 4**.

SCHEMA DE DIMINUTION D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE PAR GLUCOCORTICOÏDES

Un arrêt du traitement par GC est généralement envisagé : (i) quand les effets thérapeutiques souhaités ont été obtenus et que la maladie sous-jacente est stabilisée ou en rémission, (ii) quand le traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité malgré des doses et une durée suffisantes ou (iii) quand des effets secondaires indésirables surviennent. Cet arrêt sera généralement progressif sauf si la durée totale du traitement n'a pas excédé 3 semaines ou lors de la survenue de deux complications graves nécessitant l'arrêt immédiat et complet du traitement : (a) une psychose aiguë ne répondant pas aux médicaments anti-psychotiques ; (b) un ulcère herpétique de la cornée pouvant rapidement se compliquer par une perforation et une perte de l'œil.

En dehors de ces cas particuliers, le schéma de diminution dépendra essentiellement de l'indication initiale, du type de GC utilisé et des paramètres dose-durée-facteurs individuels. Le but de ces schémas de diminution progressive du traitement est double : prévenir l'insuffisance surrénalienne liée à la suppression persistante de l'axe HPA et éviter une récurrence de l'affection initiale (les symptômes peuvent parfois être confondants !).

En général, on peut recommander le schéma suivant pour la méthylprednisolone (20,22):

- ▶ pour une dose de 32 mg ou plus : diminution de 8 mg/jour toutes les 1 à 2 semaines ;
- ▶ de 32 à 16 mg/jour : diminution de 4 mg/jour toutes les 1 à 2 semaines ;
- ▶ de 16 à 8 mg/jour : diminution de 2 mg/jour toutes les 1 à 2 semaines ;

▶ de 8 à 4 mg/jour : diminution de 1 mg/jour toutes les 1 à 2 semaines ;

▶ à partir de 4 mg/jour : tester l'axe HPA et envisager un traitement de couverture par hydrocortisone en fonction des résultats (voir **Tableau 4**). Poursuivre la diminution des doses de méthylprednisolone à raison de 1 mg/jour ou 1 mg/2jours toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à l'arrêt complet.

▶ répéter les dosages de cortisol matinal tous les 1 à 3 mois selon contexte jusqu'à récupération de la fonction surrénalienne, ce qui peut parfois prendre des mois, voir des années ! (19,23).

En cas de récurrence des symptômes de la maladie sous-jacente, il peut être nécessaire de remonter d'un palier (ou plus) et d'envisager une diminution plus lente des doses de GC.

PRÉVENTION DES COMPLICATIONS LIÉES À UN TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE PAR GLUCOCORTICOÏDES

Le meilleur traitement préventif reste de ne pas donner de GC ou d'en donner le moins possible et surtout le moins longtemps possible (**Tableau 2**). Quand le traitement est inévitable, quelques mesures simples permettent de limiter la toxicité.

▶ L'exercice physique régulier (éventuellement via la kinésithérapie) est très utile pour limiter la perte musculaire, la prise de poids et la perte osseuse.

▶ Le régime sera enrichi en protéines, en calcium (vu notamment l'effet calciurétique des GC) et en vitamine D (vu la carence quasi systématique dans nos régions, en particulier chez les patients débilisés).

Tableau 4. Indication d'un traitement substitutif par hydrocortisone après sevrage en glucocorticoïdes, en fonction des valeurs du cortisol matinal et de la réponse du cortisol (cortisol stimulé) à l'administration d'ACTH (Synacthen® 250 µg iv)

	Cortisol stimulé < 20 µg/dl*	Cortisol stimulé ≥ 20 µg/dl
Cortisol matinal < 10 µg/dl	Insuffisance corticotrope R/ Hydrocortisone 15-25 mg/jour en deux prises jusqu'à récupération	Insuffisance corticotrope partielle R/ hydrocortisone 10 mg/jour le matin
Cortisol matinal ≥ 10 µg/dl	Insuffisance corticotrope partielle R/ hydrocortisone en cas de stress, infection, chirurgie,...	Axe corticotrope normal

* : Une concentration en cortisol de 20 µg/dl correspond à 540 nmol/L.

- ▶ Les œstro-progestatifs peuvent prévenir partiellement la perte osseuse au niveau lombaire chez la femme ménopausée.
- ▶ Les bisphosphonates ont bien démontré leur efficacité dans l'ostéoporose cortisonique (24,25).
- ▶ Il faut se méfier des interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments qui stimulent (rifampicine, barbituriques, diphan-

toïne,...) ou inhibent l'enzyme CYP3A4 (cfr supra), ou avec les médicaments qui augmentent le risque de certains effets secondaires (anticoagulants, diurétiques, quinolones, AINS,...) (20).

- ▶ Si un AINS ou de l'aspirine doivent être donnés conjointement, il faut prévoir un traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux.

EN PRATIQUE

Tout traitement chronique par glucocorticoïdes peut entraîner des complications sévères ou invalidantes, principalement un syndrome de Cushing iatrogène et une suppression de l'axe corticotrope, avec un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt du traitement. Les principaux facteurs qui conditionnent cette toxicité sont le profil pharmacologique du stéroïde utilisé, la dose et la durée d'administration, la voie et le moment de l'administration ainsi que des facteurs de susceptibilité individuels, notamment liés à l'âge, la capacité de métabolisation des stéroïdes et les maladies et traitements associés. Ces facteurs et un schéma standard de sevrage en glucocorticoïde sont détaillés dans l'article.

RÉFÉRENCES

1. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000; 93: 105-111.
2. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2328-2339.
3. <https://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/index.htm> (site consulté le 14 avril 2014).
4. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL), 1587-1590, 11ème éd., McGraw Hill, New York 2006.
5. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 963-968.
6. Yokoyama H, Takabatake T, Takaeda M, et al. Up-regulated MHC-class II expression and gamma-IFN and soluble IL-2R in lupus nephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 755-763.
7. Myles AB, Bacon PA, Daly JR. Single daily dose corticosteroid treatment. Effect on adrenal function and therapeutic efficacy in various diseases. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 149-153.
8. Nieman LK. Pharmacologic use of glucocorticoids. Uptodate® 2014 www.uptodate.com (last updated January 30, 2013).
9. Yombi JC, Maiter D, Belkhir L, Nzeusseu A, Vandercam B. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetonide in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol* 2008; 27 Suppl 2: S79-82.
10. Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West J Med* 1995; 162: 123-126.
11. Fauci AS. Alternate-day corticosteroid therapy. *Am J Med* 1978; 64: 729-731.
12. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 407-412.
13. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. Uptodate® 2014 www.uptodate.com (last updated July 1, 2013).
14. Christy NP. Iatrogenic Cushing's syndrome. In: *The Human Adrenal Cortex* (ed Christy NP), 395-397, Harper and Row, New York 1979.
15. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 420-426.
16. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Génèreau T, Tolédano C et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007; 157: 142-148.

17. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 764-770.
18. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Riderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326: 226–230.
19. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, Chaudard M, Lidove O, Roussel R *et al*. Pituitary-adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3199–3205.
20. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. Uptodate® 2014 www.uptodate.com (last updated March 11, 2014).
21. Maiter D. La maladie d'Addison revisitée en 2002. *Louv Med* 2003, 122: S2-S14.
22. Byyny RL. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Engl J Med* 1976; 295: 30-32.
23. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 11–16.
24. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R *et al*. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
25. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM *et al*. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 675-684.

SUMMARY

Many factors can influence the therapeutic and adverse effects of glucocorticoids, among which the type of steroid, daily dose and treatment duration, route and timing of administration, and individual factors such as age, underlying disease, renal or hepatic failure, or concomitant use of medications affecting the metabolism of glucocorticoids. All these factors should be taken into account, along with the expected and proven effects. Whenever possible, short-term treatments or non-systemic glucocorticoids should be preferred.

The main complications of glucocorticoids include Cushing's syndrome and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression. Iatrogenic Cushing's syndrome is characterized by specific complications such as posterior subcapsular cataract, benign intracranial hypertension, osteonecrosis of the femoral and humeral heads, tendon ruptures, pancreatitis, and psychotic crisis. HPA axis suppression may be assumed in patients receiving more than 20 mg of prednisone daily (or equivalent dose) over at least 6 weeks and in those who developed clinical Cushing's syndrome. However, HPA axis suppression is unlikely in patients receiving non-parenteral steroids for less than 3 weeks. In the other situations, adrenal function needs to be assessed if glucocorticoid withdrawal is considered. This includes measurement of morning plasma cortisol and a short Synacthen (ACTH) stimulation test. If the results confirm complete or partial suppression of the HPA axis, hydrocortisone should be initiated at glucocorticoid withdrawal, following a tapering regimen that will be detailed in this article.

KEY WORDS

Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, hydrocortisone, glucocorticoids, corticotherapy.

Correspondance :
PR DOMINIQUE MAITER

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate, UCL 54.74, B-1200
Bruxelles

Tel : 32-2-764.54.75

Fax : 32-2-764.54.18

E-mail : dominique.maiter@uclouvain.be

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® 2mg	4 kits injection (1 mois)	98,47€	0 €	0 €


La liberté d'une seule injection par semaine

2% de diminution de l'HbA_{1c}
par rapport à la valeur de départ²

Contrôle glycémique continu¹

4kg de perte de poids* potentielle
soutenue sur 52 semaines²

1 injection hebdomadaire¹
qui s'adapte parfaitement au
style de vie des patients

Once-weekly 
BYDUREON[®]
exenatide 2mg powder and solvent for
prolonged release suspension for injection



* BYDUREON® n'est pas indiqué pour le traitement de l'obésité et la perte de poids était un critère secondaire dans les études cliniques.

1. BYDUREON® Summary of Product Characteristics, latest version.

2. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care*. 2010;33:1255-1261.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée 2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.

3.FORME PHARMACEUTIQUE Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Poudre : de couleur blanche à blanc cassé. Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.

4.DONNEES CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine, aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

4.2.Posologie et mode d'administration Posologie La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine. Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement. Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour. L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant. Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).

4.3.Populations particulières Patients âgés Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir 'Insuffisance rénale'). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisants rénaux Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients. BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Insuffisants hépatiques Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).

Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois. Un apprentissage adéquat est recommandé pour les personnes autres que professionnels de santé administrant le produit. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient. Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant. Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».

4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique. BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».

Insuffisance rénale Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée. Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.

Maladie gastro-intestinale sévère BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.

Pancréatite aiguë Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés. Une fois le diagnostic de pancréatite établi, le traitement par BYDUREON ne doit pas être repris.

Association de médicaments L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les mégliténides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.

Hypoglycémie Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

Perte de poids rapide Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères.

Interaction avec la warfarine Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).

Arrêt de traitement Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.

4.5 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité d'emploi Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée. Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON issues des études cliniques avec une incidence ≥ 1 % sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les données source comprennent deux études contrôlées versus placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine (une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la

metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux. De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence. Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous. Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées

Affections du système immunitaire Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)

Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent^{1,2}), Diminution de l'appétit (Fréquent^{1,3})

Affections du système nerveux Céphalées, Sensation vertigineuse (Fréquent^{1,3})

Affections gastro-intestinales Obstruction intestinale (peu fréquent⁴), Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'), Nausées, Vomissements, Diarrhée (Très fréquent^{1,3}), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent^{1,3}), Distension abdominale, Eructation (fréquent¹), Constipation (Très fréquent¹), Flatulence (fréquent^{1,3})

Affections du rein et des voies urinaires Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent¹), Oedème angio-neurotique (fréquence indéterminée)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration Prurit au site d'injection (très fréquent¹), Fatigue (fréquent^{1,3}), Erythème au site d'injection, Eruption au site d'injection, Somnolence (fréquent¹).¹ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135)² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON.³ La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.⁴ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 2 898 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi). Les effets indésirables observés après commercialisation issus de la notification spontanée et des études cliniques avec exénatide deux fois par jour et n'ayant pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous :

Troubles du métabolisme et de la nutrition Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées (rare²)

Affections du système nerveux Dysgueusie (Peu fréquent²)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané Hyperhidrose (Fréquent¹), Alopecie (Rare²)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent¹), Investigations Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, parfois associés à des saignements (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare²).¹ Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour.² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hypoglycémie L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %). A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable. Nausées L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement. Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.

Réactions au site d'injection Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour le soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines.

Immuno-généricité Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps. La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie. Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).

Perte de poids rapide Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).

Augmentation de la fréquence cardiaque Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5 % à 10 % des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm.

5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEB, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Royaume-Uni

6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EU/1/11/696/001-002

7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale

8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 01-2014

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

LES PALPITATIONS À 30 ANS ET À 60 ANS

C. Barbraud

Les palpitations sont un symptôme fréquent et peu spécifique. Elles peuvent être le reflet de nombreuses étiologies, tant physiologiques que pathologiques. L'évaluation clinique initiale a pour rôle d'estimer la probabilité d'une arythmie significative comme étiologie des symptômes. L'anamnèse et l'examen clinique sont d'emblée complétés par un électrocardiogramme, idéalement pendant la crise. Des enregistrements de longue durée sont utiles pour tenter de corrélérer ECG et symptômes. Ils sont d'autant plus importants qu'avec l'âge, la probabilité d'une arythmie telle la fibrillation auriculaire augmente, avec le risque thromboembolique qui y est associé. Il en est de même pour les facteurs de risque cardiovasculaire et la tachycardie ventriculaire.

INTRODUCTION

Les palpitations sont un symptôme fréquent dans la population générale (8,3%) (1) mais aussi une cause importante de consultation, tant en médecine générale où elles représentent 16% des motifs de consultations (2), qu'en cardiologie où elles sont la deuxième cause de visite après les douleurs thoraciques mais également aux urgences (0,58% des admissions aux Etats-Unis) (3).

Décrites comme une perception désagréable des battements cardiaques, elles amènent souvent les patients à se focaliser sur leur rythme cardiaque tandis que dans les conditions normales de repos, l'activité cardiaque n'est pas ressentie.

Peu spécifiques, elles peuvent être le reflet d'un grand nombre de pathologies dont 12,1 à 31% d'arythmies (3) mais aussi de certaines conditions physiologiques. La prise en charge doit donc avoir pour rôle d'évaluer la probabilité de la présence d'une arythmie comme étiologie des palpitations.

ANAMNÈSE

Bien que peu spécifique, l'anamnèse est le premier élément de la mise au point et permet d'évaluer la

probabilité a priori d'une étiologie cardiaque, plus particulièrement d'une arythmie. Outre un antécédent cardiaque quel qu'il soit (LR=2,1; 95%CI: 1,3-3,1), le genre masculin (LR=1,8; 95%: 1,2-2,8), et des palpitations perturbant le sommeil ou le travail (LR=2,29 95%CI: 1,2-4,0) sont indépendamment associés à une étiologie cardiaque. A l'inverse, une durée des crises < 5 minutes (LR=0,4; 95% CI: 0,2 – 0,6) et des antécédents de crises d'hyperventilation (LR=0,3; 95%CI: 0,1 – 1,0) diminuent cette probabilité.

En dehors de ces éléments et de la sensation de battement jugulaire (signe de la grenouille) qui est un signe spécifique de tachycardie par réentrée intra nodale (TRNAV) (LR:=177; 95%CI: 25 – 1251) (1), l'anamnèse est peu discriminative mais reste un outil précieux. Elle portera sur l'histoire de l'arythmie, l'histoire familiale et du patient, les circonstances de survenue des palpitations, le début et la fin de l'épisode, les caractéristiques des palpitations et les symptômes qui y sont associés. Le tableau 1 reprend les présentations cliniques suggestives d'arythmies.

Tableau 1. Conditions associées aux palpitations suggestives d'arythmie

Cardiopathie structurelle
Cardiopathie rythmique
Anomalie ECG
Histoire familiale de mort subite
Instabilité hémodynamique

L'examen clinique minutieux complète l'histoire clinique et peut également orienter le diagnostic notamment en cas de pâleur importante (anémie), de pyrexie, de souffle cardiaque (valvulopathie), de signes d'insuffisance cardiaque ou d'instabilité hémodynamique.

OUTILS DIAGNOSTIQUES

L'ECG est la pierre angulaire du diagnostic et bien que particulièrement difficile à obtenir pendant la

crise, il permet souvent à ce moment-là de réaliser le diagnostic. L'ECG de repos est aussi important et peut révéler certaines anomalies telles qu'une pré-excitation (PR court, onde delta), des extrasystoles supra (fibrillation auriculaire) ou ventriculaires (tachycardie ventriculaire), une hypertrophie ventriculaire gauche, la présence d'onde Q ou de troubles de repolarisation (dysplasie arythmogène du ventricule droit, syndrome de Brugada), ou encore un intervalle QT court ($<0,32s$) ou long ($>0,46s$) (4).

L'échographie cardiaque complète la mise en point en recherchant une éventuelle cardiopathie structurale.

Ensuite les enregistrements ECG de longue durée, externes (holter 24h à 1 semaine), ou implantés (patients déjà porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur, ou monitoring implantable) permettent le diagnostic s'il existe une corrélation entre l'enregistrement ECG et les palpitations du patient.

Enfin, une étude électrophysiologique peut identifier l'arythmie exacte du patient avec une bonne sensibilité mais offre également des possibilités thérapeutiques et évalue le risque notamment de mort subite chez certains patients (cardiopathie structurale, canaloopathies etc.)

QUELLES ARYTHMIES ENVISAGER À 30 ANS ?

Toutes les arythmies peuvent être associées à des palpitations, de même que certaines conditions physiologiques ou même psychiatriques.

Nous décrivons ici brièvement les différentes tachycardies comme causes potentielles de palpitations :

1) La tachycardie sinusale inappropriée (de repos) nécessite de rechercher une cause telle que la déshydratation, la pyrexie, l'anémie, l'hyperthyroïdie, l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque, la prise de médicaments, de drogues, de café, le phéochromocytome, le déconditionnement physique, les crises d'angoisse...

2) Les tachycardies supra ventriculaires (prévalence de 2,25 %) (5) sont typiquement des tachycardies à complexes fins, subdivisées en 3 types :

► la tachycardie par réentrée intra nodale est la plus prévalente, principalement chez les jeunes femmes. A début brutal, elle consiste en une réentrée intra nodale via une voie lente et une activation quasi simultanée des oreillettes et des ventricules à l'origine du signe de la grenouille (contraction auriculaire sur valves fermées entraînant un reflux jugulaire) ;

► la tachycardie par réentrée atrio-ventriculaire utilise une voie accessoire (syndrome de Wolff Parkinson White si pré-excitation visible sur l'ECG en rythme sinusal ou voie accessoire cachée dans le cas contraire). Elle est considérée comme une anomalie congénitale. Une pré-excitation est présente chez 0,1 à 3,1% des personnes (5), plus fréquemment chez les hommes, et les symptômes peuvent apparaître dès l'enfance ; Dans ces 2 cas, TRAV et TRNAV, la stratégie thérapeutique de première ligne est actuellement l'ablation endocavitaire de la voie lente ou de la voie accessoire.

► la tachycardie atriale est générée par un foyer atrial focal, de façon automatique le plus souvent et indépendamment des ventricules. Elle est plus fréquente chez des patients plus âgés et présentant une cardiopathie sous-jacente ;

3) Les extrasystoles ventriculaires, sont le plus souvent bénignes, ce qui est confirmé par leur disparition à l'épreuve d'effort. Il convient dans ce cas de rassurer le patient, ce qui contribue en partie à soulager les symptômes. En revanche, en présence d'une pathologie cardiaque, de palpitations associées à l'effort, d'un nombre d'extrasystoles ventriculaires dépassant 30% du compte total de battement sur un holter ou en présence de symptômes associés (angor, syncope, insuffisance cardiaque) il convient de référer le patient chez un spécialiste afin d'approfondir le bilan et la prise en charge. Il en est de même face à une histoire familiale de pathologie cardiaque génétique, de syncope ou de mort subite (dysplasie arythmogène du VD, syndrome de Brugada, QT long, TV catécholaminergique...).

QUELLES ARYTHMIES ENVISAGER À 60 ANS ?

1) La fibrillation auriculaire est l'arythmie dont la prévalence ne cesse de croître avec l'âge, pour atteindre 5 à 15% de la population à 80 ans (6) ; il en est de même pour les facteurs de risque thromboembolique. Le flutter auriculaire est également plus prévalent et est associé à la fibrillation chez 58% des patients. Il devient alors primordial de traquer ces arythmies, car elles sont grevées de taux importants de morbi-mortalité que seule l'instauration d'un traitement anticoagulant diminue. La prise en charge de la fibrillation auriculaire se basera donc sur 2 axes. Tout d'abord, l'anticoagulation est débutée en fonction du risque thromboembolique du patient évalué par le score CHADS et/ou le CHA2DS2VASc. Ensuite, le traitement des symptômes du patient peut se faire selon 2 stratégies dont les résultats sont jusqu'ici similaires : le contrôle de la fréquence cardiaque consiste à maintenir le patient en fibrillation auriculaire avec une réponse ventriculaire inférieure à 80 battements

par minute. L'alternative plus physiologique est le contrôle du rythme cardiaque, notamment grâce à des traitements anti arythmiques ou s'ils sont insuffisants ou mal tolérés, une ablation endocavitaire par radiofréquence peut être proposée aux patients qui restent symptomatiques.

2) La tachycardie atriale, citée plus haut est également plus fréquente avec l'âge mais n'est pas à risque thromboembolique. Une prise en charge symptomatique est donc de mise.

3) La tachycardie ventriculaire est également beaucoup plus prévalente chez les personnes au delà de 40 ans du fait des facteurs de risque cardio-vasculaire et donc de séquelles d'infarctus et de dysfonction ventriculaire gauche qui sont à l'origine des tachycardies ventriculaires cicatricielles. Le début brutal peut-être favorisé par une ischémie, de l'acidose ou l'hypoxémie. La réponse ventriculaire régulière peut varier entre 130 et 200 battements par minute et peut occasionner divers symptômes allant de la simple dyspnée jusqu'à la mort. La prise en charge aiguë dépendra de l'hémodynamique du patient (cardioversion électrique urgente si instabilité), et le traitement de fond consiste essentiellement en bêta-

bloquants et amiodarone. Certains patients peuvent également bénéficier d'une ablation.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les palpitations sont un symptôme fréquent dans la population générale et malheureusement peu spécifique, pouvant accompagner tant des conditions physiologiques ou bénignes que des arythmies potentiellement létales. La prise en charge médicale consiste à identifier les patients à risque d'arythmie et de cardiopathie dont certaines sont grevées d'une morbi-mortalité certaine. L'ECG est la pierre angulaire du diagnostic, surtout s'il peut être réalisé pendant la crise. Sinon, différents types d'enregistrements de longue durée sont disponibles. Les patients présentant une pathologie cardiaque structurale ou électrique, une histoire familiale de mort subite, une instabilité hémodynamique ou des signes d'insuffisance cardiaque devraient bénéficier d'une prise en charge hospitalière spécialisée (tableau 2). De même, la fibrillation auriculaire doit être traquée tout spécialement chez les patients présentant un risque thromboembolique élevé.

Tableau 2. Critères d'hospitalisation de patients présentant des palpitations

Cardiopathie structurale ou rythmique sévère diagnostiquée ou suspectée
Histoire familiale de mort subite
Instabilité hémodynamique
Signes d'insuffisance cardiaque
Bradyarythmie nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque
Dysfonction de stimulateur ou de défibrillateur cardiaque
Tachycardie ventriculaire
Tachycardie supraventriculaire nécessitant cardioversion rapide
Décompensation psychotique

RÉFÉRENCES

1. Thavendiranathan P, Bagai A, Khoo C, Dorian P, Choudhry NK. Does This Patient With Palpitations Have a Cardiac Arrhythmia? *Int J Cardiol* 1996;54(3):231.
2. Barsky AJ, Ahern DK, Bailey ED, Delamater BA. Predictors of persistent palpitations and continued medical utilization. *J Fam Pract* 1996;42(5):465.
3. Probst MA, Mower WR, Kanzaria HK, Hoffman JR, Buch EF, Sun BC. Analysis of Emergency Department Visits for Palpitations (from the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey). *Am J Cardiol* 2014, article in press.
4. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L, Blanc JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Mont L *et al.* Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2011; 13, 920-934.
5. Zimetbaum PJ. *Practical Clinical Electrophysiology*. Lippincott Williams and Wilkins 2009.
6. A. John Camm, Paulus Kirchhof, Gregory Y.H. Lip, Ulrich Schotten, Irene Savelieva, Sabine Ernst *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31, 2369-2429.

SUMMARY

Palpitations are a common unspecific complaint in the general population. They may be caused by a wide range of physiological, pathological, and sometimes critical conditions. The initial clinical examination is aimed at assessing the likelihood of an underlying significant arrhythmia. To this end, in addition to the anamnesis and clinical examination, an electrocardiogram (ECG) is performed, ideally during a palpitation episode. If not possible, long-term ECG recordings are helpful to correlate ECG with symptoms. This step is all the more essential that the risk of significant arrhythmia, such as atrial fibrillation, and associated thromboembolic events increases with age. The same applies for ventricular tachycardia and cardiovascular risk factors.

KEY WORDS

Palpitations, arrhythmia, age.

L'INSUFFISANCE CARDIAQUE À DOMICILE

L. Gabriel

L'insuffisance cardiaque est une pathologie chronique fréquente, particulièrement chez le patient âgé, et de pronostic sombre. La prise en charge de ces patients est rendue complexe par les comorbidités associées qui aggravent le pronostic, sont responsables de déstabilisation, de sous-utilisation des médicaments efficaces sur la mortalité de l'insuffisance cardiaque. Il est donc primordial de suivre ces patients de façon rapprochée et qu'il y ait une concertation et une collaboration optimale entre les différents acteurs de terrain et entre les différentes lignes de soins.

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie chronique fréquente qui touche 2 à 3% de la population générale et dont la prévalence augmente considérablement avec l'âge pouvant atteindre jusqu'à 10 à 20 % des personnes âgées de 70 à 80 ans. En Belgique, cela représente une incidence annuelle de 15 000 nouveaux cas/an. (1)

Cette pathologie chronique représente 1 à 2% du budget des soins de santé, 2/3 de ce coût étant liés aux hospitalisations.

Par ailleurs, le pronostic de l'IC est relativement sombre avec, en Belgique, une mortalité à 6 mois de 19% et à 12 mois de 26%. (1)

La prise en charge est complexe du fait des comorbidités associées, ce qui a un impact particulièrement marqué au domicile où l'approche est plus globale et centrée sur le patient que sur une maladie en particulier.

Parmi un échantillon de plus de 120 000 patients insuffisants cardiaques et âgés de plus de 65 ans, 39% ont au moins cinq comorbidités et seuls 4% n'ont aucune pathologie associée non cardiologique (2). Le risque d'hospitalisations, dont la moitié est potentiellement évitable, augmente clairement avec le nombre de pathologies chroniques associées de même que le risque de décès. Le pronostic est altéré par ces comorbidités pour différentes raisons parmi lesquelles :

- une sous-utilisation de thérapies efficaces (ex: bloquants chez les patients présentant une BPCO, IEC chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique) ;
- une aggravation de l'IC par les médicaments utilisés pour les comorbidités (ex: AINS) ;
- des interactions médicamenteuses et des effets secondaires plus fréquents ;
- la plupart des co-morbidités sont associées à une détérioration du statut clinique et sont prédictives de moins bon pronostic de l'IC (ex: anémie).
- La complexité de prise en charge de ce type de patients rend indispensable une collaboration étroite entre les acteurs des différentes lignes de soins et des différentes professions.

Le traitement médicamenteux est important car il a un impact positif non seulement sur l'état clinique du patient mais également sur la mortalité. En fonction de l'état clinique du patient, son traitement devra comprendre un inhibiteur de l'angiotensine convertase (ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine), un bêtabloquant et éventuellement un antagoniste des minéralocorticoïdes et de l'ivabradine. Il est important de titrer ces médicaments jusqu'aux doses maximales tolérées par le patient en fonction des doses utilisées dans les études ou sur base d'une normalisation des biomarqueurs comme le *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) (3).

L'évaluation clinique nécessite le suivi quotidien du poids par le patient lui-même. Le médecin, quant à lui, surveillera à la fois l'état de volémie (œdème des membres inférieurs, crépitements à l'auscultation pulmonaire, turgescence des jugulaires) et l'état de perfusion périphérique (hypotension orthostatique, extrémités froides, marbrures, ralentissement cérébral voire confusion). Le pronostic le moins bon se retrouve chez les patients en surcharge volémique et en bas débit cardiaque.

Il veillera également aux facteurs de déstabilisation de l'IC. Tout événement clinique même non cardiaque peut être responsable d'un épisode de décompensation spontanément ou par le biais du traitement qui sera administré. Il est donc important d'anticiper ces problèmes en évitant certaines médicaments ou en renforçant la surveillance clinique en cas d'utilisation de médicaments susceptibles par exemple d'induire une rétention hydrosodée.

Le taux de réadmission précoce reste actuellement élevé : 10% à 30 jours et 24% à 90 jours dont respectivement 40% et 33% sont liés à une décompensation cardiaque (4).

CONCLUSION

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque est complexe notamment à cause des comorbidités qui y sont souvent associées. Ces pathologies associées entraînent une augmentation des épisodes de décompensation cardiaque, des réadmissions et de la mortalité. Il est donc important d'avoir une approche globale et interdisciplinaire dans la prise en charge de ces patients avec une excellente collaboration entre tous les soignants.

RÉFÉRENCES

1. Devroey D, Van Casteren V. The incidence and first-year mortality of heart failure in Belgium : a 2-year nationwide prospective registration. *Int J Clin Pract* 2010; 64(3): 330-5.
2. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Non-cardiac Comorbidity Increases Preventable Hospitalizations and Mortality Among Medicare Beneficiaries With Chronic Heart Failure. *JACC* 2003; 42: 1226-33.
3. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM, Durham MD. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009; 158: 422-430.
4. Muzzarelli S, Leibundgut G, Maeder T, Rickli H, Handschin R, Gutmann M, *et al.* Predictors of early readmission or death in elderly patients with heart failure. *Am Heart J* 2010; 160: 308-14.

SUMMARY

Heart failure is a common chronic disease, especially in elderly patients with poor prognosis. The management of these patients is particularly difficult due to associated comorbidities, which worsen prognosis and are responsible for disease destabilization and underuse of medications that have proven effective in reducing mortality. It is thus essential to follow up patients carefully and optimize collaboration between the different caregivers.

KEY WORDS

Heart failure, outpatient care, general practitioner

Correspondance :
DR LAURENCE GABRIEL

CHU Dinant Godinne-UCL Namur
Service de cardiologie
Avenue G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir

E-mail : laurence.gabriel@uclouvain.be

SUIVI APRÈS UN SYNDROME CORONARIEN AIGU

D. Vancraeynest

De multiples études cliniques ont apporté des preuves évidentes et indiscutables que le patient survivant d'un syndrome coronarien aigu doit bénéficier d'une prise en charge intensive pour réduire son risque de présenter des événements ultérieurs, que ce soit une mort subite, un deuxième syndrome coronarien aigu, une revascularisation myocardique ou un accident vasculaire cérébral. La prise en charge doit cibler les facteurs de risque cardiovasculaire classiques comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, le surpoids et les dyslipidémies. Mais pas seulement ! La prise en charge doit également mettre l'accent sur l'importance des activités physiques régulières et du traitement médicamenteux. Enfin, elle devra également tenir compte des facteurs psychosociaux. Il est primordial que le prestataire de soins, non seulement, explique, implémente les traitements en fonction de leurs classes de recommandations mais aussi assiste le patient dans l'observance de ces différentes thérapeutiques.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires restent l'une des principales causes de décès à travers le monde. Il s'agit d'une véritable pandémie qui ne respecte aucune frontière touchant tous les continents. Bien que la mortalité cardiovasculaire reste élevée dans certains pays d'Europe de l'Est, on peut se réjouir de sa diminution dans plusieurs pays d'Europe occidentale, dont la Belgique (1). Cette réduction de mortalité est attribuable aux traitements des maladies cardiovasculaires qui sont à notre disposition mais surtout à la prise en charge et au contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire classiques. Le suivi du patient qui a été victime d'un syndrome coronarien aigu passe donc inévitablement par la mise en route d'un traitement pharmacologique mais aussi par la profonde modification de son hygiène de vie et donc de ses facteurs de risque. La relation patient/médecin est nécessaire et primordiale pour que la prise en charge de ces patients soit un succès et durable dans le temps.

LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Après un syndrome coronarien aigu, chaque patient doit bénéficier d'un traitement pharmacologique. L'aspirine à la dose de 75-160 mg par jour est l'un des piliers du traitement et ses effets sur la mortalité sont établis de longue date (2). Ce traitement n'est d'ailleurs pas spécifique du patient victime d'un syndrome coronarien aigu mais doit concerner tous les patients coronariens. Plus spécifiquement, Le traitement anti-thrombotique chez le patient qui vient de présenter un syndrome coronarien aigu (qu'il ait bénéficié de la mise en place d'un stent ou non) doit être renforcé en associant à l'aspirine, un antagoniste des récepteurs P2Y₁₂ (Clopidogrel 75 mg, Prasugrel 10 mg ou Ticagrelor 2x 90 mg) pour une durée de un an (3-4). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion constituent un traitement indispensable chez les patients coronariens pour peu que la fraction d'éjection soit abaissée (FE < 40%) ou si le patient est soit hypertendu, soit diabétique ou s'il présente une insuffisance rénale chronique (5). Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont une alternative idéale pour les patients intolérants aux IEC. En cas de dysfonction ventriculaire gauche (FE < 40%) secondaire à un infarctus, les patients qui bénéficient déjà d'un IEC (et qui ne présentent pas d'insuffisance rénale sévère ou d'hyperkaliémie) devront également bénéficier d'un bloqueur de l'Aldostérone. Son impact sur la survie a également largement été démontré (6). Il est capital qu'un bêtabloquant (Carvedilol, Metoprolol ou Bisoprolol) soit prescrit à chaque patient survivant d'un syndrome coronarien aigu pour une période minimale de trois ans et de préférence continué si la médication est tolérée. Il est également justifié de le poursuivre en cas de dysfonction ventriculaire gauche (FE < 40%) (7). Les effets des bêtabloquants sur la mortalité après infarctus sont établis depuis les années 1960 et leur utilisation en prévention secondaire reste malheureusement trop peu élevée. Enfin, à tout seigneur, tout honneur, la statine est devenu un pilier du traitement pharmacologique du patient coronarien et ce quel que soit sa cholestérolémie de départ ! Les récentes lignes de conduites internationales proposent une réduction agressive des valeurs

de LDL-cholestérol en dessous de 70 mg/dL chez les patients à haut risque cardiovasculaire (8-10).

MODIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE

S'il est évident que le traitement pharmacologique est indispensable dans le suivi du patient survivant d'un syndrome coronarien aigu, il n'est à lui seul pas suffisant. La modification profonde de son hygiène de vie est primordiale si l'on veut renforcer la qualité de vie du patient coronarien. Le sevrage tabagique est une priorité absolue. L'interruption du tabagisme s'accompagne d'un impact direct sur la mortalité du patient (11). Il doit être assisté, conseillé à chaque visite médicale et un plan personnalisé doit être développé pour qu'à terme il guérisse de son addiction. En cela, un support pharmacologique peut s'avérer utile pour augmenter les chances de sevrage. Des données robustes suggèrent également que le tabagisme passif s'accompagne d'un risque accru de récurrence d'infarctus (12). Les patients et leur entourage doivent en être clairement informés. Comme discuté plus haut, une statine doit être initiée chez tous les patients coronariens et plus impérativement encore chez ceux qui ont présentés un syndrome coronarien aigu. Bien sûr, il est évident que les patients qui bénéficieront le plus du traitement hypolipémiant sont ceux qui présentent une cholestérolémie de départ élevée. Les fibrates sont exclusivement réservés aux patients qui présentent une hypertriglycémie élevée (>500 mg/dL) et toujours en association avec une statine. Modifier en profondeur les habitudes alimentaires des patients coronariens en les incitant à consommer des régimes pauvres en graisses saturées, en acide gras *trans* et en cholestérol constitue une évidence qu'il est important de rappeler à chaque contact médical. L'hypertension artérielle devra faire l'objet d'une recherche systématique et d'un traitement dès lors que la tension dépasse 140/90 mmHg. Les médicaments de première ligne après un syndrome coronarien aigu, sont les IEC et les Bêtabloquants. Si la situation n'est pas suffisamment contrôlée, l'ajout d'une autre classe d'anti-hypertenseur se justifie pleinement. Enfin, le diabète de type 2 doit faire l'objet d'un dépistage systématique. Particulièrement, en cas de surcharge pondérale, la Metformine représente un traitement pharmacologique de première ligne chez le patient cardiovasculaire (13) et l'hémoglobine glycosylée entre 7 et 7.5% constitue l'objectif idéal parmi cette population (14).

LES ACTIVITÉS PHYSIQUES ET LA RÉADAPTATION CARDIAQUE

Il est clairement établi que les patients qui ont présenté un syndrome coronarien aigu bénéficient d'un programme de réadaptation cardiaque.

L'impact direct sur leur survie et sur leur qualité de vie est avéré (15). En Belgique, les patients peuvent être pris en charge dans des centres conventionnés où une équipe multidisciplinaire comprenant une diététicienne, un psychologue, un assistant social, un kinésithérapeute spécialisé et un cardiologue propose un programme individualisé « à la carte ». Après 45 séances encadrées dans un centre conventionné, il est vivement suggéré à chaque patient de poursuivre les activités physiques pour que le bénéfice engrangé ne perdure. Chaque clinicien doit motiver et encourager 30 à 60 minutes d'activités physiques aérobiques quotidiennes (marche rapide, natation, vélo). Les activités physiques de type renforcement musculaire sont un complément idéal aux activités de fitness. Au-delà des bénéfices attendus sur la santé cardiovasculaire, les bénéfices psychologiques (confiance en soi, amélioration des affects dépressifs) sont souvent ressentis par la plupart des patients actifs et il est inutile de rappeler l'influence positive des activités physiques sur le profil lipidique et glycémique.

LA RELATION PATIENT/MÉDECIN

La relation patient/médecin est essentielle dans la prise en charge du patient cardiovasculaire après syndrome coronarien aigu. Insister, faire le point à chaque visite sur les facteurs de risque, renforcer, motiver sont nécessaires pour que la prévention secondaire et l'observance thérapeutique fonctionnent. Il appartient au médecin de reconnaître la dépression qui touche un nombre non négligeable de patients récemment victime d'un infarctus du myocarde même si aucune évidence ne supporte qu'un traitement pharmacologique améliore le pronostic vital du patient (16).

CONCLUSIONS ET MESSAGES PRINCIPAUX

Après un syndrome coronarien aigu, chaque patient doit bénéficier d'un traitement pharmacologique associant une aspirine à vie (75 à 160 mg par jour), un antagoniste des récepteurs P2Y12 pour une durée d'un an, un bêtabloquant et une statine (pour un LDL-cholestérol <70 mg/dL). Les IEC (ou sartans) et les bloqueurs de l'Aldostérone sont réservés aux patients dont la fraction d'éjection est abaissée (FE<40%). Les facteurs de risque doivent systématiquement être recherchés et corrigés. Les activités physiques sont essentielles pour assurer une meilleure qualité et une plus longue durée de vie. Le prestataire de soins est le chef d'orchestre de cette prise en charge et doit susciter et préserver la motivation de son patient.

RÉFÉRENCES

1. Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16: 333–350.
2. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, *et al.*; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373: 1849–1860.
3. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, *et al.*; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
6. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, *et al.*; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
7. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–1737.
8. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease : 2011 update. *Circulation* 2011 ;124 :2458-2473.
9. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012 ; 33 :1635-1701.
10. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, *et al.*; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294:2437–2445.
11. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–239.
12. Committee on Secondhand Smoke Exposure and Acute Coronary Events, Institute of Medicine. *Secondhand Smoke Exposure and Cardiovascular Effects: Making Sense of the Evidence*. Washington, DC: National Academies Press; 2010. <http://www.nap.edu/catalog/12649.html>. Accessed May 31, 2011.
13. Selvin E, Bolen S, Yeh H-C, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, *et al.* Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-2080.
14. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 :2545-59.
15. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, *et al.* Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116: 682–692.
16. Thombs BD, Roseman M, Coyne JC, de Jonge P, Delisle VC, Arthurs E, *et al.* Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care ? An updated systematic review. *PLoS One* 2013; 8(1) : e52654.

SUMMARY

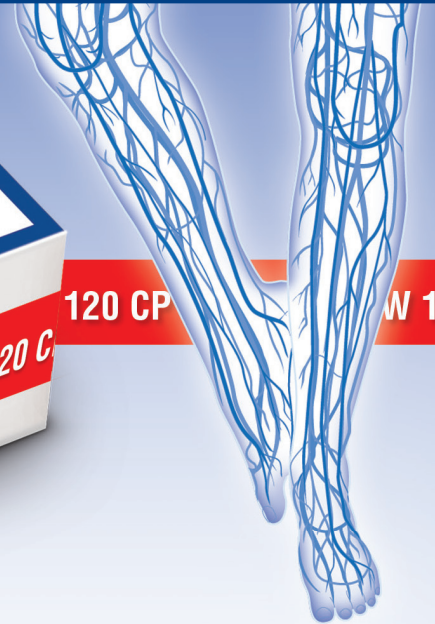
Many clinical studies have provided clear and indisputable evidence that patients surviving an acute coronary syndrome should receive intensive management so as to reduce the risk of subsequent events such as sudden cardiac death, recurrent ischemic events, myocardial revascularization, or stroke. Management should target traditional cardiovascular risk factors such as tobacco smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, and overweight, but not only! The importance of regular physical activities and medical treatment must be emphasized. In addition, psychosocial risk factors must be taken into account. It is essential that the healthcare provider explains and implements the treatments according to their class of recommendations, but also assists patients to be compliant.

Correspondance :
Pr DAVID VANCRAEYNES, MD, PhD
Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Pathologie vasculaire
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : david.vancraeynest@uclouvain.be

daflon[®] 500 **MICRONISÉ**

Prix public (= à charge du patient)	
120 comprimés	: 35,98 €
90 comprimés	: 30,72 €
60 comprimés	: 22,75 €
30 comprimés	: 14,23 €

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...



NEW
120 cp



UN PHLÉBOTROPE DE RÉFÉRENCE¹ POUR UN TRAITEMENT EFFICACE À UN PRIX PLUS AVANTAGEUX

DENOMINATION DU MEDICAMENT:

DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir le résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** - Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques. - Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie :** Maladie veineuse: Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - **Maladie hémorroïdaire:** Crise aiguë: 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours. **Traitement de fond :** 2 comprimés par jour. **Mode d'administration:** Voie orale **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*:** L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **INTERACTION(S)*:** aucune interaction n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **FECONDITE* -GROSSESSE / ALLAITEMENT*:** Par mesure de précaution,

il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 pendant le 1^{er} trimestre de grossesse. Daflon 500 ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* - EFFETS INDESIRABLES:** Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles): **Affections du système nerveux:** rares: vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastro-intestinales:** fréquents: diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquents: colite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** rares: rash, prurit, urticaire – fréquence indéterminée: œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. **SURDOSAGE* PROPRIETES* :** Vasculoprotecteur et veinotonique. Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour: au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse; au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire; au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **PRESENTATION*:** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE145153 **MODE DE DELIVRANCE:** Libre. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** date de l'approbation: 01/2013 date de révision: 09/2013 *pour une information complète, se référer au RCP

1. Nicolaidis et al. International Angiology Vol. 27, 2008



Votre partenaire en phlébologie

NOUVEAUTÉS DANS LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE

N. Whenham ⁽¹⁾, JP Machiels

Le traitement du cancer de la prostate métastatique réfractaire à la castration a considérablement changé au cours de ces dix dernières années. Six médicaments augmentent la survie : le docetaxel, le cabazitaxel, l'abiraterone, l'enzalutamide, le sipuleucel-T, et le radium-223. La meilleure séquence d'administration reste à déterminer.

INTRODUCTION

La physiopathologie du cancer de la prostate est largement dominée par la voie de signalisation dépendante du récepteur aux androgènes. Ce dernier est un récepteur intracellulaire qui, stimulé par les androgènes, va migrer vers le noyau et jouer le rôle d'un facteur de transcription induisant notamment l'expression de gènes qui favoriseront la division cellulaire. Logiquement donc, l'hormonothérapie tient une place majeure dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer de la prostate avec essentiellement deux stratégies : diminuer le taux d'androgènes circulants ou inhiber le récepteur aux androgènes.

La castration (médicamenteuse ou chirurgicale) reste le traitement de choix, en première ligne, pour le cancer de la prostate métastatique. Ce traitement vise à réduire le taux de testostérone circulante en dessous de 50ng/dl. Dans une très large majorité des cas, la privation d'androgènes va induire une réponse tumorale objective et permettre le contrôle de la maladie. Malheureusement, de façon systématique, mais après un délai très variable d'un patient à l'autre, la maladie finira par progresser sous ce traitement. Le cancer de prostate réfractaire à la castration est défini par la présence de signes objectifs de maladie progressive malgré une castration optimale (vérifiée par une testostéronémie effondrée).

Une des avancées majeures des dernières années dans le cancer de la prostate est la mise en évidence claire que la maladie réfractaire à la castration pouvait rester largement dépendante du récepteur aux androgènes et que donc d'autres formes de manipulations hormonales pouvaient s'avérer très

efficaces. Bien que les mécanismes précis restent discutés, on explique ce paradoxe apparent par des mutations au sein du récepteur aux androgènes (activation aberrante), sa surexpression (permettant une stimulation par de très faibles taux d'androgènes circulants) ou encore par une production intratumorale (dite autocrine) d'androgènes. À l'heure actuelle, il n'est toujours pas possible pour le clinicien de distinguer a priori le cancer de prostate réfractaire à la castration réellement hormonoréfractaire (oncogénèse devenue indépendante du récepteur aux androgènes) des formes qui peuvent encore bénéficier d'une hormonothérapie.

Nous discuterons ici essentiellement de trois molécules (Tableau I), très différentes l'une de l'autre, qui illustrent bien les progrès récents en hormonothérapie et qui bouleversent déjà la prise en charge du cancer de la prostate avancé : Degarelix, Abiraterone, Enzalutamide

À côté de l'hormonothérapie, la chimiothérapie augmente aussi la durée de vie des patients, nous utilisons principalement le docetaxel et le cabazitaxel. Finalement, les radioisotopes (radium-223) constituent encore une nouvelle avancée récente.

DEGARELIX

Le Degarelix est un antagoniste des récepteurs de GnRH, présents au sein de l'hypophyse. Il va induire un effondrement du taux de testostérone.

L'hormonothérapie visant une castration médicamenteuse est indiquée dans la forme localisée de la maladie, uniquement en association avec la radiothérapie externe, et dans le traitement palliatif du cancer de la prostate avancé (1). Il est important de noter que ce traitement doit être maintenu lorsque la maladie métastatique devient réfractaire à la castration. Classiquement, on obtenait un effondrement du taux de testostérone soit par castration chirurgicale soit par agonistes de GnRH.

Récemment, ont été développés les antagonistes de GnRH. Le Degarelix est accessible en Belgique sous le nom commercial Firmagon®. Le principal intérêt des antagonistes de GnRH est d'obtenir une inhibition rapide de la synthèse de testostérone par blocage direct de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Pour rappel, les agonistes stimulent dans un premier temps cet axe, avant de l'inhiber efficacement (par mécanisme de feed-back négatif). Pour cette raison, leur prescription est généralement associée, les premières semaines, à un anti-androgène (ex. bicalutamide) pour éviter le phénomène de « flare-up », autrement dit de stimulation tumorale, particulièrement préjudiciable en cas de métastases symptomatiques ou menaçantes (ex. risque de compression médullaire).

Le Degarelix (Firmagon®) s'administre par injections sous-cutanées, au niveau de la paroi abdominale, à raison d'une injection toutes les quatre semaines. Il y a une dose de charge de 240mg qui correspond à deux injections de 120mg à faire simultanément. La dose d'entretien est de 80mg. Comme pour les agonistes de GnRH, l'efficacité du traitement peut être monitorée par le dosage de la testostérone.

Les principaux effets secondaires sont ceux, classiques, liés à la déprivation androgénique à savoir

bouffées de chaleur, diminution de la libido, impuissance, fatigue, perte musculaire, ostéoporose, syndrome métabolique et complications cardiovasculaires, ... Il faut également noter les réactions locales fréquentes sur le site d'injection.

ABIRATERONE

L'abiraterone acetate (commercialisée sous le nom de Zytiga®) est un inhibiteur de la synthèse des androgènes. C'est une molécule originale qui inhibe de manière irréversible la 17alpha-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17), enzyme clé dans la synthèse des androgènes. À ce stade, hors essais cliniques, l'abiraterone n'est utilisée qu'en cas de maladie réfractaire à la castration, c'est-à-dire chez des patients en maladie progressive sous agoniste/antagoniste de GnRH. L'abiraterone permet de réduire encore le taux d'androgènes circulants par inhibition de leur synthèse extragonadique (par les surrénales et les cellules tumorales elles-mêmes).

L'abiraterone est utilisée par voie orale à la dose de 1000mg par jour (4 comprimés de 250mg en une prise strictement en dehors des repas) toujours en association avec la prise de prednisone 10mg par jour.

Tableau I

	DEGARELIX (Firmagon®)	ABIRATERONE (Zytiga®)	ENZALUTAMIDE (Xtandi®)
Mode d'action	Antagoniste de GnRH	Inhibiteur de CYP 17 (synthèse des androgènes)	Inhibiteur du récepteur aux androgènes
Situation en Belgique	Accessible depuis octobre 2010	Accessible depuis août 2012	Remboursement encore attendu (autorisation de mise sur le marché par l'EMA en juin 2013)
Indications (selon recommandations de l'ESMO) (1)	Traitement de première ligne du cancer de prostate métastatique (à poursuivre même en cas de maladie réfractaire à la castration)	- Cancer de prostate réfractaire à la castration, progressif après chimiothérapie (Taxotère®) - Hormonothérapie de deuxième ligne en cas de progression sous déprivation androgénique	Cancer de prostate réfractaire à la castration, progressif après chimiothérapie (Taxotère®)
Voie d'administration	Injections sous-cutanées	Voie orale, en dehors des repas, en association avec prednisone	Voie orale
Toxicités principales	ostéoporose, syndrome métabolique, réactions locales sur le site d'injection.	HTA, hypokaliémie, rétention hydrosodée, hépatotoxicité	diarrhées, épilepsie

Deux études majeures de phase III ont été publiées dans le *New England Journal of Medicine*. La première, publiée en 2011, démontre une prolongation de la survie en cas d'utilisation de l'abiraterone chez des patients ayant déjà été traités par chimiothérapie (docetaxel, Taxotère®). La deuxième, publiée en 2013, démontre, chez des patients cette fois n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie, une prolongation de la survie sans progression et un délai donc avant la nécessité de devoir recourir à la chimiothérapie.

L'étude COU-AA-301 (2) a randomisé près de 1200 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, réfractaire à la castration, et ayant déjà été traité par au moins une ligne de chimiothérapie pour recevoir soit l'association prednisone 10mg/j + abiraterone acetate 1000mg/j soit prednisone + placebo. L'étude a rencontré son objectif principal en démontrant une prolongation de la survie globale en médiane de près de 4mois (14,8 mois versus 10,9 mois) chez les patients traités par abiraterone. Les objectifs secondaires (temps avant progression du PSA, survie sans progression, taux de réponse PSA) étaient également tous en faveur de l'abiraterone.

L'abiraterone (Zytiga®) est remboursé en Belgique dans cette indication selon des conditions de remboursement assez strictes (3).

L'étude COU-AA-302 (4) a randomisé (prednisone + abiraterone versus prednisone + placebo) à nouveau plus de 1000 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, réfractaire à la castration, mais cette fois n'ayant jamais reçu de chimiothérapie préalable. Les objectifs principaux de l'étude étaient la survie sans progression radiologique et la survie globale. Au vu des résultats positifs, l'étude a été interrompue après une analyse intermédiaire afin de permettre aux patients sous placebo de bénéficier de l'abiraterone. Le temps avant progression radiologique a été doublé (médiane de 16mois versus 8mois). L'abiraterone s'est montrée supérieure au placebo pour le délai avant initiation d'une chimiothérapie (25 mois versus 16 mois), délai avant initiation d'opiacés, progression du PSA ou dégradation de l'état général du patient.

La toxicité de l'abiraterone est surtout médiée par une action minéralocorticoïde (HTA, hypokaliémie, rétention hydrosodée, tachyarythmie, décompensation cardiaque,...). Cette toxicité peut être sévère. C'est un effet indirect de l'inhibition de CYP17 qui induit une diminution des androgènes et un shift vers la synthèse d'hormones à action minéralocorticoïde. Cette toxicité potentielle doit être monitorée tout le long du traitement mais est largement prévenue par la prescription de prednisone à 10mg/jour qu'il convient de toujours associer. Les autres effets secondaires sont

essentiellement : toxicité hépatique, fatigue, troubles digestifs,...

ENZALUTAMIDE

L'enzalutamide représente une nouvelle génération d'inhibiteur du récepteur aux androgènes et de la voie de signalisation dépendante de ce récepteur. L'enzalutamide a une plus grande affinité pour le récepteur aux androgènes que n'ont les anti-androgènes classiques (bicalutamide, flutamide). C'est un antagoniste pur. Il inhibe la translocation vers le noyau cellulaire, la liaison à l'ADN et le recrutement de coactivateurs. Dans des modèles précliniques, l'enzalutamide se montre efficace même en cas de surexpression du récepteur aux androgènes (un des mécanismes supposés de la maladie réfractaire à la castration).

À nouveau donc, à ce stade, l'enzalutamide est envisagé en cas de maladie réfractaire à la castration chez des patients déjà traités par agoniste/antagoniste GnRH.

Il s'agit d'une médication par voie orale prise à la dose quotidienne de 160mg (4 comprimés de 40mg) pendant ou en dehors des repas. L'usage de prednisone n'est pas nécessaire.

La principale étude (AFFIRM) a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2012 (5). Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, contre placebo, impliquant près de 1200 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, réfractaire à la castration, et déjà traités par chimiothérapie. Dans cette population de patients, l'enzalutamide permet de prolonger la vie en médiane de près de 5 mois (18,4 mois versus 13,6 mois). La supériorité de l'enzalutamide sur le placebo a été démontrée tant pour l'objectif principal (survie globale) que pour tous les autres paramètres étudiés (réponse PSA, réponse radiologique, qualité de vie, temps avant progression PSA et progression radiologique, temps avant premier événement squelettique). Au vu de ces résultats sans équivoque, l'étude a été stoppée prématurément après analyse intermédiaire des résultats.

Les principaux effets secondaires sont fatigue, diarrhées, bouffées de chaleur et il pourrait y avoir une augmentation du risque de crise d'épilepsie chez des patients prédisposés.

L'enzalutamide n'est pas encore accessible en Belgique.

Tout comme l'abiraterone, l'enzalutamide a été testée avant l'administration de chimiothérapie chez plus de 1000 patients atteints d'un adénocarcinome de prostate réfractaire à la castration métas-

tatique (présentation orale, ASCO GU 2014). Cette démonstration que l'enzalutamide améliore la survie globale des patients contre un placebo (réduction du risque relatif de décès de 29%, $p < 0,0001$). La chimiothérapie avait pu être retardée de 17 mois chez les patients traités par enzalutamide comparé au placebo.

CHIMIOTHÉRAPIE

Deux agents chimiothérapeutiques augmentent la survie dans le cancer de prostate réfractaire à la castration : le docetaxel et le cabazitaxel (6,7). Ils sont accessibles en Belgique.

RADIOISOTOPE

Le radium-223 est un isotope radioactif du radium. Il émet des particules alpha et va préférentiellement se fixer au niveau des os (8). Une large étude de phase 3 contre placebo a démontré que cet isotope permettait d'améliorer la survie globale des patients atteints d'un cancer de la prostate réfractaire à la castration métastatique au niveau osseux (survie médiane 14 mois dans le bras radium-223 versus 11,2 mois dans le placebo). Ce médicament n'est pas encore disponible en dehors d'essais cliniques en Belgique.

CONCLUSIONS

Ces dernières années ont été marquées par d'importants progrès dans le cancer de la prostate avancé.

Depuis plusieurs décades, le traitement de référence en première ligne reste l'hormonothérapie. On n'a pas encore trouvé mieux que la déprivation androgénique induite soit par une castration chirurgicale soit par une castration médicamenteuse. Dans ce domaine, la principale nouveauté est l'introduction des antagonistes de GnRH dont le principal avantage est d'éviter le phénomène de « flare-up ». Ils sont donc particulièrement indiqués en cas de maladie métastatique très symptomatique ou menaçante.

Mais c'est surtout dans le cancer de prostate réfractaire à la castration que les progrès ont été importants. Il s'agit toujours d'une maladie incurable et l'enjeu reste donc de prolonger la vie, de contrôler les symptômes liés au cancer et de gérer la toxicité des traitements. Jusque 2010, seule la chimiothérapie par docetaxel (Taxotère®) avait démontré une prolongation de la survie. Depuis 2010, pas moins de cinq nouveaux traitements ont démontré pouvoir prolonger la vie de ces patients : sipuleucel-T (immunothérapie), cabazitaxel (chimiothérapie), radium-223 (radionucléotide), abiraterone et enzalutamide. Sur ces cinq nouveaux traitements, il y a donc deux hormonothérapies avec des modes d'action très différents. L'abiraterone inhibe la synthèse des androgènes tandis que l'enzalutamide est un antagoniste du récepteur aux androgènes. Il est remarquable de noter que les seules « thérapies ciblées » ayant définitivement prouvé leur efficacité dans le cancer de la prostate restent celles qui ciblent la transduction du signal dépendante du récepteur aux androgènes...

Les enjeux pour les années à venir sont :

déterminer la séquence idéale, si elle existe, pour l'utilisation de ces nouveaux traitements. À ce stade, il n'est, par exemple, pas clair de savoir si la meilleure place de l'abiraterone est avant docetaxel, après docetaxel ou après docetaxel et cabazitaxel,...

découvrir les facteurs prédictifs de réponse afin d'éviter aux patients non répondeurs la toxicité d'un traitement inutile et à la société le coût (très important) de ces traitements ;

étudier l'intérêt de l'association de ces traitements. En théorie, l'abiraterone et l'enzalutamide, par exemple, pourraient être complémentaires pour obtenir une nouvelle forme de « blocage androgénique complet » ;

distinguer le cancer de la prostate encore dépendant (même à un stade avancé chez des patients multitraités) de la voie de signalisation du récepteur aux androgènes de la forme réellement hormonoréfractaire de la maladie.

RÉFÉRENCES

1. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V. Prostate cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24: 1-9.
2. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2005.
3. www.inami.fgov.be/
4. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Loghetti CJ, de Souza P, *et al.* Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-148.
5. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1187-1197.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
7. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, *et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376 :1147-1154.
8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD *et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369 :213-223.

SUMMARY

The treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) has dramatically changed over the last decade. Six new agents have been shown to increase overall survival: docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, sipuleucel-T, and radium-223. The availability of newer drugs raises questions about the time point of treatment initiation or change and about the sequence in which they should be administered in order to produce the best outcome.

KEY WORDS

Prostate cancer, hormonal therapy, chemotherapy.

AFFILIATION

(1) Clinique Saint-Pierre, Service d'oncologie médicale, avenue Reine Fabiola 9, B-1348 Ottignies

Correspondance :
Pr JEAN-PASCAL MACHIELS
Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Oncologie médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail :
jean-pascal.machiels@uclouvain.be



LA GESTION DES EFFETS SECONDAIRES DES NOUVELLES THÉRAPIES ONCOLOGIQUES

Fr. P Duhoux, MD, PhD

Malgré des développements très rapides ces dernières années, les traitements oncologiques restent toxiques et peuvent donner lieu à des effets secondaires importants. La gestion précoce de ces effets secondaires, en collaboration avec les médecins généralistes, est primordiale. De plus, des effets secondaires insoupçonnés peuvent apparaître à long terme et la vigilance du médecin traitant doit être de mise chez tout patient qui a été traité pour un cancer.

Le traitement du cancer a fait de grands progrès ces vingt dernières années. Ainsi, si l'incidence du cancer a augmenté, la mortalité par cancer ne cesse de décliner dans les pays développés (1). Cette amélioration du pronostic est en partie liée aux nouvelles thérapeutiques, dont le nombre ne cesse de croître. Ainsi, sur les 63 nouveaux médicaments approuvés en 2013 par l'European Medicines Agency (EMA), 12 concernaient l'oncologie (2). Il va de soi que nous ne pourrions pas être exhaustifs dans cette présentation, mais nous tenterons de dessiner les grandes tendances et donnerons quelques exemples issus de notre pratique dans le traitement du cancer du sein.

Comme le dit régulièrement un éminent confrère, la chimiothérapie traditionnelle est un poison ; il est donc tout à fait logique qu'elle ait des effets secondaires, l'un des plus graves potentiellement étant la neutropénie fébrile, détaillée par mon confrère Yves Humblet dans un autre exposé.

Les traitements ciblés, agissant sur une cible moléculaire bien précise, ont par contre une réputation usurpée : ils ne sont en effet pas si ciblés que cela ! Si la voie de signalisation visée par la thérapeutique est le plus souvent bien atteinte, il faut savoir qu'elle intervient le plus souvent dans d'autres processus que le processus cancéreux. De plus, le traitement peut également atteindre d'autres voies de signalisation, pourtant indispensables pour le bon fonctionnement de l'organisme. Le point le plus important de l'exposé est donc déjà énoncé : bien qu'elles contiennent l'adjectif « ciblé » dans leur intitulé, la plupart des nouvelles thérapeutiques en oncologie ont de nombreux effets secondaires, que l'on peut qualifier de

« collatéraux » par analogie avec les frappes dites « chirurgicales » qu'on nous avait promis durant la Guerre du Golfe. Ces effets secondaires peuvent non seulement influencer négativement la qualité de vie voire la survie, mais ils peuvent aussi avoir un impact sur la compliance au traitement et donc en diminuer l'efficacité et ajouter des coûts non négligeables à des traitements déjà très onéreux.

Il convient de distinguer les effets secondaires immédiats, qui surviennent durant la prise des médicaments, des effets secondaires retardés, qui peuvent survenir plusieurs années plus tard.

Leverolimus est l'exemple type d'un traitement qui peut donner très précocement des effets secondaires qui, lorsqu'ils sont pris en charge rapidement, régressent la plupart du temps, permettant ainsi la poursuite du traitement. Il s'agit d'un inhibiteur du « mammalian target of rapamycin » (mTOR), remboursé depuis août 2013 dans le traitement du cancer du sein métastatique. En combinaison avec une hormonothérapie (l'exemestane), il a prouvé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique résistant aux inhibiteurs de l'aromatase une survie sans progression de la maladie de 7,8 mois, nettement supérieure aux 3,2 mois obtenus avec l'exemestane seul (3) – il s'agit donc d'une arme supplémentaire dans un arsenal de plus en plus fourni. Ce traitement étant administré par voie orale, il est certain que nos confrères généralistes seront confrontés à ses toxicités, qui surviennent surtout dans les premières semaines du traitement. Ainsi, près de 60% des patientes seront confrontées à une mucite. Les conseils de prévention hygiéno-diététiques et de prise en charge seront explicités durant l'exposé. Par ailleurs, près de 40% des patientes seront confrontées à un rash, dont le traitement local recommandé sera également détaillé. Plus de 15% des patientes seront atteintes d'une pneumopathie non infectieuse, qu'il est important de reconnaître précocement en faisant au minimum une radiographie thoracique dès les premiers symptômes de dyspnée, afin de réduire les doses d'everolimus, voire arrêter le traitement et débiter un traitement par corticoïdes. Enfin, l'hyperglycémie touchera quant à elle près de

MOTS-CLÉS ► Cancer, thérapies ciblées, effets secondaires, gestion précoce, compliance, toxicités à long terme.

15% des patientes – bon à savoir quand on a devant soi une patiente sans antécédents diabétiques qui souffre de symptômes pouvant laisser suggérer une hyperglycémie.

Le neratinib est un autre exemple de l'importance de la gestion précoce des effets secondaires. Le développement de cet inhibiteur de tyrosine kinase ciblant HER2 et l'EGFR et administré par voie orale avait quasiment été abandonné, alors qu'il s'agissait d'un médicament très prometteur dans des modèles pré-cliniques (4). La toxicité digestive, sous forme de diarrhées, était cependant telle que la molécule semblait devoir être reléguée au rang des promesses sans lendemain. Grâce à une gestion très agressive de la diarrhée pendant les premiers jours du traitement, la molécule a pu renaître de ses cendres et elle vient d'être testée avec succès dans un essai de phase II (5), avant d'entamer un essai de phase III.

Les effets secondaires retardés représentent également une problématique pour laquelle la vigilance des médecins généralistes nous semble indispensable. Ils sont en effet encore plus difficiles à détecter car ils peuvent survenir des mois voire des années après l'administration du médicament incriminé, le lien de cause à effet étant dans ce cas beaucoup plus difficile à établir. De plus, ils ont été beaucoup moins bien étudiés que les effets secondaires immédiats, par manque de suivi à long terme des patients dans la plupart des études. Enfin, les patients

ayant participé aux études cliniques permettant le remboursement des médicaments ne sont malheureusement qu'un reflet imparfait de la population de patients qui bénéficieront au final des traitements une fois ceux-ci mis sur le marché. Ainsi, les patientes traitées par trastuzumab (Herceptin®) dans les essais cliniques étaient triées sur le volet en ce qui concerne les comorbidités cardio-vasculaires. Il faudra donc être particulièrement attentif aux effets secondaires à long terme du trastuzumab sur la fonction cardiaque (6).

On l'a vu, le rôle du médecin généraliste est primordial non seulement dans la gestion rapide des effets secondaires immédiats, mais aussi dans la détection des effets secondaires à long terme de tous les nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché. Une collaboration accrue entre oncologues médicaux et médecins généralistes nous semble donc indispensable.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Gérer de façon précoce les effets secondaires liés aux traitements oncologiques améliore la compliance et l'efficacité du traitement. À long terme, devant tout symptôme inexplicé, il convient de suspecter un effet secondaire retardé d'un traitement oncologique.

RÉFÉRENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1):11-30.
2. <http://www.ema.europa.eu>.
3. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Baselga J, Gnant M, *et al*. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013; 30(10):870-84.
4. Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, Baxter M, Floyd MB, Golas J, *et al*. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004; 64(11):3958-65.
5. Park JW, Liu MC, Yee D, DeMichele A, van 't Veer L, Hylton N, *et al*. Neratinib plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer: Efficacy results from the I-SPY 2 TRIAL. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2014.
6. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Trastuzumab. *Oncologist* 2011; 16(6):800-10.

SUMMARY

Despite rapid developments over the last years, anti-cancer therapies remain toxic and can lead to substantial adverse events. Early management of these adverse events in collaboration with general practitioners is of utmost importance. Moreover, unsuspected adverse events may occur in the long term. Thus, general practitioners should remain vigilant in all cancer-treated patients.

KEY WORDS

Cancer, therapy, adverse events, early management, toxicity, compliance.

Correspondance :
Dr FRANÇOIS P. DUHOUX

Cliniques universitaires Saint-Luc
Centre du Cancer
Oncologie médicale
avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
E-mail : francois.duhoux@uclouvain.be

UN PATIENT ADULTE EN NEUTROPÉNIE FÉBRILE POST-CHIMIOTHÉRAPIE PEUT-IL ÊTRE TRAITÉ À DOMICILE ?

Y. Humblet

Certains patients en NF² après chimiothérapie anticancéreuse peuvent bénéficier d'un retour au domicile soit immédiat soit après 1 ou 2 jours d'antibiothérapie intraveineuse. Pour ce faire, il faut que leur indice de risque selon le score MASCC soit ≥ 21 et qu'ils répondent à certaines conditions médicales et sociales. Les patients neutropéniques et fébriles devraient idéalement recevoir une première dose d'antibiotique dans l'heure qui suit leur inscription à l'hôpital après avoir bénéficié des soins et des prélèvements requis dans cette situation. La décision d'un retour au domicile ne sera prise qu'après un minimum de 4 heures d'observation pour s'assurer que l'évolution est favorable. Ces patients à bas risque recevront une association de fluoroquinolone et d'amoxicilline/clavulanate (ou clindamycine en cas d'allergie à la pénicilline) à moins d'avoir reçu une fluoroquinolone en prévention de la neutropénie. Ils seront surveillés de très près par leur médecin ou par leur spécialiste hospitalier de façon à être ré-adressés à l'hôpital au moindre doute.

INTRODUCTION

Les thérapies ciblées sont de plus en plus utilisées en cancérologie sans pourtant que la chimiothérapie anticancéreuse ait été abandonnée. Parmi les toxicités les plus redoutées de celle-ci figure la neutropénie fébrile (NF) à cause de sa morbidité/mortalité et son coût mais aussi pour les conséquences thérapeutiques qu'elle occasionne sur le cancer (délai de chimiothérapie et diminution des doses entre autres). Le patient doit en être dûment informé dès le départ et en avoir compris l'importance. La prise en charge de cette neutropénie est maintenant bien codifiée (1-4) et il est reconnu dans toutes les lignes de conduite rapportées aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (4) que certains patients dont le risque est minime peuvent après une prise en charge en milieu hospitalier rentrer soit le jour-même soit un peu plus tard au domicile. Quels sont-ils ? Dans quelles conditions ? Sous quelle surveillance ? Ces questions sont le sujet de cet article.

DÉFINITION ET RISQUE DE NF

Pour être en NF, un patient doit avoir eu un épisode de fièvre supérieur à 38°3 dans la cavité orale ou à 38°5 en axillaire ou encore avoir développé une fièvre d'au moins 38°C à deux reprises à une heure d'intervalle. En même temps qu'il développe cette fièvre, ses neutrophiles doivent descendre en dessous de la barre des 500/mm³ ou tout au moins doivent-ils être déjà en dessous des 1.000/mm³ et doit-on s'attendre à ce qu'ils descendent sous le seuil des 500/mm³ dans les 48 heures qui suivent l'apparition de cette fièvre.

Cette neutropénie survient dans 11 à 48% des chimiothérapies et est grevée d'une mortalité de 5% dans les tumeurs solides et de 11% pour les tumeurs hématologiques. L'examen clinique est malheureusement souvent pauvre par manque d'expression des signes inflammatoires c'est pourquoi la fièvre en elle-même doit être détectée et reconnue comme symptôme suffisant que pour consulter en urgence s'il existe un risque de neutropénie, c'est-à-dire rarement avant le 7^{ème} jour, en moyenne entre les 10^{ème} et 12^{ème} jours mais parfois jusqu'à la 6^{ème} semaine qui suit une chimiothérapie standard. Cette fièvre a plus de risque d'apparaître si la neutropénie est profonde et/ou de longue durée. Cette fièvre est potentiellement le premier signe qu'une infection grave se développe. Sa prise en charge rapide est capitale. Pour rappel, sous cortisone, la fièvre et les symptômes inflammatoires peuvent être décapités et une température de 37°C peut déjà indiquer une infection sérieuse.

PRISE EN CHARGE

Quel que soit l'âge du patient, la prise en charge doit être rapide, idéalement dans les 15 minutes qui suivent l'inscription du patient à l'hôpital de telle sorte qu'une antibiothérapie adéquate puisse être administrée dans l'heure qui suit, les différents échantillons biologiques et bactériologiques (sang, urines) ayant été prélevés préalablement (2).

En l'absence de signes inflammatoires, les symptômes sont pauvres. Ils doivent donc être recherchés avec attention. Un examen clinique minutieux doit être effectué. Chaque centimètre de peau, les sinus et les poumons, le tube digestif, la région pelvienne avec le rectum et le vagin, la sphère urologique seront l'objet d'un examen attentif. L'existence de cathéters et les points de ponction sont des endroits à risque.

Les comorbidités et les allergies, la date de la dernière cure de chimiothérapie, les infections et les résultats des cultures bactériennes antérieures, les traitements en cours et la prise d'antibiotique récente, l'immunodépression, le contexte social et l'exposition à des facteurs de risque (épidémie, animaux, voyage récent, TBC, etc.) entrent en ligne de compte pour évaluer le risque et déterminer la prise en charge finale.

Une prise de sang, une analyse d'urine et une radiographie du thorax compléteront le bilan général.

Sur le plan bactérien, deux paires d'hémocultures sont prélevées, idéalement une par voie périphérique et une par voie centrale si le patient est porteur d'un cathéter (p. ex une chambre implantable). Une paire est répétée en cas de récurrence de frissons. Les urines sont cultivées d'office. Certains sites spécifiques sont explorés en fonction des symptômes décrits, les selles en cas de diarrhées, un frottis de peau en cas de plaie, les sites de cathéter. Des virus sont recherchés au niveau de vésicules cutanées ou dans la gorge.

RETOUR À DOMICILE OU HOSPITALISATION ?

Même chez un patient à bas risque, les complications médicales sérieuses liées à une NF atteignent

les 6% et la mortalité reste proche de 1%. Face à ces valeurs, le panel d'experts de l'ASCO considère que les premières étapes du traitement standard doivent se dérouler en milieu hospitalier (2).

La *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* a publié déjà en 1990 un indice de risque (5) appelé score MASCC (tableau 1) qui a été validé chez l'adulte dans de multiples études. Cet indice est repris dans toutes les publications qui traitent de ce sujet. Il résulte de la somme des points attribués à la présence de certains signes de bon pronostic avec un maximum théorique de 26 points. Un score égal ou supérieur à 21 indique un faible risque de dégradation de la situation permettant dans certaines conditions un retour plus ou moins rapide au domicile. Pour comparaison, si le score MASCC est < 15, la mortalité liée à la NF peut atteindre 36%. Les patients âgés ayant été exclus des études, il n'existe pas de règles strictes en ce qui les concerne et il faudra donc rester prudent face à des patients de > 75 ans (1).

Chez l'enfant, différents scores ont été développés mais aucun n'est reconnu unanimement. Le concept est cependant similaire (4). La suite de cet article ne s'appliquera cependant qu'à adulte.

Globalement, on peut dire qu'un adulte en NF

- ▶ venant du domicile ;
- ▶ en bon état général ;
- ▶ sans comorbidité majeure ou aiguë ;
- ▶ dont la neutropénie va rester courte et peu profonde ;

Tableau 1. Score MASCC

Caractéristique	Poids
Degré de morbidité : pas ou peu de symptômes	5
Pas d'hypotension	5
Pas de pneumopathie chronique obstructive	4
Tumeur solide ou absence d'infection fongique préalable	4
Pas de déshydratation	3
Degré de morbidité : symptômes modérés	3
Patient venant de l'extérieur de l'hôpital	3
Age < 60 ans	2

Note : Les points attribués à la variable « degré de morbidité » ne sont pas cumulatifs. Le score maximal théorique est donc de 26.

- ▶ ne souffrant pas d'insuffisance rénale ou hépatique ;
- ▶ dont le cancer est contrôlé et n'est pas une leucémie aiguë.

court peu de risques. On pourra discuter avec lui d'un retour conditionnel au domicile.

Signalons enfin que certains patients dont l'origine de la fièvre reste inconnue et dont l'évolution est rapidement favorable en cours d'hospitalisation pour NF peuvent être renvoyés au domicile après 24 - 48 heures une fois la fièvre contrôlée alors que la neutropénie persiste. L'antibiotique IV est alors remplacé par une antibiothérapie orale laquelle dans trois études randomisées s'est révélée être la ciprofloxacine seule. Cette solution intermédiaire entre la décharge rapide et l'hospitalisation longue est préférable en cas de doute concernant le patient et son évolution.

Dans toutes ces situations, il est clair qu'il est de la responsabilité du médecin en charge du patient d'exercer son jugement clinique et de proposer la décision la plus sage en rappelant que finalement 11% (N=1.771) de complications et 1.6% de décès sont encore observés avant la résolution de la NF même dans cette population de patients à faible risque (MASCC < 21) (2).

CONDITIONS D'UN RETOUR AU DOMICILE

Après une période d'observation aux urgences, avoir revu les résultats des examens cliniques et de laboratoire, la question est abordée par l'oncologue avec le patient : est-il d'accord de rentrer à son domicile ? Est-il accompagné d'un soignant qui pourra rester près de lui en permanence ? Est-il en compliance avec les instructions reçues ? Est-il joignable rapidement ? Le transport est-il facile à organiser, y compris un retour aux urgences si nécessaire ?

Souffre-t-il de nausées ou de vomissements ? Quelle est sa tolérance aux antibiotiques oraux ? A-t-il bénéficié d'une prophylaxie par un dérivé fluoroquinolone ?

La première dose d'antibiotique orale a-t-elle été administrée et le patient l'a-t-il bien supportée après une période d'observation de 4h à l'hôpital ? Un contrôle téléphonique à 12h et 24h est-il possible et prévu ?

CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE

La question n'est pas ici le choix de l'antibiotique à administrer en milieu hospitalier aux patients dont le risque est maximal. Il est celui de la couverture efficace au domicile du patient. Il dépend en partie des pathogènes habituellement rencontrés. Par principe,

un antibiotique à large spectre devrait être administré dans l'heure qui suit l'accueil du patient pour neutropénie à l'hôpital.

Dans les tumeurs solides au risque moindre, l'épidémiologie démontre que 64% des fièvres sont d'origine indéterminée, 19% liée à un Clostridium, 7% à une infection documentée et 10% ont une bactériémie démontrée. Les patients hématologiques ont un risque plus grand avec seulement 48% de fièvre d'origine indéterminée pour 20% de Clostridium, 3% d'infection documentée et 20 % de bactériémie démontrée.

L'expérience et le consensus veulent que pour les patients à faible risque (score MASCC <21) aux Cliniques universitaires Saint-Luc (6) le choix s'est porté sur l'association Amoxicilline/acide clavulanique associé à la ciprofloxacine. En cas d'allergie à la pénicilline, l'amoxicilline est remplacée par la clindamycine. S'il est rare aujourd'hui qu'une fluoroquinolone soit utilisée en prévention de NF en chimiothérapie conventionnelle, il n'empêche que ces patients sont d'office exclus d'un retour rapide au domicile.

Une d'étude clinique randomisée multicentrique récente a été menée en double aveugle sous l'égide de l'EORTC (7). Elle comparait dans une population de patients telle que décrite dans cet article une dose orale journalière de 400 mg de moxifloxacine à l'administration orale deux fois par jour de l'association d'amoxicilline/acide clavulanique 1000 mg et ciprofloxacine 750 mg. L'étude visait à confirmer une équivalence entre les deux traitements et c'est le résultat qui a été obtenu. Le taux de succès tel que défini a été atteint chez 80% des patients sous moxifloxacine et 82% des patients sous ciprofloxacine/amoxicilline + acide clavulanique. Une survie de 99% est obtenue dans les deux bras. Le taux de ré-hospitalisations était de 5% dans chaque bras.

SURVEILLANCE AU DOMICILE

Il est recommandé que le médecin de famille soit averti de la situation et que le patient revienne aux urgences et/ou soit hospitalisé en cas de persistance de la fièvre après deux jours ou en cas de rechute de la fièvre, de nouveaux symptômes infectieux, d'intolérance aux antibiotiques ou lorsqu'un résultat tardif de laboratoire identifie un germe résistant aux antibiotiques administrés.

Le patient ayant été préparé, un contrôle clinique fréquent, et biologique si nécessaire, est recommandé que ce soit par le médecin de famille ou à l'hôpital.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les patients neutropéniques fébriles après chimiothérapie anti-cancéreuse doivent se rendre à l'hôpital pour une prise en charge rapide. Les patients à bas risque (score de MASCC \geq 21) pourront rentrer au domicile sous certaines conditions médicales et sociales. Ils doivent alors être surveillés de très près et renvoyés à l'hôpital si nécessaire.

RÉFÉRENCES

1. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti M, Cullen MH, Roila F, *et al.* Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; suppl 5: v252-v256.
2. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, *et al.* Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.
3. NICE National Institute for health and Care Excellence. Neutropenic sepsis: prevention and managements of neutropenic sepsis in cancer patients. 2012; NICE clinical guideline 151. <http://www.nice.org.uk/nice-media/live/13905/60864/60864.pdf>
4. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, *et al.* Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4427-4438.
5. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, *et al.* for the Study Section on Infections of Multinational Association for Supportive Care in Cancer. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-3051.
6. Grandjean M, Penalzoza A, Zech F, Verschueren F, Mazzeo F, Michaux L. La Neutropénie Fébrile chez l'adulte aux urgences. 2010. <http://www.stluc.ucl.ac.be/metiers/medical-soignant/urgences/documents/procedures/neutropenie-febrile.pdf>
7. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, *et al.* Oral Antibiotics for Fever in Low-Risk Neutropenic Patients With Cancer: A Double-Blind, Randomized, Multicenter Trial Comparing Single Daily Moxifloxacin With Twice Daily Ciprofloxacin Plus Amoxicillin/Clavulanic Acid Combination Therapy—EORTC Infectious Diseases Group Trial XV. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1149-1156.

SUMMARY

Carefully selected febrile neutropenic patients after anti-cancer chemotherapy may be treated as outpatients either immediately or after 1 or 2 days of intravenous antibiotic therapy. Patients with a MASCC score \geq 21 and without any medical and social risk factor can be managed safely and directly as outpatients. Febrile neutropenic patients should ideally receive a first dose of empirical antibiotic therapy within 1 hour following hospital admission, after appropriate care has been given and samples taken. The discharge decision is only made after at least 4 hours of monitoring, which allows determining suitability for outpatient treatment. For low-risk patients, oral fluoroquinolone plus amoxicillin/clavulanate (or plus clindamycin in case of penicillin allergy) is recommended as empirical therapy, unless they received fluoroquinolone prophylaxis. These patients will be carefully followed at home by an experienced healthcare professional and will be re-hospitalized if necessary.

KEY WORDS

Low-risk febrile neutropenia, empirical antimicrobial therapy, MASCC score.

Correspondance :
Pr YVES HUMBLET

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Oncologie médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : yves.humblet@uclouvain.be

LA FEMME ENCEINTE MALADE

C. Hubinont

La santé de la femme enceinte et de son fœtus doit faire partie de la préoccupation des obstétriciens mais aussi celle du médecin généraliste. La connaissance des modifications physiologiques et des facteurs de risques materno-fœtaux permettent une meilleure approche préventive de certaines complications. Les examens de diagnostic doivent tenir compte des risques et bénéfices. Enfin, la prise en charge thérapeutique doit tenir compte de la pharmacocinétique liée aux modifications de la grossesse ainsi que des risques de tératogénicité pour le fœtus.

INTRODUCTION

La santé maternelle est la préoccupation quotidienne des obstétriciens : pour la femme enceinte, la grossesse peut être une situation à risque de complications médicales. La mortalité maternelle liée à l'accouchement a été une complication fréquente jusqu'au XX^e siècle, mais elle a heureusement chuté de façon très importante depuis les années trente, passant de 100 décès sur 100.000 naissances à 10 cas sur 100.000 actuellement (1).

Les statistiques en matière de natalité dans les pays européens, montrent que plus de 85 % des grossesses ont une issue heureuse avec environ de 5 à 10 % de naissances prématurées et, selon les pays, de 15 à 35 % de naissances par césarienne (2).

La santé périnatale est un élément essentiel pour le devenir à moyen et long terme de l'individu : on a démontré que certaines complications survenues in utero comme le retard de croissance intra-utérin pouvaient augmenter l'incidence de maladies cardiovasculaires ou de diabète de type 2 à l'âge adulte (3).

Au cours des 25 dernières années, on a heureusement constaté une baisse de la mortalité néonatale, qui est de 3 à 9 cas pour 1.000 naissances selon les pays européens (2). Cela s'explique essentiellement par une meilleure prise en charge préventive de la femme enceinte mais aussi par le développement des soins néonataux.

PRÉVENTION DES RISQUES FOETO-MATERNELS (1)

Le climat hormonal de la grossesse prédispose la femme enceinte à une série de maladies spécifiques. Ce qu'on appelle communément les petits « bobos » de la grossesse, comme les vomissements du premier trimestre, sont liés à la sécrétion de l'hormone de grossesse (HCG). La tension mammaire est due au taux élevé d'oestrogènes. Et enfin, la constipation est exacerbée par la présence de progestérone placentaire.

À côté de ces manifestations dites « physiologiques », la femme enceinte peut développer des pathologies gravidiques comme le diabète gestationnel, la prééclampsie, la cholestase gravidique. La femme enceinte peut également présenter des problèmes de santé non liés à la grossesse mais dont le diagnostic sera parfois difficile à poser et dont le traitement posera problème s'il est tératogène.

INFECTIONS ET GROSSESSE

Les infections plus fréquentes à cause de l'état d'immunodépression de la femme enceinte, peuvent avoir des conséquences sur la grossesse, surtout par l'effet direct sur le fœtus (1).

1. Cytomégalo­virus (CMV)

Fréquence pendant la grossesse : 1 % des grossesses présentent une séroconversion à CMV.

En Europe, 40-80% des femmes enceintes ne possèdent pas d'anticorps et sont donc susceptibles de faire une infection au CMV, mais seulement 1% de ces femmes la contractent pendant leur grossesse (primo-infection). Le risque de transmission de la mère au fœtus est d'environ 40% à la suite d'une primo-infection (et inférieur à 2% s'il s'agit d'une réactivation).

Facteurs de risques : contact avec les jeunes enfants (urine, salive), risques professionnels (puéricultrices, infirmières, médecins).

Signes cliniques : 90%, parfois syndrome grippal, rarement hépatite.

Examens de diagnostic : CMV IgG, IgM, avidité des IgG

Risques pour la mère : faible sauf si comorbidité (SIDA...)

Risque pour le fœtus : risque de malformation (cérébrale, hépatique), retard de croissance, troubles du développement, troubles sensoriels (surdité), décès dans des cas d'atteinte précoce et sévère

Prise en charge : pas de vaccin disponible, suivi échographique pour exclure les lésions cérébrales, étude clinique thérapeutique en cours avec des gammaglobulines et un antiviral, recours à l'interruption médicale de grossesse pour les cas graves (anomalies échographiques).

2. Infections non spécifiques de la grossesse (pneumonie, infections rénales, ...)

Examens de diagnostic : prise de sang, radiographie (Thorax) si nécessaire

Risques pour la mère : septicémie, menace d'accouchement prématuré)

Risque pour le fœtus : retard de croissance, prématurité, mortalité

Prise en charge : antibiotiques, repos, traitement anticoagulant (héparine de bas poids moléculaire) si allitement

Effet des médicaments : peu de toxicité des antibiotiques

3. Listériose

Facteurs de risques : contamination alimentaire (produits à base de lait cru non pasteurisé, excréments de ruminants, poissons, crustacés))

Signes cliniques : céphalées, douleurs au niveau de l'abdomen, fièvre, diarrhée, contractions

Examens de diagnostic : hémocultures

Risques pour la mère : septicémie

Risque pour le fœtus : retard de croissance, prématurité, décès

Prise en charge : ampicilline à fortes doses jusqu'à l'accouchement

Effet des médicaments : peu de toxicité

4. Toxoplasmose

Fréquence pendant la grossesse : 1 % des grossesses

Signes cliniques : aucun, parfois syndrome grippal avec adénopathies

Examens de diagnostic : biologie (IgG, IgM, IgA, Avidité des IgG)

Risques pour la mère : faible.

Risque pour le fœtus : risque de malformation (cérébrale, hépatique), retard de croissance, mortalité périnatale

Prise en charge : traitement antibiotique de longue durée (spiramycine 3g par jour), suivi échographique, bithérapie (pyriméthamine, sulfadiazine) si infection foetale prouvée par amniocentèse

Effet des médicaments : toxicité de la bithérapie sur la formule sanguine

5. Varicelle

Fréquence pendant la grossesse : rare, < 0,05 % des grossesses

Signes cliniques : éruption , pneumonie.

Examens de diagnostic : examen clinique, prise de sang et si nécessaire, une radiographie du thorax avec un tablier de plomb

Risques pour la mère : faible sauf si pneumonie

Risque pour le fœtus : en début de grossesse, faible risque malformatif. Au moment de l'accouchement, risque d'infection néonatale grave (septicémie, encéphalite)

Prise en charge : traitement antiviral en cas d'atteinte sévère

Effet des médicaments : sans risque.

TOXIQUES ET GROSSESSE

1. Alcool

Dans le monde, 20 % des femmes enceintes consomment de l'alcool à des doses variables et potentiellement toxiques (1,4). Le monde médical affiche désormais une « tolérance zéro » vis-à-vis de la consommation d'alcool durant la grossesse.

L'effet de l'alcool est différent chez l'homme et la femme avec une alcoolémie plus élevée chez cette dernière. Cet effet est attribué à la différence de poids mais aussi à une moins bonne répartition du rapport eau et graisses dans leur organisme. De plus, l'ADH, l'enzyme responsable de la métabolisation de l'alcool est produite en quantité plus faible chez la

femme, ce qui explique un effet prolongé de l'alcoolémie (5).

Outre le risque de malformations congénitales (*Fetal Alcohol Syndrome*), la consommation modérée d'alcool (3 verres par semaine) peut être responsable d'une augmentation du risque de fausses couches précoces (1). L'effet toxique le plus préoccupant de l'alcool est son effet inducteur d'apoptose sur les neurones foetaux . L'alcool peut avoir un effet épigénétique sur le gène responsable du transporteur de la sérotonine et induire des troubles comportementaux (6).

2. Tabac

En Belgique, 40 % des femmes en âge de procréer fument. On estime qu'entre 10 et 15 % des femmes enceintes sont tabagiques, chiffre auquel on peut ajouter le nombre de celles qui sont victimes du tabagisme passif (1,7).

Le tabagisme induit plus de fausses couches, de grossesses extra-utérines, de prématurité et de nouveau-nés de petit poids (1,8).

Une étude américaine récente a montré qu'un tabagisme important (1/2 à 1 paquet par jour) au premier trimestre peut entraîner des malformations touchant les voies digestives (9).

Une initiative soutenue par un arrêté de loi, offre en Belgique depuis 2005 une aide au sevrage tabagique à la femme enceinte (et à son partenaire s'il est fumeur) en remboursant les huit consultations d'aide au sevrage ainsi que les frais des substituts nicotiques (7).

Les substituts nicotiques peuvent être prescrits pendant la grossesse car leur toxicité est faible et en tout cas, elle est inférieure à celle du tabagisme (10).

3. Cannabis

La prise de cannabis est un problème de santé publique touchant 5-10% de la population en France. Elle serait responsable de complications comme des fausses couches précoces, une incidence accrue de placenta praevia, d'accouchement prématuré, de retard de croissance intra-utérin (surtout si plusieurs addictions) et aussi des troubles développementaux et cognitifs à long terme (11).

NUTRITION ET COMPLÉMENTS

Le rôle de la nutrition sur la santé est apparu clairement depuis une vingtaine d'années avec l'incidence accrue de maladies liées à une mauvaise alimentation comme l'obésité, le syndrome métaboliques et certains cancers. Ce qui est moins connu, c'est que la nutrition sur le plan qualitatif comme quantitatif joue un rôle primordial sur la fertilité et la grossesse. Certains nutriments sont essentiels à la fonction reproductrice de l'homme et de la femme et ils doivent donc être présents dans l'alimentation dès le désir de grossesse. Certaines carences peuvent entraîner un taux accru de malformations fœtales ou des retards de croissance intra-utérin (12).

Il est donc essentiel de choisir durant la grossesse une alimentation basée sur des nutriments de qualité pour le bon développement fœtal et de connaître

l'augmentation des besoins en micronutriments (Tableau 1).

Tableau 1. Augmentation des besoins en vitamines, minéraux et oligoéléments durant la grossesse (en % par rapport aux besoins journaliers hors grossesse) (12)

Vitamines	Besoins lors grossesse
vit. A (UI)	+12%
vit. D (UI)	+10%
vit. E (mg)	+10%
vit. C (mg)	+15%
Vitamines:	+25%
vit. B2 (mg)	+25%
Acide folique (μ g)	+50%
vit. B12 (mg)	+10%

Minéraux-oligoéléments	Besoins lors grossesse
Calcium	+10%
Cuivre	+10%
Fer	+50%
Magnésium	+10%
Manganèse	+40%
Phosphore	+5%
Zinc	+40%

THÉRAPIE ET GROSSESSE

La pharmacocinétique de la femme enceinte comporte plusieurs particularités dues aux modifications physiologiques de la grossesse :

- ▶ diminution de l'absorption digestive ;
- ▶ augmentation des volumes de distribution ;
- ▶ diminution de la concentration en protéines plasmatiques ;
- ▶ augmentation de l'excrétion rénale ;
- ▶ perméabilité placentaire : celle-ci est liée à la taille des molécules, au type de liaison, à la

liposolubilité des substances et enfin à l'âge de la grossesse.

La *tératogénicité* peut survenir à différents moments (lors de l'implantation, pendant la gestation, en post-natal parfois. Elle est parfois liée à la toxicité des métabolites.

La *vaccination* est en général autorisée durant la grossesse sauf en cas de vaccin vivant atténué où un délai de trois mois avec contraception est prescrit (Tableau2).

POINTS PARTICULIERS

Les *nausées* font partie des manifestations physiologiques du premier trimestre et peuvent être améliorées grâce à des conseils hygiéno-diététiques (12)

- ▶ Fractionner les repas.
- ▶ Prendre une collation solide toutes les 2 heures (biscotte) mais éviter les boissons en abondance et durant les repas.
- ▶ Éviter le jeûne car la sensation d'estomac vide favorise les **nausées**.
- ▶ Prendre du gingembre qui a un effet antiémétique.
- ▶ Éviter les graisses et les épices
- ▶ Manger des aliments riches en vitamine B6 (qui a un effet antiémétique connu)
- ▶ Éviter les aliments à odeur forte

▶ Préférer une alimentation tiède ou froide (température ambiante) plutôt que chaude

▶ Privilégier le repos mais éviter le coucher juste après avoir mangé.

En cas d'échec, une approche thérapeutique par antiémétiques par voie orale ou rectale peut être proposée.

Les *troubles du sommeil* sont une réalité clinique, surtout durant le troisième trimestre de la grossesse. La prescription de sédatifs à base de plantes peut s'avérer utile. Il faut éviter autant que possible la prescription de benzodiazépines.

Les problèmes d'apnée du sommeil sont aussi augmentés durant la grossesse et peuvent entraîner un risque accru de diabète gestationnel et de pré-eclampsie (13).

Les *problèmes d'hypertension artérielle (HTA)* peuvent être préexistants ou bien liés à la grossesse (1,14).

La HTA est la plus fréquente des complications gravidiques avec une incidence de 6-8%. Les facteurs de risques de la pré-eclampsie sont la primiparité, l'âge maternel (< 20 ans ou > 35 ans), l'existence de maladies préexistantes (hypertension, obésité, diabète, maladie rhésus, maladies auto-immunes, troubles de la coagulation), la grossesse multiple et enfin une prédisposition (génétique, familiale)

Vu les risques maternels (hémorragie cérébrale, HELLP syndrome, décollement du placenta, recours à la césarienne, insuffisance rénale, éclampsie) et fœtaux (retard de croissance, prématurité, mortalité périnatale), il est essentiel d'évaluer les facteurs de

Tableau 2. Vaccination et grossesse

Tétanos:	anatoxine inactivée → OK
Grippe:	recommandé → OK
Hépatite A et B :	OK
Rubéole (Rudivax®, Priorix®) :	vivant atténué → délai 3 mois
Polio (Imovax ®) :	inactivé → OK
Coqueluche (Boostrix ®) :	recommandé entre 24-32 semaines
Rougeole :	vivant atténué → délai 3 mois
Oreillons :	vivant atténué → délai 3 mois
Rage :	inactivé OK + GammaGlobulines
Choléra:	inactivé mais effets secondaires

risques, d'offrir un dépistage et une prise en charge préventive et thérapeutique (14).

L'effet du stress pour la femme enceinte et son fœtus est bien connu depuis quelques années (1) : La réponse neuroendocrinienne au stress s'effectue par le biais du CRH qui va stimuler la sécrétion de cortisol et de catécholamines, responsables des manifestations cliniques. Durant la grossesse, le CRH est également sécrété par le placenta. Ce polypeptide traverse la barrière placentaire et quand il est en excès, il va induire un hypercorticisme fœtal. Ces perturbations endocriniennes touchant l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien fœtal semblent jouer un rôle important dans la mise en route de l'accouchement et dans la croissance du fœtus (15). Durant le premier trimestre, chez le rat, le stress induirait une incidence accrue de fausse couche, attribuée à l'effet antagoniste du cortisol maternel sur la progestéronémie. Cette complication serait diminuée par un apport exogène de progestatifs (16). Durant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse, un stress aigu mais surtout chronique peut entraîner une incidence accrue d'accouchement prématuré, de décollement placentaire, de retard de croissance intra-utérin et même un risque majoré de mortalité in utero. Les conséquences d'un stress prénatal peuvent survenir aussi à long terme en interférant

avec la programmation cérébrale fœtale (17). Cet effet dépend de l'âge gestationnel où survient l'épisode stressant mais aussi du sexe de l'enfant. C'est ainsi que des troubles du comportement allant de simples problèmes d'attention et de coordination jusqu'à la survenue de pathologies comme la dépression chez les filles et la schizophrénie chez les garçons ont été mis en évidence dans des cohortes d'enfants suivis à long terme après un stress prénatal qualifié d'important. Cette différence sexe-dépendante serait attribuée à une interférence hormonale par le cortisol mais aussi la testostérone dans la régulation du développement cérébral fœtal.

CONCLUSIONS

La prise en charge de la femme enceinte malade par le médecin généraliste implique non seulement une bonne connaissance des particularités de la physiologie et des risques qui peuvent en découler. Une attention particulière doit être apportée à la recherche des facteurs de risques afin que des mesures préventives puissent être mises en place. L'approche diagnostique et thérapeutique doit tenir compte des effets secondaires et de la balance des risques-bénéfices tant pour la femme enceinte que pour son fœtus.

RÉFÉRENCES

1. Hubinont C. *Le Baby Défi ou les grossesses difficiles du 21^{ème} siècle*. Ed Anthémis, collection Vie et Société, Bruxelles 2009.
2. Europeristat 2008, www.europeristat.com.
3. Nijland M J, Ford S P, Nathanielsz P W. « Prenatal origins of adult disease », *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008 ; 20(2):132-8.
4. Stade BC, Bailey C, Dzenoletas D, Sgro M, Dowswell T, Bennett D. Psychological and/or educational interventions for reducing alcohol consumption in pregnant women and women planning pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2.
5. Sereni C, Sereni D. *On ne soigne pas les hommes comme les femmes*, Ed Odile Jacob Paris, 2002.
6. Kraemer GW *et al*. Moderate level fetal alcohol exposure and serotonin transporter gene promoter polymorphism affect neonatal temperament and limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in monkeys. *Biol psychiatry* 2008; 63, 317.
7. Fonds des Affections Respiratoires : www.fares.be.
8. Perriot J. Maternal and paternal smoking : risk excess to tobacco smoking in pregnant women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34 Spec No 1:3S95-100.
9. Miller EA, Manning SE, Rasmussen SA, Reefhuis J, Honein MA. National Birth Defects Prevention Study. Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997-2003. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23(1):9-17.
10. Coleman T. *et al*. Nicotine Replacement Therapy in pregnancy. *BMJ* 2004; 965-6.
11. Karila L, Casaz O, Danel T, Reynaud M. Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006,35 :62-70.
12. De Keuleneer F, Hubinont C, Coppée, H. *Nutrition gourmande autour de la naissance*. Ed F. Blouard 2013.
13. Pamisi S, Pinto LM, Marc I, Benedetti A, Scharzman K, Kimoff RJ. Maternal sleep disordered breathing and adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet gynecol* 2014; 210:52E1- 14

14. Wenger NK. Recognized Pregnancy Associated cardiovascular Risks Factors. *Am J Cardiol* 2014; 113: 406-9.
15. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-Demet A, Dunkel-Schetter C, Sandman CA. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth and fetal growth: a prospective investigation. *A J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1063-60.
16. Arck PC. Stress and pregnancy loss: role of immune mediators, hormones and neurotransmitters. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46(2):117-23.
17. Entringer S, Kumsta R, Nelson EL, Hellhammer DH, Wadhwa PD, Wust S. Influence of prenatal psychological stress on cytokinine production in adult women. *Dev Psychobiol* 2008; 50:579-87.

SUMMARY

The health of pregnant women and their foetuses should be aimed by both obstetricians and general practitioners. Knowing the physiological changes and materno-fetal risks leads to improved complication prevention. Diagnostic tests should be considered after balancing risks and benefits. Finally, therapeutic management should take account of the pregnancy-specific changes in drug pharmacokinetics and the teratogenicity potential for the foetus.

KEY WORDS

Pregnacy, infection, toxicity, vaccine, nutrition, pathology.

Correspondance :
Pr CORINNE HUBINONT J.A.C , MD, PhD

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint Luc
Service d'Obstétrique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : corinne.hubinont@uclouvain.be

COVERAM[®]

COVERSYL[®] PLUS

COVERSYL[®]

Preterax[®]



QUELLE CONTRACEPTION EN 2014 ?

P. Jadoul

Entre les pilules œstro-progestatives, le patch, l'anneau vaginal, l'implant, les différents stérilets, ... le choix du bon contraceptif peut sembler compliqué. Ce choix doit se baser sur la connaissance de l'efficacité contraceptive et des contre-indications de ces différentes méthodes. Il est aussi primordial d'anticiper les craintes de la patiente et d'éventuels effets secondaires afin d'améliorer l'acceptation et l'observance de la contraception. Le but de cet article est de vous guider dans l'accompagnement de votre patiente dans son choix d'un contraceptif.

INTRODUCTION

Prescrire une contraception en 2014 peut paraître de plus en plus compliqué. Trois mois ne passent pas sans qu'un 'nouveau' contraceptif soit mis sur le marché. Après tous les noms imaginables féminins (Mirelle®, Yasmin®, Annais®, Nora®, Eleonor®, Helen®, Louise®, Lavinia®, ...), les firmes pharmaceutiques semblent se tourner maintenant vers des pilules à consonance masculine (Bradley®), qui viennent se rajouter aux anciennes pilules et à d'autres plus récentes dont les noms imprononçables font que même les gynécologues ne s'en souviennent pas. D'autres pilules disparaissent après de nombreuses ou moins nombreuses années sur le marché. Arrivent également en 2014 de 'nouveaux' stérilets (Jaydess®, Levosert®) qui également doivent trouver leur place sur le marché de la contraception.

Comment choisir un contraceptif pour nos patientes qui consultent pleines d'idées véhiculées par les médias et sur les réseaux sociaux, parfois vraies, mais souvent fausses, sur les risques et effets secondaires des contraceptifs?

Le but de cet article est de vous guider dans le choix et la prescription de la meilleure contraception pour chacune de vos patientes.

SUR QUOI BASER LE CHOIX D'UN CONTRACEPTIF ?

Le choix d'un contraceptif repose sur la connaissance de son efficacité, de ses contre-indications, de ses éventuels effets secondaires et des désirs de la patiente.

En cas d'usage correct, les contraceptifs ont quasi tous la même efficacité (Tableau 1) (1). Il est important de noter qu'aucun contraceptif n'a une efficacité de 100%, même à usage correct. L'efficacité réelle de certains contraceptifs peut être fortement diminuée par rapport à l'efficacité théorique, surtout pour tous les contraceptifs dont la prise est dépendante de la patiente. En effet 75% des femmes oublient au moins 1 pilule par mois (2). Ainsi, le stérilet et l'implant sous-cutané sont à considérer comme nettement plus efficaces au niveau contraception, que les pilules, patchs et anneaux. Il est également primordial de connaître les interactions médicamenteuses qui peuvent diminuer l'efficacité de ces contraceptifs (Tableau 2) (3).

En ce qui concerne les contre-indications, celles des contraceptifs hormonaux sont principalement liées à leurs risques cardio-vasculaires, à leur effet stimulant des tumeurs hormono-dépendantes et leurs interactions au niveau hépatique. Les contre-indications des stérilets sont plutôt liées à des troubles anatomiques de la cavité utérine et aux faibles risques infectieux ou traumatiques liés à leur placement. Des recommandations bien faites de diverses associations (OMS, ACOG) (4,5) sont facilement accessibles et permettent de vous guider dans votre choix.

De multiples effets secondaires sont attribués aux différents contraceptifs. Celui qu'il est utile d'aborder avec les patientes lors de la prescription d'une contraception est le risque de saignements irréguliers, raison principale d'abandon d'un contraceptif. Les autres effets secondaires (céphalées, tension mammaire, trouble de la libido, rétention hydrique, ...) sont nettement moins fréquents.

Tableau 1. Pourcentage de femmes concernées par une grossesse non intentionnelle dans la première année d'utilisation de la contraception – selon l'emploi typique ou l'utilisation parfaite de la contraception, et pourcentage de celles qui poursuivent la contraception à la fin de la première année, Etats-Unis d'Amérique

Méthode	% de femmes concernées par une grossesse non intentionnelle durant la première année d'utilisation		% de femmes poursuivant leur méthode contraceptive après un an d'utilisation
	Emploi typique	Utilisation parfaite	
Aucune méthode	85	85	
Spermicides	29	18	42
Retrait	27	4	43
Abstinence périodique (méthode naturelle)	25		51
- Jours fixes		5	
- Deux jours		4	
- Méthode de l'ovulation		3	
Eponge			
- Femmes uni/multipares	32	20	46
- Femmes nullipares	16	9	57
Diaphragme	16	6	57
Préservatif			
- Féminin	21	5	49
- Masculin	15	2	53
Pilule combinée et pilule progestative pure	8	0.3	68
Patch contraceptif combiné (Evra)	8	0.3	68
Anneau contraceptif combiné intravaginal (Nuvaring)	8	0.3	68
AMPR (Depo-Provera)	3	0.3	56
DIU			
- T au cuivre	0.8	0.6	78
- DIU-LNG (Mirena)	0.2	0.2	80
Implant à l'étonogestrel (Implanon)	0.05	0.05	84
Stérilisation féminine	0.5	0.5	100
Stérilisation masculine	0.15	0.10	100

Source : Trussell 2007 (1)

Tableau 2. Interactions médicamenteuses des contraceptifs hormonaux

Médicaments pouvant entraîner l'échec de la contraception	Médicaments pouvant accentuer l'action des contraceptifs oraux	Médicaments dont la clairance peut être atténuée par les contraceptifs oraux
Carbamazépine	Acétaminophène	Amitriptyline
Griséofulvine	Erythromycine	Caféine
Oxcarbazépine	Fluoxétine	Cyclosporine
Phénobarbital	Fluconazole	Diazépam
Phénytoïne	Fluvoxamine	Imipramine
Primidone	Jus de pamplemousse	Phénytoïne
Rifampicine	Néfazodone	Sélégiline
Ritonavir	Vitamine C	Théophylline
Millepertuis		
Topiramate		

Source : Black 2004 (3)

Il est également nécessaire de rassurer les patientes quant aux faux risques des contraceptifs afin de les conforter dans le choix qu'elles feront. La pilule ne fait pas grossir, elle ne rend pas stérile et les risques néoplasiques sont minimes (6).

Après prise en compte des contre-indications et anticipation d'éventuels effets secondaires et craintes, le choix du contraceptif doit se baser sur les desiderata de la patiente. Un prix abordable, une prise facile et l'impression d'avoir choisi le bon contraceptif augmenteront l'observance de la patiente et l'efficacité du contraceptif choisi.

LA PILULE EST-ELLE DANGEREUSE ?

Un groupe de travail et des experts belges se sont récemment penchés sur les risques liés aux contraceptifs hormonaux (6).

Les études montrent que la prise d'œstro-progestatifs est associée à une augmentation légère du risque de cancer du sein, très peu significative (7). Etant donné que le risque relatif est extrêmement faible dans la population générale, il n'y a pas de raison d'éviter de prescrire des œstro-progestatifs. Pour les femmes porteuses d'une mutation génétique BRCA 1 et 2, les niveaux de preuves des études sont faibles. La plupart des recommandations déconseillent une prise prolongée de contraceptifs hormonaux (6).

Les risques réels des contraceptifs œstro-progestatifs sont les risques cardio-vasculaires veineux et artériels (7). Ces risques ont été longuement étalés dans divers media et il est donc indispensable de les connaître et d'en discuter avec nos patientes. Quelle est l'importance de ces risques cardiovasculaires ?

Les plus grandes études à ce sujet ont été réalisées au Danemark par l'équipe de Lidegaard (8-10). Sur plus de 8 000 000 années-personnes, l'incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) est de 8,18/10000 années-personnes chez les utilisatrices de pilule versus 3,64/10 000 chez les non-utilisatrices de pilules. On constate dans ces études un risque réduit de TVP avec les pilules plus faiblement dosées en œstrogènes, mais ces différences ne sont pas toujours significatives. Ces études montrent également l'influence importante de l'âge sur le risque de TVP et confirment également un risque différent en fonction du type de progestatif. Les pilules contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone et du norgestimate s'accompagnent d'un moindre risque que les pilules contenant un progestatif de troisième génération (désogestrel, gestodène) ou la drospirénone et l'acétate de cyprotérone.

Ces constatations sont confirmées dans la méta-analyse de Manzoli (7) et par une étude de la FDA en 2011 (11). Cette étude de la FDA (11) ainsi que celle de Lidegaard en 2012 (10) montrent bien que le risque des contraceptifs œstro-progestatifs non-oraux (patch transdermique et anneau vaginal) sont superposables à ceux des œstro-progestatifs oraux de troisième génération.

Cette différence de risque en fonction du progestatif associé à l'éthinyl-oestradiol est à prendre en considération. Cependant, en chiffres absolus les différences semblent moins importantes. On peut résumer le risque de TVP de façon suivante :

- ▶ Sans contraception œstro-progestative : 3 / 10 000
- ▶ Sous œstro -progestatif contenant du lévonorgestrel/norgestimate : 5-7 / 10 000
- ▶ Sous œstro progestatif contenant du désogestrel/gestodène/drospirénone : 9-12 / 10 000

Il reste donc bien plus important de repérer une contre-indication liée à un facteur de risque de TVP (antécédents personnels, familiaux, trouble de la coagulation) ou de tenir compte des facteurs de risque associés (âge, obésité, tabagisme, immobilisation, ...) que de s'acharner à vouloir donner une pilule contenant du lévonorgestrel à toutes les patientes sans facteur de risque. Par ailleurs, il faut également savoir que la grossesse entraîne une augmentation du risque de TVP de 6 à 10 fois et les 6 semaines du post-partum jusqu'à 22 fois.

La contraception à base de progestatif seul (mini-pilule contenant du désogestrel ou lévonorgestrel, implant sous-cutané, stérilet) n'augmente pas le risque de TVP et peut donc être envisagée chez toute patiente à risque ou voulant éviter toute majoration de son risque de base (6, 8-10).

Pour le risque artériel des œstro-progestatifs nous pouvons également nous baser sur les études de Lidegaard (12). L'étude de la cohorte danoise montre un accroissement du risque d'infarctus du myocarde de 1,4 à 2,3 chez les utilisatrices selon le type d'œstro -progestatif, avec élévation du risque significativement en fonction de la dose d'éthinyl-oestradiol, mais cette fois sans différence selon le type de progestatif. Des élévations similaires sont décrites pour les risques d'accidents vasculaires cérébraux thrombotiques. A nouveau, l'augmentation en chiffres absolus est peu impressionnante (tableau 3). Par contre, il est important de tenir compte d'autres facteurs de risques artériels tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, le diabète, l'obésité et les migraines.

Tableau 3.: Risques cardio-vasculaires des contraceptifs hormonaux

TYPE OF HORMONAL CONTRACEPTION	NO OF PERSON-YR	THROMBOTIC STROKE			MYOCARDIAL INFARCTION		
		No. of events	Incidence rate No. of events/100.000 Person-yr	Adjusted relative risk (95% CI)	No. of events	Incidence rate No. of events/100.000 Person-yr	Adjusted relative risk (95% CI)
None	9.336.662	2260	24.2	1.00	1228	13.2	1.00
Ethinylestradiol 50 µg							
Norethindrone	43.234	9	20.8	1.27 (0.66-2.45)	11	25.4	2.74 (1.51-4.97)
Levonorgestrel	54.474	32	58.7	2.26 (1.59-3.20)	36	66.1	4.31 (3.09-6.00)
Ethinylestradiol 30 to 40 µg							
Norethindrone	126.984	28	22.1	2.17 (1.49-315)	14	11.0	2.28 (1.34-3.87)
Levonorgestrel	460.559	144	31.3	1.65 (1.39-1.95)	91	19.8	2.02 (1063-2.50)
Norgestimate	453.536	78	17.2	1.52 (1.21-1.91)	28	6.2	1.33 (0.91-1.94)
Desogestrel	313.560	99	31.6	2.20 (1.79-2.69)	43	13.7	2.09 (1.54-2.84)
Gestodene	1.318.962	285	21.6	1.80 (1.58-2.04)	133	10.1	1.94 (1.62-2.33)
Drospirenone	286.770	52	18.1	1.64 (1.24-2.18)	18	6.3	1.65 (1.03-2.63)
Cyproterone acetate	187.145	29	15.5	1.40 (0.97-2.03)	12	6.4	1.47 (0.83-2.61)
Ethinylestradiol 20 µg							
Desogestrel	695.603	105	15.1	1.53 (1.26-1.87)	40	5.8	1.55 (1.13-2.13)
Gestodene	564.268	88	15.6	1.70 (1.37-2.12)	21	3.7	1.20 (0.77-1.85)
Drospirenone	23.056	2	8.7	0.88 (0.22-3.53)	0	0	0 (0.00-12.99)
Progestin only							
Norethindrone	85.874	28	32.6	1.35 (0.93-1.96)	9	10.5	0.81 (0.42-1.56)
Levonorgestrel	8.556	1	11.7	0.44 (0.06-3.12)	0	0	0 (0.00-35.01)
Desogestrel	29.185	9	30.8	1.37 (0.71-2.63)	4	13.7	1.46 (0.55-3.90)
Levonorgestrel IUD	184.875	45	24.3	0.73 (0.54-0.98)	31	16.8	1.02 (0.71-1.46)
Implant	24.954	3	12.0	0.88 (0.28-2.72)	3	12.0	2.14 (0.69-6.65)
Other							
Patch	4.748	2	42.1	2.13 (0.79-12.60)	0	0	0 (0.00-63.10)
Vaginal ring	38.246	12	31.4	2.49 (1.41-4.41)	3	7.8	2.08 (0.67-6.48)

Source : Lidegaard 2012 (12)

Pour les progestatifs seuls (minipilule, implant au stérilet au lévonorgestrel) la littérature ne montre pas de risque artériel accru.

Nous pouvons donc conclure que la contraception œstro-progestative n'est pas dangereuse pour une population en bonne santé. Par contre, pour des patientes avec des facteurs de risques cardio-vasculaires associés, il faut être beaucoup plus prudent.

QUELLE PILULE CHOISIR ?

Avons-nous, en dehors de la petite différence au niveau du risque thrombo-embolique, des arguments

pour préférer une pilule œstro-progestative à une autre ? Comment choisir parmi la multitude de pilules disponibles ?

Aucune étude n'a pu démontrer un gain au niveau de l'efficacité contraceptive (6). Les pilules contenant plus de 20 µg d'éthinyl-oestradiol ne sont pas plus efficaces que celle contenant 20 µg. Le choix pourrait alors se baser sur un meilleur contrôle du cycle menstruel, de la dysménorrhée, de l'acné, des ménorragies, du syndrome prémenstruel, du poids ou de la mastodynie.

Malheureusement, la littérature manque de preuves pour tirer des conclusions solides sur la plupart de ces questions. De multiples études comparent unique-

ment deux types de pilules œstro-progestatives et manquent souvent de force statistique. Il existe peu d'étude en aveugle, les taux d'abandon sont élevés et beaucoup d'études sont sponsorisées par les firmes pharmaceutiques.

Vous trouverez donc bien dans la littérature (6) des études qui montrent qu'il y a moins d'abandon de pilule avec du désogestrel que du lévonorgestrel ou du gestodène, moins de saignements intermenstruels avec du gestodène que du lévonorgestrel, plus de tension mammaire avec de la drospirénone que du désogestrel, plus de tension mammaire avec une pilule quadriphasique que monophasique, moins d'acné avec de la drospirénone par rapport à de l'acétate de nomegestrol, ... mais le niveau de preuve est à considérer comme très faible.

Aucune étude n'a par ailleurs pu démontrer une efficacité supérieure d'une pilule pour le traitement de la dysménorrhée. En ce qui concerne l'acné, toutes les pilules œstro-progestatives l'améliorent (6) et la supériorité de l'acétate de cyprotérone n'a été démontrée que par rapport au lévonorgestrel.

Pour les œstro-progestatifs à base d'oestradiol plutôt que d'éthinyl-oestradiol, nous n'avons pas non plus de confirmation épidémiologique d'un bénéfice d'un point de vue métabolique et plus particulièrement sur la coagulation, pour confirmer les études biologiques favorables (13, 14).

La littérature ne permet pas non plus de distinguer des différences entre la pilule monophasique ou bi- ou triphasique.

Vu l'absence de bénéfice clair d'une pilule œstro-progestative par rapport à une autre, le choix devrait principalement se baser sur les facteurs qui vont augmenter l'observance thérapeutique et donc l'efficacité du contraceptif. Si votre patiente a peur des TVP, ne lui prescrivez pas une pilule dites de troisième ou quatrième génération. Beaucoup de patientes préféreront une prise quotidienne même si certains comprimés sont des placebo plutôt qu'un arrêt d'une semaine après 21 jours afin d'éviter un oubli de reprise. Pour d'autres, le budget sera important.

Même si la littérature ne nous fournit pas de preuves satisfaisantes, les experts (6) recommandent d'augmenter la dose d'éthinyl-oestradiol en cas de saignement irrégulier. Si une pilule n'est pas bien supportée (acné, sautes d'humeur, prise de poids), on peut se baser sur les propriétés théoriques des progestatifs afin de choisir une pilule qui pourrait être plus appropriée (tableau 4) (6). En cas d'effet secondaire attribué aux oestrogènes (nausées, tensions mammaires), la dose peut être diminuée ou un progestatif plus androgénique peut être choisi.

Tableau 4. Propriétés des progestatifs

Progestatif	Anti-estrogène	Estrogène	Androgène	Anti-androgène	Glucocorticoïde	Anti-minéralocorticoïde
Chlormadinone acétate	+	-	-	+	+	-
Cyprotérone acétate	+	-	-	++	+	-
Diénogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirénone	+	-	-	+	-	+
Etonogestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodène	+	-	+	-	+	+
Lévonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Médroxyprogestérone acétate	+	-	+/-	-	+	-
Nomégestrol acétate	+	-	-	+/-	-	-
Noréthistérone	+	+	+	-	-	-
Norgestimate	+	-	+	-	-	-
Progestérone	+	-	-	+/-	+	+

Source : usage adéquat de la contraception hormonale. Réunion de consensus – 16 mai 2013 (6)

FAUT-IL PRÉFÉRER LE PATCH OU L'ANNEAU VAGINAL ?

Trois études randomisées contrôlées comparant le patch à la pilule ont montré sous patch, une augmentation du taux d'abandon, de mastodynie, de dysménorrhée et de vomissements. L'efficacité est comparable et les taux de complications thromboemboliques superposables à ceux des pilules contenant un progestatif de troisième ou quatrième génération (6).

Pour l'anneau, 6 études randomisées contrôlées montrent une augmentation de fréquence de vaginite et de leucorrhée, une moindre sécheresse vaginale et un meilleur contrôle du cycle sous anneau vaginal par rapport à la pilule œstro-progestative (6). À nouveau, les taux de complications thromboemboliques sont superposables à ceux sous pilules contenant un progestatif de troisième ou quatrième génération.

Les patientes qui optent pour ces contraceptifs sont souvent intéressées par l'aspect moins contraignant de ces contraceptifs. Le prix plus élevé peut être un facteur limitant pour d'autres.

POURQUOI PAS UN IMPLANT CHEZ TOUTES LES FEMMES ?

L'implant progestatif devrait sans doute être le premier choix contraceptif chez toutes les femmes. En effet, son efficacité contraceptive est maximale et les risques cardiovasculaires sont considérés comme nuls. Il ne contient pas le faible risque infectieux du stérilet.

Son profil de saignement moins favorable explique son succès limité. Cependant, il faut remarquer qu'aucune étude n'a comparé cet implant aux pilules œstro-progestatives. Les études comparatives ont été faites avec le Norplant, un implant à base de lévonorgestrel. Ainsi, même si le profil de saignement de l'Implanon semble plus favorable que celui du Norplant, 30% des patientes sous Implanon demandaient le retrait avant 2 ans (15). Environ 20 % des patientes seront en aménorrhée. Les patientes ont en moyenne 2,5 épisodes de saignement ou de spotting par période de 90 jours. Dans les 3 mois qui suivent le placement, des saignements prolongés sont décrits dans 66% (16).

Il faut également tenir compte des interactions médicamenteuses comparables à celles décrites avec les œstro-progestatifs dans le choix de ce contraceptif.

QU'ELLE EST LA PLACE DU STÉRILET ?

Vu ses très faibles taux d'échec, le stérilet est à considérer, tout comme l'implant, comme premier choix contraceptif, et ceci même chez la patiente nullipare. La crainte d'une infection, fortement inspirée par les risques liés aux anciens stérilets, a largement été battue en brèche depuis, y compris chez les femmes à haut risques de maladies sexuellement transmissibles (17). On retrouve une légère augmentation d'infection pelvienne au cours des trois semaines qui suivent l'insertion. La recherche de maladies sexuellement transmissibles est recommandée chez les patientes considérées à risque avant le placement d'un stérilet. Aussi, si plusieurs études datant des années 60-80 ont suggéré que le stérilet était à l'origine d'une augmentation d'incidence des grossesses extra-utérines, ce constat a été largement invalidé depuis, comme l'a démontré une étude de cohorte avec 0,0-0,5/1000 femmes sous stérilet au cuivre ou lévonorgestrel contre 3,25-5,25/1000 dans la population générale (18). Ce constat a été confirmé par une méta-analyse (19), qui montrait cependant qu'en cas de grossesse, la présence d'un stérilet au cuivre multipliait par 10,6 le risque d'une implantation extra-utérine.

Même chez les nullipares, on remarque un taux de satisfaction élevé (93%) avec les stérilets au lévonorgestrel (20). L'éventuelle douleur à l'insertion est vécue comme un inconvénient mineur.

L'insertion est réalisable sans difficulté dans 80% des cas et l'utilisation d'un dilateur et/ou de misoprostol rarement nécessaire (7% chez la nullipare, 4% chez la multipare) (21).

Sa fiabilité contraceptive, sa bonne acceptation et l'absence de risques importants liés au stérilet en font donc un premier choix contraceptif.

QUEL STÉRILET CHOISIR ?

Nous avons actuellement le choix entre les stérilets au cuivre, les stérilets libérant 20µg de lévonorgestrel par jour (Mirena® et Levosert®) et le stérilet libérant 5µg de lévonorgestrel par jour (Jaydess®). Ces deux derniers viennent d'apparaître sur le marché belge en 2014.

Les stérilets au cuivre présentent un risque infectieux légèrement augmenté par rapport aux stérilets contenant du lévonorgestrel (22) et peuvent s'accompagner de méno-métrorragies. Ils n'ont pas d'effets systémiques. L'efficacité du stérilet au cuivre est liée à sa surface cuivrée. L'efficacité est maximale pour une surface cuivrée supérieure à 350 mm² (23). Il n'y a pas de différence d'efficacité prouvée entre les stérilets au cuivre avec une surface cuivrée supérieure à

350 mm² et les stérilets contenant du lévonorgestrel. Le stérilet au cuivre peut être laissé en place pendant au moins 5 ans. Lorsqu'il est placé après l'âge de 40 ans, on considère qu'il peut être gardé jusqu'à la ménopause.

Le stérilet contenant du lévonorgestrel a comme avantage de ne pas entraîner de ménorragies. Dans 98% des cas le profil de saignement est modifié avec des taux d'aménorrhée complète de l'ordre de 50% (24). Des saignements prolongés sont décrits dans 15-20% et constituent la raison principale de l'abandon de ce contraceptif. Il peut également avoir des effets systémiques tels que l'acné, une prise de poids, une tension mammaire, une diminution de libido, des céphalées, une perte de cheveux, ... mais ceux-ci sont rares.

Le Levosert® se distingue du Mirena® par son dispositif d'insertion et par son prix légèrement diminué (de l'ordre de 20%).

Le nouveau stérilet libérant 5 µg de lévonorgestrel (Jaydess®) est légèrement plus petit que son grand frère (28 mm de largeur horizontale, 30 mm de longueur et 3,8 mm de largeur d'insertion contre 32 mm de largeur horizontale, 32 mm de longueur et 4,4 mm de largeur d'insertion pour le Mirena®). Cette différence de taille est présentée comme atout principal de ce nouveau stérilet entraînant moins de douleurs lors de l'insertion (25). Le placement du 'petit' stérilet a été considéré comme facile dans 94% des cas versus 86% pour le Mirena®. Les patientes ont rapporté l'absence de douleur ou des douleurs légères dans 72% pour le petit modèle et dans 57% pour le 'grand' modèle. Son deuxième atout serait son contenu moindre en lévonorgestrel entraînant moins d'effets secondaires. Cependant, sa tolérance semble superposable au Mirena® (26). La littérature est pauvre en données concernant le profil de saignement de ce stérilet. Une étude compare des stérilets libérant 20, 16 et 12 µg de lévonorgestrel par jour (25). Dans cette étude, le nombre total de jours de saignements et de spotting diminue avec l'augmentation du taux de lévonorgestrel libéré. Le stérilet libérant 5 µg de lévonorgestrel (Jaydess®) n'est pas repris dans cette étude. Il ne s'accompagnerait d'aménorrhée que dans 11% des cas et d'oligoménorrhée dans 22% (27). Durant les trois premiers mois, les taux de saignements prolongés ou fréquents seraient de 59 et 30% et à la fin des trois ans de 2,8 et 4,3% (27). Le taux d'abandon pour effets secondaires est de 22%. Son profil de saignement pourrait donc être moins favorable que celui du Mirena®. Un autre inconvénient de Jaydess® est sa durée de vie limitée à 3 ans (par rapport à 5 ans pour le Mirena®) malgré un prix comparable.

Plus d'études comparatives sont nécessaires avant de conclure à des bénéfices ou inconvénients potentiels de Jaydess® par rapport au Mirena®.

QUELLE CONTRACEPTION D'URGENCE ?

Trois contraceptifs du lendemain sont disponibles sur le marché belge : le lévonorgestrel 1,5 mg, l'acétate d'ulipristal et le stérilet.

Le lévonorgestrel doit être pris dans les 3 jours après le rapport sexuel non protégé, l'acétate d'ulipristal et le stérilet peuvent être prescrits dans les cinq jours.

Une analyse Cochrane a trouvé deux RCT comparant le lévonorgestrel et l'acétate d'ulipristal (6). Ces deux études étaient des études de non-infériorité de l'ulipristal et n'ont montré aucune différence significative entre l'ulipristal et le lévonorgestrel pour les délais de moins de 72h. Dans sa méta-analyse, Glasier conclut par contre à une différence statistiquement significative en faveur de l'ulipristal administré dans les 72h (28). Administré dans les 24 h, l'acétate d'ulipristal s'est accompagné d'un taux de grossesse de 0,9% versus 2,5% pour le lévonorgestrel.

Malgré cela, trois guides pratiques (Domus Medica 2012, ACOG 2010 Emergency et SOGC 2012) recommandent le lévonorgestrel. Son moindre prix (environ 9 euros), sa vente libre et l'absence de contre-indications le rendent plus accessible. Le prix élevé (21 ou 30 euros selon l'âge), la nécessité d'une prescription et les interactions médicamenteuses rendent l'utilisation de l'ulipristal plus compliquée.

Le stérilet du lendemain doit être considéré comme la contraception d'urgence la plus efficace d'autant plus qu'il confère une contraception à long terme. Les taux de grossesse dans l'année suivant une prise de contraception du lendemain sont nettement moindres après placement d'un stérilet qu'après la prise de lévonorgestrel (6 versus 12%) (29).

CONCLUSIONS

De multiples contraceptifs sont actuellement disponibles sur le marché belge. L'efficacité contraceptive de l'implant et des stérilets est en pratique nettement meilleure que celle des contraceptifs oraux, transdermiques ou vaginaux dont l'efficacité est diminuée par des problèmes d'observance. Malgré cela, les contraceptions œstro-progestatives restent les contraceptifs les plus prescrits. Ceci est probablement lié aux bénéfices qui leur sont attribués en ce qui concerne le contrôle des saignements et d'autres symptômes tels que l'acné.

Il faut cependant regretter un manque d'études valables comparant les différents contraceptifs. Ainsi, par exemple, aucune étude ne compare l'implant aux contraceptifs œstro-progestatifs. Seul un indice de Pearl correct et l'absence d'effets secondaires majeurs semblent nécessaires pour la mise sur le marché d'un nouveau contraceptif. Rares sont les comparaisons et les démonstrations d'un avantage par rapport aux contraceptifs existants. Ce manque de preuve scientifique est également frappant dans la comparaison des différents contraceptifs œstro-progestatifs, si ce n'est ce qui concerne leur risque cardio-vasculaire.

Le choix d'un contraceptif doit dès lors principalement se baser sur le choix de l'utilisatrice, bien entendu après conseils avisés. Il est important d'exclure une contre-indication ou un risque d'échec et de connaître les réels risques et avantages liés aux différents contraceptifs. Il faut surtout entendre la demande et les craintes de la patiente, tenir compte de ses antécédents contraceptifs et anticiper les potentiels effets secondaires. Il est également nécessaire d'expliquer les précautions à prendre en cas d'oubli et la contraception du lendemain. Ceci permettra de choisir une contraception bien acceptée par la patiente et donc prise correctement et efficace.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ Le choix d'un contraceptif nécessite une longue discussion avec la patiente concernant ses antécédents, ses attentes et ses craintes.
- ▶ L'acceptation par la patiente est l'élément primordial dans le choix d'un contraceptif.
- ▶ Les implants et stérilets doivent être considérés comme les contraceptifs les plus efficaces.

RÉFÉRENCES

1. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Kowal D. *Contraceptive technology: nineteenth revised edition*. New York NY: Ardent Media, 2007.
2. Lete I, Doval JL, Perez-Campo E, Lertxundi R, Corea M, de la Viuda E, et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception* 2008;77:276-82.
3. Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D, Brown T, et al. Directives cliniques de la Société de gynécologie obstétrique canadienne. Consensus canadien sur la contraception : deuxième partie. *JOGC* 2004;143:255-295.
4. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use: A WHO Family Planning Cornerstone. 4th Edition. Geneva: World Health Organization 2010.
5. ACOG practice bulletin. No73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006;107:1453-72.
6. Réunion de consensus - 16 mai 2013. Usage adéquat de la contraception hormonale. <https://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>
7. Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism : a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012; 35:191-205.
8. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger CC. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.
9. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d4623.
10. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
11. US Food and Drug Administration. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drugsafety/UCM277384.pdf>.
12. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlunde CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012.366:2257-66.
13. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF,
14. Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing
15. nomegestrol acetate and 17β-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:444-57.

16. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, Rantala ML, Rautiainen H, Sommer WF.
17. Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:458-67.
18. Afandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998;58:99S-107S.
19. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Impanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception* 1999;60:1-8.
20. Black K, Lotke P, Buhling KJ, Zite NB; Intrauterine contraception for nulliparous women: Translating Research into Action (INTRA) group. A review of barriers and myths preventing the more widespread use of intrauterine contraception in nulliparous women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(5):340-50.
21. Sivin I. IUDs and ectopic pregnancy. *Contraception*. 1995;52:321-2.
22. Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies. *Contraception*. 1995;52:23-34.
23. Römer T, Linsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): data from an international survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009;14:391-8.
24. Teal SB, Sheeder J. IUD use in adolescent mothers: retention, failure and reasons for discontinuation. *Contraception* 2012;85:270-4.
25. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56-72.
26. O'Brien PA, Kulier R, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, d'Arcangues C. Copper-containing, framed intrauterine devices for contraception: a systematic review of randomized controlled trials. *Contraception* 2008;77:318-27.
27. Balaszti E, Wimmer-Puchinger B, Löschke K. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study. *Contraception* 2003;67:87-91.
28. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97:616-22.
29. Jaydess [Summary of product characteristics]. Bayer Pharma AG; Berlin, Germany; December 2012.
30. Nelson A, Apter D, Hauck B, Schmelter T, Rybowski S, Rosen K, Gemzell-Danielsson K. Two low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122:1205-13.
31. Glasier A. Emergency contraception: clinical outcomes. *Contraception* 2013;87:309-13.
32. Turok DK, Jacobson JC, Dermish AI, Simonsen SE, Gurtcheff S, McFadden M, Murphy PA. Emergency contraception with a copper IUD or oral levonorgestrel: an observational study of 1-year pregnancy rates. *Contraception* 2014;89:222-8.

SUMMARY

Among the wide variety of contraceptive methods, including hormonal pills, patches, vaginal rings, intrauterine devices and subcutaneous implants, making the right choice may not always be easy. This choice must be based on a correct knowledge of the efficacy and contraindications of the different methods. It is also essential to anticipate the patient's fears and the potential side effects in order to improve her observance of the chosen method.

This article is aimed at guiding you when helping your patient to make a proper contraceptive choice.

KEY WORDS

Hormonal contraception, intra-uterine devices, emergency contraception.

Correspondance :
Dr PASCALE JADOUL
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de gynécologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 E-mail : pascale.jadoul@uclouvain.be



YAZ[®]

Yasminelle[®]

Yasmin

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES OU IST

J. Squifflet

Cet article reprend les principales infections sexuellement transmissibles (IST). Les signes locorégionaux : urétrite, leucorrhée, ulcérations muqueuses, salpingites doivent faire évoquer ce diagnostic. Chaque infection requiert un traitement spécifique. Il est important de dépister le ou les partenaires et d'assurer le suivi des patientes non seulement pour s'assurer de leur compliance mais aussi pour les informer.

INTRODUCTION

Les principales infections sexuellement transmissibles sont le *Human Papilloma Virus* génital, le *Chlamydia Trachomatis*, le Gonocoque (*Nisseria Gonorrhoea*), le virus de l'hépatite A, B et C, le virus HIV et la syphilis. La mise en évidence d'une de ces infections chez un ou une patient(e) nécessite une information sur la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement de ces infections. Le but de cette présentation est de rappeler les points clés de la prise en charge de ces infections. Une attitude particulière doit également être adressée sur le suivi de ces patientes et la prise en charge psychologique. Il est nécessaire de préciser que si la transmission d'une *Nisseria Gonorrhoea*, de la syphilis et du *Chlamydia Trachomatis* est exclusivement liée à des contacts sexuels, d'autres infections sexuellement transmissibles comme le virus HPV, de l'hépatite et du HIV ont des voies de contamination alternatives. Si le risque de contamination du virus de l'hépatite et du HIV par voie sanguine est connu, l'HPV génital a certainement une transmission autre que par rapports sexuels. En effet, dans les études de vaccination avec les deux vaccins que sont le Gardasil® et le Cervarix®, la présence d'anticorps sériques circulants contre les HPV oncogènes chez la tranche d'âge des enfants entre 9 et 14 ans s'élevait entre 4 et 6% (1,2). Ceci confirme une voie de transmission certes peu fréquente mais qui existe et pour laquelle aucune explication probante n'est disponible à l'heure actuelle.

URÉTRITE ET CERVICITE

L'urétrite et la cervicite sont définies par un écoulement purulent ou des leucorrhées à point de départ soit cervical, soit urétral. Cet écoulement peut être associé à une symptomatologie urinaire de pollakiurie et de dysurie. Un prurit vaginal peut également être rapporté. Le *Nisseria Gonorrhoea* et le *Chlamydia Trachomatis* sont le plus souvent associés à ces infections. Les facteurs de risque sont le jeune âge (entre 15 et 25 ans), un changement de partenaire dans l'année qui précède et un ou une partenaire ayant présenté la même infection. L'incidence démographique et ethnique de ces infections peut varier.

Pour diagnostiquer le *Nisseria Gonorrhoea*, un prélèvement microbiologique doit être réalisé et celui-ci permettra de confirmer l'infection. Pour le *Chlamydia Trachomatis*, un prélèvement par amplification génique offre une spécificité meilleure qu'un prélèvement sérologique. Le prélèvement peut être réalisé soit au niveau cervico-vaginal, soit sur les premières urines du matin. À noter également une très bonne sensibilité des auto-prélèvements vaginaux chez la femme (3).

Comme traitement du gonocoque, le Ceftriaxone 1g intramusculaire 1x et, en cas d'allergie, les quinolones type Ciprofloxacine 500 mg 1x ou Levofloxacine 500 mg 1x ou Moxifloxacine 400 mg 1x peuvent être proposés mais avec une attention toute particulière aux souches d'origine asiatique présentant une résistance croissante aux quinolones. Pour le *Chlamydia Trachomatis*, le traitement par Azithromycine 1g oral 1 dose ou Doxycycline 100 mg 2x/jour pendant 7 jours peuvent être proposés. Un dépistage du ou des partenaires doit être proposé ou un traitement empirique. Le ou la patient(e) doit se voir proposer un contrôle dans la semaine pour s'assurer de la guérison et de la compliance au traitement.

ULCÈRES GÉNITAUX

Un ulcère génital peut être d'origine infectieuse, non-infectieuse, traumatique ou néoplasique.

- Parmi les origines infectieuses virales, il peut s'agir d'un virus type *Herpes Simplex* et plus rarement d'une primo-infection au cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr virus ou d'une primo-infection au HIV.
- Parmi les origines infectieuses bactériennes, la syphilis est certainement la plus fréquente, le chancre mou ou chancrelle (*Haemophilus Ducreyi*), la gangrène de Fournier, la tuberculose et la donovanose. Une origine infectieuse de type mycotique à *Candida* est également possible même si peu fréquemment compliquée d'ulcérations.
- Parmi les origines non-infectieuses, une maladie de Behçet peut être évoquée ainsi que de rares réactions médicamenteuses.
- Les origines néoplasiques sont rares avant 40 ans. Il s'agit principalement de lésions de type carcinome épidermoïde sur foyer de dysplasie vaginale et/ou vulvaire et plus souvent associées à une infection par HPV chez la patiente jeune.

Chez les homosexuels, une sérologie positive HIV augmente l'incidence de néoplasie du canal anal, également HPV-dépendant, dans près de 90% des cas.

Le chancre mou, encore appelé chancrelle ou chancre de *Ducreyi*, est une maladie due au bacille de *Ducreyi* (*Haemophilus Ducreyi*), caractérisée par une ulcération associée à des adénopathies inguinales parfois suppurées. Cette infection est plus fréquente dans les pays tropicaux et subtropicaux. Si le chancre est relativement douloureux chez l'homme, il est pauvre en symptomatologie chez la femme, ce qui rend son diagnostic plus difficile. La lésion, qui peut être intensément prurigineuse et engendrer des auto-inoculations multiples par grattage, peut provoquer une ulcération étendue et très inflammatoire. À la différence du chancre causé par la syphilis, le fond du chancre n'est pas induré.

Le diagnostic peut se faire par un examen microscopique d'un frottis du chancre ou d'une biopsie ganglionnaire.

Même si elle peut être spontanément résolutive, une infection ne protège pas contre une infection ultérieure. Néanmoins, vu les douleurs et les complications (surinfection et gangrène), un traitement antibiotique est recommandé sous forme d'Azithromycine 1g *per os* en dose unique ou Ceftriaxone 250 mg par voie intramusculaire en dose unique.

SYPHILIS

Le tréponème pâle (*Treponema Pallidum*) est la source de cette infection qui se transmet par des rapports sexuels, vaginaux, anaux ou bucco-génitaux.

Trois stades d'infection sont décrits :

- Le stade primaire ou stade d'inoculation : il s'agit d'une induration le plus souvent unique, à fond induré, plutôt cartonnée à la palpation et indolore. Cette ulcération peut être accompagnée d'adénopathies locorégionales inflammatoires également indolores. Ce stade apparaît dans le mois suivant l'inoculation.
- Le stade secondaire : il s'agit de la diffusion générale du tréponème dans le corps par voie sanguine. Des lésions cutanées (roséole), des zones d'alopecie et une hépato-splénomégalie peuvent être rapportées. Ce stade intervient dans 2 à 3 ans suivants l'inoculation.
- Le stade tertiaire : ce stade est peu fréquent mais peut apparaître 10 ans après le développement d'un chancre chez 10% des patientes non traitées. Il s'agit d'une atteinte du système nerveux central et du système cardio-vasculaire principalement.

Méthode diagnostique : examen microscopique ou sérologie syphilitique (VDRL, bien que peu spécifique, mais associé au dosage du TPHA)

Traitement : Benzathine, Pénicilline G à la dose de 2.4 millions d'unité en intramusculaire. Si allergie, Doxycycline 200 mg pendant 14 jours.

HERPES GÉNITAL

Il s'agit d'une infection par le virus Herpes Simplex de type I ou de type II. L'HSV2 est le virus le plus fréquent et le plus souvent associé aux récurrences.

La primo-infection est en général silencieuse mais peut être extrêmement douloureuse et survient dans le mois suivant l'inoculation. Elle se présente sous la forme d'éruptions vésiculeuses en voie d'ulcération. Celles-ci sont en général multiples et bilatérales, associées à des adénopathies locorégionales. Une symptomatologie urinaire de type dysurie, voire rétention urinaire, peut également être observée et nécessiter une hospitalisation courte pour traitement antalgique. Une altération de l'état général (syndrome grippal) associée à des signes méningés peut également être observée. L'infection guérit spontanément dans les 15 jours chez une personne immunocompétente.

Le diagnostic se fait par recherche d'amplification génique PCR. La sérologie a peu de place dans le diagnostic si ce n'est de permettre un diagnostic d'exclusion.

Le traitement est en général symptomatique. Un traitement antiviral peut être instauré chez les personnes immunodéprimées à risque de complications. Ce traitement antiviral ne permet pas d'éviter les récurrences, sauf s'il est donné de manière prolongée et préventive.

Traitement de l'infection : Acyclovir 400 mg 3x/jour pendant 7 jours, Famciclovir 250 mg 3x/jour pendant 7 jours et Valacyclovir 500 mg à 1 g 2x/jour pendant 7 jours.

ORIGINES NÉOPLASIQUES

Un pourcent des cancers pelviens chez la femme est d'origine vulvaire et vaginale. La plupart de ces lésions sont des carcinomes épidermoïdes. Cinquante pourcents de ces lésions sont associés à un HPV. Ces lésions infiltrantes se développent donc sur un terrain de dysplasie vaginale et vulvaire, lentement évolutive ou sur un terrain de lichen scléreux atrophique, qu'il soit symptomatique ou non. L'ulcération est en général pauci-symptomatique au stade précoce.

SALPINGITE OU PELVIC INFLAMMATORY DISEASE (PID)

Il s'agit de l'infection ascendante de l'utérus et/ou des annexes. En Belgique, il n'existe pas de données concernant la prévalence de la salpingite. De plus, on estime que seuls 15 à 20% des salpingites vont nécessiter une hospitalisation avec intervention chirurgicale. La prévalence de la salpingite asymptomatique est donc inconnue. La salpingite se présente sous la forme de douleurs pelviennes, associées ou non à de la température. La symptomatologie digestive est peu fréquente. L'examen clinique de référence est l'examen vaginal avec une mobilisation utérine douloureuse. En cas de pathologie avancée, la palpation d'une masse annexielle, voire dans le Douglas (abcès) peut également être mise en évidence.

L'étiologie bactérienne est multiple. Même si ces infections bactériennes ne sont pas toutes sexuellement transmissibles, la recherche du *Chlamydia Trachomatis* et du *Nisseria Gonorrhoea* doit être systématique, surtout chez les patientes jeunes entre 15 et 25 ans. En effet, un traitement antibiotique ciblé permettra de diminuer le risque de complications en termes de fertilité, de grossesses extra-utérines et de douleurs pelviennes. Ce risque de complications est

évidemment majoré en cas de salpingite présente à un stade avancé (abcès tubo-ovarien).

TRICHOMONAS VAGINALIS

Le Trichomonas est un parasite sous forme d'un protozoaire flagellé. Au frottis à frais, il présente l'aspect d'une volumineuse cellule avec un flagelle. L'infection peut être totalement asymptomatique, surtout chez l'homme, et associée à des leucorrhées et de la dyspareunie, voire de la dysurie, chez la patiente.

Le diagnostic peut être réalisé par un frottis à frais mais peut également être décrit lors de la réalisation du frottis cervico-vaginal de dépistage après fixation.

Son traitement est en général la prise de 5-imidazole par voie locale ou orale.

VERRUES GÉNITALES

Le *Human Papilloma Virus* génital est responsable de l'infection de plus de la moitié des femmes sexuellement actives. Si le pic d'incidence de l'infection par HPV chez la femme est entre 15 et 25 ans et peut atteindre près de 30%, il est de l'ordre de 10% après 40 ans. La prévalence d'infection par un HPV à haut risque est plus élevée que pour un HPV à bas risque (66 versus 27%).

Les condylomes sont liés à la présence d'un HPV non oncogène de types 6 et 11 (90% des cas). Le risque de dégénérescence de ces lésions est quasi nul. On estime que les condylomes ano-génitaux sont présents dans 1% de la population sexuellement active, principalement entre 15 et 25 ans mais 10 à 15% de la population sont des porteurs sains.

Diagnostic : examen clinique ou biopsie; peu d'utilité du frottis

Traitement : Aldara®, Imiquimod 3 applications/semaine avec une durée maximale de 16 semaines, lavage minutieux avant et après traitement, chirurgie (électrocoagulation, vaporisation au laser). Toutes les techniques exposent à un risque de récurrence de près de 30% et nécessitent donc un suivi rapproché des patientes.

CONCLUSION

Le dépistage ou la recherche d'une infection sexuellement transmissible doit être évoqué devant des signes locorégionaux d'urétrite ou de leucorrhées, devant la présence d'ulcérations muqueuses, devant une suspicion de salpingite ou devant la présence de verrues génitales.

La mise en évidence d'une infection sexuellement transmissible doit engendrer la recherche d'autres infections présentes. Elle doit nécessiter un dépistage de ces infections sexuellement transmissibles chez le ou les partenaires.

Le suivi de ces patientes est nécessaire pour assurer une compliance au traitement et compléter l'information et le soutien des patients.

RECOMMANDATIONS EN TERMES DE DÉPISTAGE

Le centre du cancer recommande un dépistage annuel du *Chlamydia* et *Gonocoque* chez les femmes sexuellement actives qui ont moins de 25 ans. Le dépistage d'autres IST chez des patientes asymptomatiques n'est pas recommandé. Le dépistage du cancer du col doit être commencé au plus tard à 25 ans, tous les trois ans. Les moyens de prévention les plus efficaces restent l'utilisation de préservatifs masculins lors de chaque rapport sexuel et la vaccination HPV, HAV et HBV

Pathogènes recherchés	Examens demandés
HIV	Sérologie SIDA
Chlamydia Trachomatis	PCR sur prélèvement local (col, urines) ; sérologie peu utile
Hépatite B	Selon situation : antigène ou anticorps anti-HBs ; recherche d'IgM en cas de suspicion d'hépatite aiguë
Tréponème pâle, syphilis	TPHA, DRL associés à un examen au microscope à fond noir; sérologie gonocoque sur prélèvement local
HPV	Frottis cervico-vaginal avec recherche d'ADN viral par PCR
Herpès HSV2	Culture sur prélèvement local; sérologie peu utile.
Trichomonas	Prélèvement local
Néoplasies	Biopsie orientée; frottis peu utile.

RÉFÉRENCES

1. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamram U, Garland SM, Castellsagué X, *et al.* ; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV-16/18 A-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 89-99.
2. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against Human Papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
3. Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, *et al.* Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* : results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm Dis* 2005 ; 32(12) : 725-8.
4. Summary of the 2012 CDC sexually transmitted diseases (STD) treatment guidelines - New Hampshire infectious disease prevention, investigation and care services section. <http://www.dhhs.nh.gov/dphs/bchs/std/documents/stdtreatmentguidelines.pdf>

SUMMARY

This article addresses the main sexually transmitted infections (STI). Local clinical signs, such as urethritis, vaginal discharge, genital ulcers, or salpingitis, should bring this diagnosis to mind. Each infection requires specific treatment. It is also important to screen sexual partner(s) and to follow the patients not only to check treatment compliance but also to inform them.

KEY WORDS

Sexually transmitted disease, prevention, screening, treatment.

Correspondance :
Pr JEAN-LUC SQUIFFLET

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Gynécologie, andrologie
et fertilisation in vitro
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : jean-luc.squifflet@uclouvain.be

HÉPATITE B ET C : ÉTAT DE LA QUESTION EN 2014

Y. Horsmans

Les virus de l'hépatite B et C s'attaquent au foie et peuvent provoquer une maladie d'intensité variable pouvant aller jusqu'à la cirrhose ou le cancer du foie. Ces virus se transmettent par le contact avec le sang des personnes infectées ou des liquides biologiques (hépatite B). Si l'hépatite B peut être prévenue de façon efficace par la vaccination, il n'existe actuellement pas de vaccin pour l'hépatite C. La découverte d'antigène Hbs dans le sang implique la réalisation d'un bilan complet de stadification de l'hépatite B. Des traitements antiviraux spécifiques sont disponibles pour les hépatites B et C.

HÉPATITE B

Principaux points

- L'hépatite B est une infection virale qui s'attaque au foie. Elle peut être à l'origine d'une maladie aiguë ou chronique.
- Le virus se transmet par contact avec le sang ou d'autres fluides corporels provenant d'une personne infectée.
- Il est possible de prévenir l'hépatite B avec un vaccin sûr et efficace.
- La présence de l'antigène Hbs dans le sang doit conduire à une stadification de l'état d'infection et de la maladie.
- Les traitements anti-viraux sont l'interféron pégylé et des antiviraux directs ; en particulier, l'entécavir et le ténofovir.

L'hépatite B est une infection du foie potentiellement mortelle causée par un virus à ADN. Elle constitue un problème de santé majeur à l'échelle mondiale pouvant entraîner une maladie chronique du foie et une infection chronique et expose les sujets atteints à

un risque important de décès par cirrhose ou cancer du foie.

Au niveau mondial, plus de 240 millions de personnes sont actuellement infectées par le virus de l'hépatite B et près de 600 000 personnes meurent chaque année des conséquences aiguës ou chroniques de l'hépatite B.

Un vaccin contre cette maladie est disponible depuis 1982. Il est efficace à 95% pour prévenir l'infection et ses conséquences chroniques. Il s'agit du premier vaccin mis au point contre l'un des principaux cancers humains.

Les possibilités thérapeutiques sont l'interféron pégylé et différents anti-viraux

Répartition géographique

La prévalence de l'hépatite B est la plus élevée en Afrique subsaharienne et en Asie orientale. La plupart des habitants de ces régions sont infectés par le virus de l'hépatite B au cours de leur enfance, et 5 à 10% de la population adulte est infectée de manière chronique.

On rencontre également des taux élevés d'infection chronique en Amazonie et dans les parties méridionales d'Europe centrale et orientale. Au Moyen-Orient et sur le sous-continent indien, on estime que les porteurs chroniques représentent 2 à 5% de la population générale. En Europe occidentale et en Amérique du Nord, il est de moins d'un pour cent.

Transmission

Dans les zones de forte endémicité, le virus de l'hépatite B se transmet généralement à la naissance, de la mère à l'enfant, ou dans la petite enfance, d'une personne à l'autre.

La transmission périnatale ou dans la petite enfance peut également être en cause dans un tiers des cas d'infection chronique dans les zones de faible endémicité, même si dans ces situations, la transmission

sexuelle et l'utilisation d'aiguilles contaminées, notamment chez les toxicomanes par injection, sont les principales voies de contamination.

Le dépistage doit donc, en priorité, porter sur ces groupes de personnes.

Symptômes

La plupart des individus ne présentent aucun symptôme ni pendant la phase d'infection aiguë ni pendant la phase chronique. Néanmoins, certains patients peuvent présenter au stade aigu de la maladie des symptômes qui durent plusieurs semaines, parmi lesquels un ictère, une coloration foncée des urines, une extrême fatigue, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales.

Au stade chronique, le symptôme dominant est l'asthénie.

Quelles sont les personnes les plus exposées au risque d'hépatite chronique?

La probabilité qu'une infection par le virus de l'hépatite B devienne chronique dépend de l'âge auquel est contractée cette infection. Ce sont les enfants de moins de 6 ans infectés par le virus de l'hépatite B qui ont la plus forte probabilité de devenir porteurs chroniques:

- 80 à 90% des nourrissons infectés au cours de la première année de vie seront atteints d'une infection chronique;
- 30 à 50% des enfants infectés entre un et quatre ans seront atteints d'une infection chronique.

Chez les adultes:

- < 5% des adultes immunocompétents infectés par le virus de l'hépatite B développeront une infection chronique;
- 15 à 25% des adultes ayant contracté une infection chronique pendant l'enfance meurent d'un cancer ou d'une cirrhose du foie liés à ce virus.

Diagnostic

Il n'est pas possible de distinguer l'hépatite B des hépatites provoquées par d'autres agents viraux sur le plan clinique, aussi est-il indispensable de confirmer le diagnostic par des tests biologiques. Plusieurs tests sont disponibles pour diagnostiquer et surveiller les personnes atteintes d'une hépatite B. Ils peuvent aussi servir à différencier les infections aiguës des infections chroniques.

Le diagnostic biologique de l'infection par le virus de l'hépatite B repose sur la détection des antigènes de surface (AgHBs) de l'hépatite B. Un test positif pour les antigènes de surface de l'hépatite B (HBs) indique que le sujet présente une infection active (aiguë ou chronique).

- L'infection aiguë par le VHB est mise en évidence par la présence de l'antigène HBs et de l'immunoglobuline M (IgM) dirigée contre l'antigène de la nucléocapside (anticorps anti-HBc). Pendant la phase initiale de l'infection, les patients sont également positifs pour l'AgHBe (pas constant).
- L'infection chronique se caractérise par la persistance de l'AgHBs (pendant plus de 6 mois) (avec ou sans présence concomitante de l'AgHBe). La persistance de l'AgHBs est le principal marqueur du risque de développer une affection chronique du foie et, ultérieurement, un carcinome hépatocellulaire.
- La présence de l'AgHBe signe une forte contagiosité du sang et des liquides corporels du sujet infecté.
- L'absence de l'AgHBe couplée à la présence des anticorps contre l'AgHBe doit conduire à la détermination de la charge virale. Une charge virale supérieure à 2.000 UI/ml est évocatrice d'une infection par un virus pré-core.

D'un point de vue clinique, on va essentiellement distinguer trois situations : l'immunotolérance, l'inflammation et fibrose et le porteur sain. Ces situations évoluent dans le temps comme le montre la figure 1 et elle détermine la nécessité ou non de débuter un traitement.

Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique contre l'hépatite B aiguë. L'apparition rare d'une insuffisance hépatique doit entraîner le recours à une transplantation hépatique

Identification des patients à traiter ou à ne pas traiter infectés chroniquement par le virus HBV :

Chez les patients AgHBs+, le bilan initial doit comporter:

- la recherche de l'AgHBe et des Ac anti-HBe;
- la mesure de la charge virale du VHB (ADN-VHB) avec une technique de PCR en temps réel avec des seuils de détectabilité à 10-15 UI/mL;

- un bilan hépatique comportant ALAT, ASAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale, albumine, taux de prothrombine (ou INR) et AFP;
- une échographie abdominale;
- une recherche de co-infection par le VHC, le VIH et le VHD et la recherche de comorbidités;
- une biopsie hépatique en cas d'augmentation des transaminases et/ou l'usage d'une technique non-invasive.

L'indication du traitement reposera sur l'analyse répétée de la charge virale, des transaminases et sur l'activité et la fibrose histologique. Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose ne sont pas entièrement validées dans l'hépatite chronique B. Cependant, elles pourraient avoir une place notamment pour confirmer le portage inactif, l'état d'immunotolérance ou la cirrhose.

Les patients qui ne doivent pas être traités sont:

Les porteurs inactifs caractérisés par: un AgHBe négatif, des ALAT normales et une charge virale indétectable ou < 2000 UI/mL sur plusieurs dosages, une échographie hépatique normale et, éventuellement, une évaluation non invasive confirmant l'absence de fibrose;

les immunotolérants caractérisés par: un AgHBe+, des ALAT normales sur plusieurs dosages et une charge virale très élevée, le plus souvent $> 10^7$ UI/mL, une échographie hépatique normale et, éventuellement, une évaluation non invasive confirmant l'absence de fibrose;

les patients avec une hépatite minime caractérisés par: une élévation des ALAT $< 2N$ et/ou une charge virale > 2000 UI/mL et des lésions histologiques minimales avec un score d'activité $< A2$ et de fibrose $< F2$ selon le score Métavir.

Dans tous les cas, les patients doivent être suivis régulièrement pendant toute leur vie. Ce suivi se fera 4 fois par an la première année et 2 fois par an les années suivantes.

Les patients qui présentent une charge virale > 2000 UI/mL et/ou une élévation des ALAT et des lésions histologiques modérées ou sévères avec un score d'activité $\geq A2$ ou de fibrose $\geq F2$ doivent être traités.

En cas de cirrhose, un traitement à base d'analogues devrait être proposé même si les ALAT sont normales ou la charge virale est faible (< 2000 UI/mL) ou indétectable.

En cas de cirrhose décompensée, le patient doit être adressé rapidement dans un service d'hépatologie adossé à un centre de transplantation hépatique. Le traitement doit être débuté rapidement et le bilan pré-TH devra être entrepris dès que possible.

Quels traitements et quelle surveillance ?

Les traitements qui bénéficient d'un remboursement en Belgique sont:

le peginterféron α -2a (Pegasys®), la lamivudine (Zefix®), l'adefovir (Hepsera®), l'entécavir (Baraclude®) et le ténofovir (Viread®).

L'efficacité du peginterféron semble être meilleure chez les patients AgHBe+ avec des ALAT $> 3N$ et une charge virale inférieure à 2×10^6 UI/mL. La durée de traitement est de 48 semaines avec un taux de séroconversion variable selon la situation clinique. Dans le cas le plus favorable, le taux de séroconversion est de 30% à 1 an.

L'entécavir et le ténofovir sont les 2 analogues les plus efficaces avec une barrière génétique de résistance très élevée. Ils doivent être préférés aux autres analogues.

L'objectif du traitement est le contrôle de la réplication virale qui sera accompagnée le plus souvent par une normalisation des ALAT et une amélioration histologique. Chez les patients AgHBe+, l'objectif thérapeutique sera également une séroconversion HBe. Dans ce cas, les ALAT doivent être évaluées régulièrement. La charge virale doit être mesurée tous les 6 mois pour vérifier la réponse primaire. Chez les patients AgHBe+, la sérologie HBe devra être réalisée à la 24^e et la 48^e semaine de traitement. Le peginterféron doit être évité chez les patients cirrhotiques.

Avec les analogues, le traitement se fera le plus souvent à vie. La charge virale et les ALAT devront être contrôlées toutes les 12 semaines jusqu'à négativation de l'ADN du VHB puis toutes les 24 semaines. Chez les patients AgHBe+, les AgHBe devront être recherchés tous les 6 à 12 mois.

En cas de séroconversion, l'arrêt du traitement par analogue pourra être envisagé 6 à 12 mois plus tard. Il faudra également évaluer la tolérance du traitement avec, notamment, évaluation régulière de la fonction rénale et du phosphore.

Un tel traitement a pour but de bloquer la progression vers la cirrhose et d'empêcher la survenue d'une décompensation hépatique mais malheureusement, à ce jour, n'a pas apporté la preuve d'une efficacité vis-à-vis de l'incidence de l'hépatocarcinome.

Le cancer du foie est une complication fréquente de l'infection chronique et est associé à un pronostic réservé. La chirurgie, des techniques radiologiques interventionnelles et la chimiothérapie peuvent prolonger la vie encore quelques années dans certains cas. Seule la transplantation hépatique est susceptible de guérir le cancer et la maladie hépatique sous-jacente.

Prévention

Le vaccin est le pilier de la prévention contre l'hépatite B. L'OMS recommande de vacciner tous les nourrissons contre cette maladie dès que possible après la naissance, de préférence dans les 24 heures.

La série complète de doses vaccinales induit l'apparition d'une concentration protectrice d'anticorps chez 95% des nourrissons, des enfants et des jeunes adultes. La protection dure au moins 20 ans et éventuellement la vie entière.

Dans les pays d'endémicité faible à moyenne, il convient de vacciner tous les enfants et les adolescents de moins de 18 ans qui ne l'ont pas encore été. Dans ces pays, on vaccinera également les personnes appartenant à des groupes à haut risque, et notamment:

- les personnes qui ont besoin fréquemment de sang ou de produits sanguins, les patients dialysés et les receveurs de transplantations d'organes;

- les détenus;
- les consommateurs de drogues injectables;
- les partenaires sexuels et les personnes partageant le foyer de personnes infectées de façon chronique par le virus de l'hépatite B;
- les personnes ayant de multiples partenaires sexuels, ainsi que les personnels de santé et les personnes risquant d'être exposées à du sang et à des produits sanguins de par leur travail; et
- les voyageurs qui n'ont pas été complètement vaccinés devraient se voir proposer le vaccin avant de se rendre dans une zone d'endémie.

Le vaccin présente une innocuité et une efficacité attestées remarquables. Depuis 1982, plus de un milliard de doses de vaccin anti-hépatite B ont été administrées dans le monde. Dans bon nombre de pays où 8 à 15% des enfants devenaient des porteurs chroniques, la vaccination a permis de ramener le taux d'infection chronique à moins de 1% parmi les enfants vaccinés.

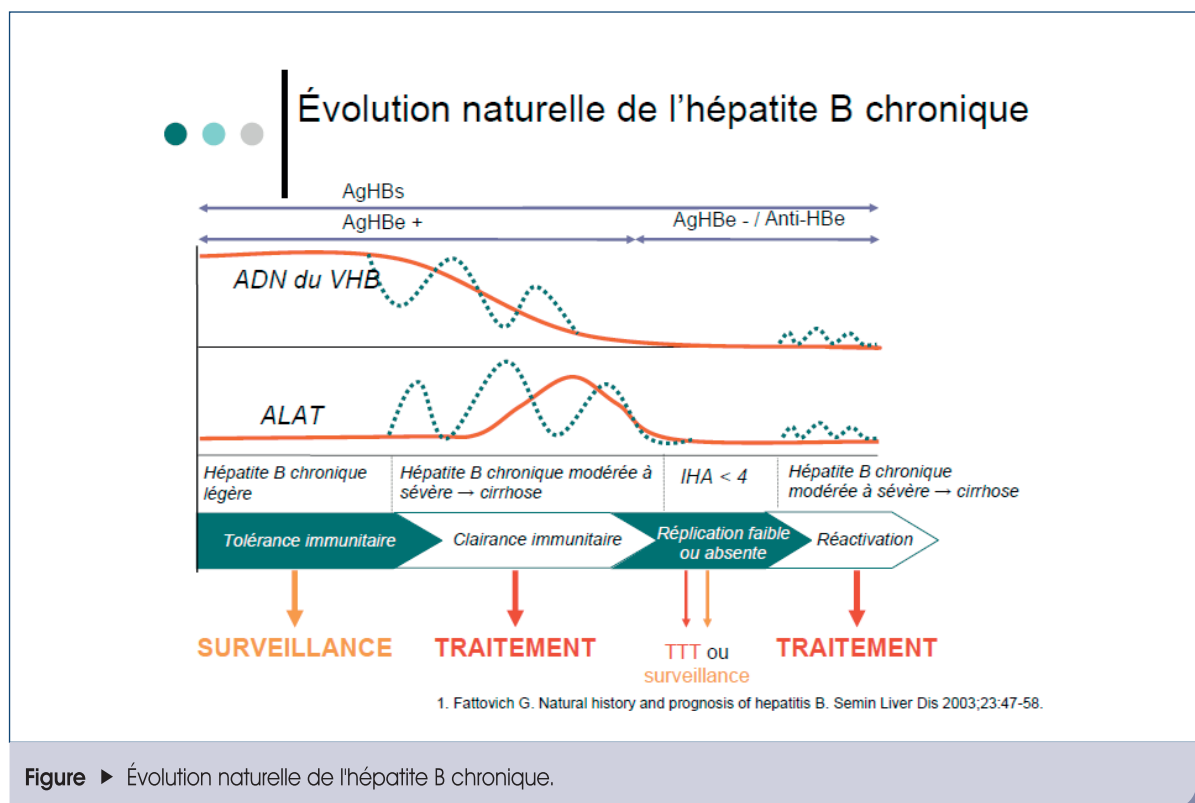


Figure ► Évolution naturelle de l'hépatite B chronique.

HÉPATITE C

Principaux faits

- L'hépatite C est une maladie du foie causée par le virus de cette maladie.
- La gravité de l'hépatite C est variable: elle peut aller d'une maladie bénigne durant quelques semaines à une maladie grave sur la vie entière, pouvant évoluer vers la cirrhose ou le cancer du foie.
- Le virus de l'hépatite C se transmet par contact avec le sang d'une personne infectée.
- Environ 150 millions de personnes sont infectées chroniquement par le virus de l'hépatite C et plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C.
- L'hépatite C peut être guérie avec des antiviraux.
- Les traitements récents ont une capacité d'éradication du virus supérieure à 90%.
- Il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'hépatite C.

L'hépatite C est une maladie contagieuse du foie, qui résulte d'une infection par un virus à ARN. Elle se manifeste avec une gravité variable, qui peut aller d'une forme bénigne qui dure quelques semaines à une maladie chronique et potentiellement mortelle.

Le virus de l'hépatite C se transmet généralement lorsque le sang d'une personne infectée pénètre dans l'organisme d'une personne sensible. C'est l'un des virus infectant le plus fréquemment le foie.

Chaque année, 3 à 4 millions de personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C. Environ 150 millions d'individus sont porteurs chroniques et encourent le risque que leur atteinte hépatique évolue vers la cirrhose et/ou le cancer du foie.

Répartition géographique

On rencontre l'hépatite C partout dans le monde. Les pays subissant un taux élevé d'infection chronique sont l'Égypte (15%), le Pakistan (4,8%) et la Chine (3,2%). On pense que le mode de transmission responsable dans ces pays est l'utilisation de matériel d'injection contaminé.

Transmission

La transmission du virus de l'hépatite C s'effectue le plus souvent par exposition à du sang infectieux dans les situations suivantes:

- réception d'une transfusion sanguine, de produits sanguins ou d'un greffon contaminés;
- injections réalisées avec des seringues contaminées ou blessures par piqûre d'aiguille en milieu de soins;
- utilisation de drogues injectables;
- naissance chez une mère infectée par l'hépatite C.

L'hépatite C peut se transmettre lors de rapports sexuels avec une personne infectée ou encore lors du partage d'objets personnels contaminés par du sang infectieux, ce dernier mode de transmission étant moins courant.

L'hépatite C n'est pas propagée par le lait maternel, les aliments ou l'eau ou encore par un simple contact tel qu'une étreinte, un baiser ou le partage de nourriture ou de boissons avec une personne infectée.

Symptômes

La période d'incubation pour l'hépatite C va de 2 semaines à 6 mois. Après l'infection initiale, 80% environ des individus sont asymptomatiques. Chez ceux présentant une symptomatologie aiguë, on peut relever de la fièvre, de la fatigue, une baisse d'appétit, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une coloration sombre des urines, une coloration grisâtre des fèces, des douleurs articulaires et/ou un ictère (jaunissement de la peau et du blanc des yeux).

Environ 75-85% des personnes nouvellement infectées contractent une maladie chronique et chez les porteurs chroniques, 60-70% souffriront d'une maladie hépatique chronique; 5-20%, auront une cirrhose et 1-5% mourront d'une cirrhose ou d'un cancer du foie. Pour 25% des cas de cancer du foie, la cause sous-jacente du cancer est l'hépatite C.

Diagnostic

Il est fréquent que l'infection aiguë ne soit pas diagnostiquée car la majorité des personnes infectées ne présentent pas de symptôme. Les méthodes courantes de détection des anticorps ne peuvent différencier infections chroniques et infections aiguës. La présence d'anticorps contre le virus de l'hépatite C indique qu'une personne est ou a été infectée. On a

recours au test RIBA (recombinant immunoblot assay) et à la détection de l'ARN viral pour confirmer le diagnostic.

On pose le diagnostic d'infection chronique lorsque les anticorps anti-VHC sont présents dans le sang pendant plus de six mois concomitamment à la présence du virus dans le sang (HCV-ARN positif). En cas d'infection chronique, on utilisera souvent des tests spécialisés pour évaluer si les patients sont atteints d'une maladie hépatique comme la cirrhose ou le cancer du foie : fibroscan, tests biologiques non-invasifs de mesure de l'élasticité du foie, échographie, scanner ou résonance magnétique nucléaire et éventuellement biopsie hépatique. De plus, on déterminera le génotype viral.

Dépistage

Un diagnostic précoce permet d'éviter certains des problèmes de santé résultant de l'infection et de prévenir la transmission aux membres de la famille et autres contacts proches. Certains pays recommandent le dépistage des personnes pouvant présenter un risque d'infection. Il s'agit des:

- sujets ayant reçu du sang, des produits sanguins ou des organes avant que le dépistage de l'hépatite C n'ait été instauré ou quand il n'était pas encore généralisé;
- consommateurs de drogues par injection, actuels ou anciens (même ceux qui se sont injectés une fois une drogue il y a de nombreuses années);
- personnes sous hémodialyse à long terme;
- personnels de santé;
- personnes vivant avec le VIH;
- sujets présentant des tests hépatiques anormaux ou une maladie du foie;
- nourrissons nés de mères infectées.
- personnes nées entre 1945 et 1965

Traitement

L'hépatite C ne nécessite pas toujours un traitement. Il existe 7 génotypes de l'hépatite C susceptibles de répondre différemment au traitement. Un dépistage précis est donc nécessaire avant de commencer à traiter afin de déterminer l'approche la plus appropriée pour le malade.

Le traitement combiné par l'interféron pégylé et la ribavirine est le pilier de la prise en charge de l'hépatite C. Ce traitement « conventionnel » permettait

d'obtenir un taux moyen de guérison de 40 % chez les malades infectés par une souche de génotype 1 et de 70 % chez les malades infectés par une souche de génotypes 2 et 3.

Les facteurs qui influencent la réponse au traitement sont, outre le génotype viral, la charge virale initiale, le degré de fibrose, l'existence d'une insulino-résistance et la présence d'un polymorphisme pour l'interleukine 28B (IL28B). Ce polymorphisme génétique IL28B qui code pour l'interféron-1-3, a été associé à la guérison spontanée ou thérapeutique de l'hépatite C. Ainsi, chez les malades de génotype 1, la présence de l'allèle C de ce polymorphisme à l'état homozygote est associée à un taux de guérison de 70 %. Dans cette situation favorable, le traitement conventionnel pourrait être suffisant, sans avoir recours à une antiprotéase.

La cinétique de décroissance de la charge virale au cours du traitement permet également de prédire la réponse au traitement et pourrait conduire à moduler la durée de celui-ci. La disparition de l'ARN viral dès la 4^e semaine du traitement définit la réponse virologique rapide. Lorsque la disparition est plus lente, une prolongation de la durée du traitement est nécessaire, quel que soit le génotype viral. Cette modulation n'est pas possible dans tous les pays, et notamment en Belgique. Les résultats du traitement sont également dépendants de la qualité de l'observance qui peut être optimisée par un accompagnement personnalisé. Lorsque le taux d'hémoglobine diminue au-dessous de 10 g/L, les doses de ribavirine doivent être réduites ce qui permet d'améliorer la tolérance. Ainsi, une adaptation de la dose et de la durée du traitement en fonction du génotype viral, du degré de fibrose et du délai nécessaire pour obtenir une virémie indétectable pourrait augmenter les scores de guérison de l'hépatite chronique virale C obtenus avec le traitement conventionnel.

En conséquence, si l'hépatite C est généralement considérée comme une maladie que l'on peut guérir, ce n'est pas une réalité pour de nombreux malades. Cette dernière description était correcte en 2012.

Les progrès scientifiques récents ont débouché sur la mise au point de nouveaux antiviraux contre l'hépatite C, qui sont beaucoup plus efficaces et mieux tolérés que les thérapies existantes.

Deux nouveaux agents thérapeutiques, le télaprevir et le boceprévir, ont été récemment remboursés en Belgique permettant d'obtenir une amélioration majeure de l'efficacité des traitements chez le patient infecté par le virus VHC de génotype 1 et ce, en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Ces médicaments seront déjà remplacés par d'autres anti-viraux dont l'association permet d'obtenir l'éra-

dication du virus VHC chez plus de 90% des patients infectés et cela quel que soit le génotype considéré ou le stade de fibrose. De plus, de telles associations permettent d'éliminer l'interféron de l'arsenal thérapeutique dans le cadre du traitement du VHC.

Certains de ces nouveaux anti-viraux devraient être disponibles en Belgique à la fin de cette année 2014 et un grand nombre en 2015 et 2016 : il s'agit d'anti-protéases, d'antipolymérase nucléotidiques et non-nucléotidiques, d'anti-NS5 voire d'inhibiteurs de la cyclophyliline

Certains sous-groupes tels les cirrhotiques décompensés et le patient en insuffisance rénale font encore l'objet d'études cliniques afin d'obtenir des résultats similaires à savoir plus de 90% d'efficacité.

Pour rappel, efficacité dans le cas du virus VHC signifie éradication du virus.

Nous sommes donc en pleine révolution thérapeutique et à les années qui viennent devrait permettre de voir l'éradication du virus à tout le moins dans les pays riches.

Prévention

Prévention primaire

Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. Il est possible de réduire le risque d'infection en évitant:

- les injections inutiles ou à risque;
- les produits sanguins à risque;
- la collecte et l'élimination dans des conditions dangereuses des objets tranchants ou piquants;
- la consommation de drogues illicites et le partage du matériel d'injection;

- les rapports sexuels non protégés avec des personnes infectées par le VHC;
- le partage d'objets personnels tranchants ou piquants pouvant être contaminés par du sang infecté;
- les tatouages, les piercings et les actes d'acupuncture pratiqués avec du matériel contaminé.

Prévention secondaire et tertiaire

Si des personnes sont infectées par le virus de l'hépatite C, l'OMS recommande de:

- leur fournir des instructions et des conseils sur les possibilités de soins et de traitement;
- les vacciner contre les hépatites A et B pour éviter une co-infection par ces autres virus hépatiques et protéger leur foie;
- leur assurer une prise en charge médicale rapide et adaptée, comprenant un traitement antiviral si nécessaire; et de
- les surveiller régulièrement pour un diagnostic précoce des maladies hépatiques.

En conclusion, la connaissance des hépatites chroniques B et C a considérablement évolué au cours de ces 25 dernières années permettant d'améliorer le dépistage, la prévention, la vaccination pour le virus HBV et les traitements au point d'envisager à terme l'éradication de ces deux virus. Ce but ultime ne sera atteint que par la connaissance de ces deux virus par le plus grand nombre.

RÉFÉRENCES

1. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003; 23: 47-58.
2. Koh C, Zhao X, Samala N, *et al.* AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific evidence and evolving recommendations. *Hepatology* 2013; 58: 2142-52.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-42.
4. Wu Y, Johnson KB, Roccaro G, *et al.* Poor Adherence to AASLD Guidelines for Chronic Hepatitis B Management and Treatment in a Large Academic Medical Center. *Am J Gastroenterol* 2014; doi: 10.1038/ajg.2014.72.
5. Hulstaert F, Schwierz C, Nevens F, *et al.* Should chronic hepatitis B be treated as early as possible? *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29: 35-41.

RÉFÉRENCES

6. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, *et al.* Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2014; 146: 744-753.
7. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, *et al.* Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep.* 2012; 61: 1-32.
8. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, *et al.* Factors that predict response of patients with hepatitis C virus infection to boceprevir. *Gastroenterology* 2012; 143: 608-18.
9. Lee SS, Roberts SK, Berak H, *et al.* Safety of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in a large multinational cohort of chronic hepatitis C patients. *Liver Int* 2012; 32: 1270-7.
10. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420.
11. Dhaliwal HS, Nampoothiri RV. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370: 1560.
12. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014; PMID: 24725239.
13. Poordad F, Hezode C, Trinh R, *et al.* ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014; PMID: 24725237.
14. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 HCV in interferon ineligible/intolerant individuals. *Hepatology.* 2014 ; doi: 10.1002/hep.27151.

SUMMARY

Hepatitis B and C viruses harm the liver and can cause a disease that is variable in severity, ranging up to cirrhosis or liver cancer. These viruses are transmitted by contact with infected blood or physiological secretions (hepatitis B). Whereas hepatitis B can be efficiently prevented by vaccination, there is no vaccination against hepatitis C. In case of Hbs antigen detection, a complete workup for hepatitis B staging has to be performed. Specific antiviral treatments are available both for hepatitis B and C.

KEY WORDS

Hepatitis B, hepatitis C, prevention, screening, treatment.

Correspondance :
Pr. YVES HORMANS

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'hépatogastroentérologie
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : yves.horsmans@uclouvain.be

PRISE EN CHARGE DU SAIGNEMENT DIGESTIF D'ORIGINE INDÉTERMINÉE...

« DU SAIGNEMENT OCCULTE AU DÉPISTAGE DU CANCER COLIQUE : NOUVEAUTÉS DANS LES TECHNIQUES ENDOSCOPIQUES ET LA VIDÉOCAPSULE... »

A. Druetz, Th. De Ronde ⁽¹⁾

Les endoscopies digestives hautes et basses avec biopsies duodénales et gastriques permettent un diagnostic de saignement d'origine indéterminée dans la majorité des cas. Ces examens peuvent être répétés s'ils ont été effectués dans de mauvaises conditions de tolérance ou de préparation. Si après cela, la source hémorragique n'est toujours pas identifiée, l'exploration de l'intestin grêle par vidéo-capsule est alors l'examen de choix.

Les explorations du grêle par entéro-scanner et entéro-IRM permettent d'identifier des lésions inflammatoires ou tumorales de l'IG. L'entéroscopie à simple ou double ballon est principalement réservée au traitement ou à la confirmation d'une lésion de l'intestin grêle visualisée par vidéo-capsule ou par un examen radiologique.

INTRODUCTION

Le saignement digestif d'origine indéterminée (SDOI) est défini comme un saignement, apparent ou non, d'origine inconnue qui persiste ou réapparaît après une évaluation endoscopique par oeso-gastro-duodéno-scopie (OGD) et iléo-coloscopie (1). En cas d'anémie ferriprive d'origine digestive, l'OGD avec biopsies duodénales et gastriques et l'iléo-coloscopie en détectent l'origine dans près de 90 % des cas.

On distingue deux types de SDOI : le SDOI avec extériorisation (hématémèse, méléna ou rectorragie), que le saignement soit actif ou non et le SDOI occulte qui désigne la découverte fortuite d'une anémie ferriprive possiblement d'origine digestive (1). L'anémie étant définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une concentration d'hémoglobine inférieure à 13 g/dl chez l'homme et 12 g/dl chez la femme.

Les causes d'anémie ferriprive sont multiples : alimentaires, gynécologiques et digestives. Environ 5%

des saignements digestifs surviennent entre l'angle de Treitz et la valvule de Bauhin (2). Les angiodyspplasies de l'intestin grêle (IG) représentent 30 à 40% des SDOI et en sont la cause la plus fréquente chez les patients âgés (3). Les entéropathies secondaires aux AINS et les MICI (érosions, ulcères de l'intestin grêle) ne sont pas rares ; on retrouve également les tumeurs (léiomyomes, carcinoïdes, lymphomes, adénocarcinomes, ...) qui sont considérées comme la cause la plus fréquente chez les patients de moins de 50 ans, le diverticule de Meckel (chez les patients jeunes), l'entérite radique, le Dieulafoy, la wirsungorragie, et les varices du grêle.

Le saignement peut se produire n'importe où sur le tractus digestif (de la bouche à l'anus). Avant d'explorer l'IG, une OGD et une iléo-coloscopie doivent être réalisées et éventuellement répétées (des lésions peuvent en effet être manquées lors d'une première endoscopie...).

Les différentes techniques endoscopiques pour explorer l'IG sont la vidéo-capsule endoscopique qui a uniquement un rôle diagnostique et l'entéroscopie (avec différentes techniques : entéroscopie poussée (push enteroscopy), avec simple ou double ballon, per-opératoire) qui peut être diagnostique mais aussi thérapeutique.

Les différentes méthodes d'exploration d'un SDOI sont décrites ci-dessous, de même que la démarche diagnostique et thérapeutique elle-même.

EXAMENS DIAGNOSTIQUES D'UN SDOI

1. Gastrosopie et coloscopie

L'OGD est indiquée pour l'évaluation initiale d'une suspicion d'hémorragie digestive haute responsable du saignement. Répéter l'examen est parfois utile et peut apporter le diagnostic même si le premier examen était négatif. Les lésions pouvant être man-

quées sont entre autres : les ulcères de Cameron, les ulcères peptiques, les Dieulafoy, les ectasies vasculaires antrales gastriques, les vésicogorragies, ... La rentabilité de ce « second look » est nettement accrue en présence d'une volumineuse hernie hiatale, d'une hématomérose ou lors de la prise d'AINS (4).

Le SDOI et/ou l'anémie ferriprive peuvent être dus à une malabsorption. Les biopsies duodénales sont donc utiles pour exclure par exemple une coeliakie (5). Les biopsies gastriques peuvent détecter la présence d'*Helicobacter pylori* qui, par le biais d'une atrophie fundique, peuvent induire une malabsorption du fer en réduisant l'acidité gastrique (6).

L'iléo-coloscopie peut être répétée si l'examen n'est pas satisfaisant (préparation médiocre ou exploration incomplète) avec suspicion de lésions manquées lors du premier examen (7). Le rendement de ce « second look » est cependant variable.

2. « Push enteroscopy »

Celle-ci consiste en l'insertion de l'endoscope par voie orale dans le jéjunum sans ballon ou overtube (1). Le rendement diagnostique dans le cadre d'un SDOI est d'environ 24% à 56% (4). Cet examen a un intérêt diagnostique (réalisation de biopsies si nécessaire) mais également thérapeutique (hémostase).

3. Vidéo-capsule (VCE)

Elle permet la visualisation de la totalité de l'IG dans un but exclusivement diagnostique.

Sa rentabilité diagnostique augmente si elle est réalisée en période hémorragique, passant de 44,2% à 92,3% (8).

Ses avantages sont le caractère non invasif, l'acceptation du patient, la sécurité et le rendement diagnostique.

Ses limitations sont entre autres: l'absence de possibilité thérapeutique, l'impossibilité de localiser précisément une lésion, et le coût de l'ordre de 600 € (partiellement remboursé dans certaines conditions). Son principal risque est la rétention, survenant chez 1,4% des patients (9).

Si une lésion est mise en évidence, un traitement spécifique peut être envisagé en fonction de la localisation présumée et de la nature de la lésion.

Le taux de récurrence hémorragique après une VCE négative est généralement bas (6% -11%) (10).

Si la VCE ne parvient pas à identifier la cause du saignement, une deuxième VCE peut être considérée, surtout en cas de chute du taux d'hémoglobine, su-

périeure à 4g/dl.

En comparaison avec l'angio-scanner (24%) et l'angiographie standard (56%), la VCE est plus sensible dans la détection des lésions responsables des SDOI (72%) (11).

4. Entérocopie simple ou double ballon

L'entérocopie totale peut être obtenue en combinant les abords par voies haute et basse (12), mais cela s'avère particulièrement fastidieux ce qui explique le peu d'études à disposition. Il en ressort néanmoins que l'abord combiné a un meilleur taux de détection de lésions que la VCE, ce qui n'est pas le cas si l'abord se fait par une seule voie.

5. Transit grêle

Cette technique utilisée en routine dans le passé n'a plus qu'un intérêt limité à la recherche d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou encore d'une tumeur (13). Elle ne peut détecter l'angiodysplasie. Son rendement pour l'évaluation d'un SDOI est donc extrêmement faible de l'ordre de 0% à 5,6% (14).

6. Médecine nucléaire

La scintigraphie aux globules rouges marqués au technétium 99m peut être utile en cas de SDOI si le débit de saignement est d'au moins 0,1 à 0,4 mL/minute (15).

On y a recours lorsqu'aucune source n'a été identifiée après OGD et iléo-coloscopie.

Cet examen peut détecter un saignement, mais sans toujours pouvoir le localiser avec précision, il nécessite d'être vérifié et/ou traité par endoscopie, artériographie ou chirurgie. La scintigraphie garde toute sa place chez les enfants et les jeunes adultes, à la recherche d'un diverticule de Meckel.

7. Artériographie

Elle est d'autant plus rentable que le débit du saignement est $> 0,5$ mL/minute (16) tout en étant moins sensible mais plus précise que les scintigraphies. Il existe peu de données sur son rendement diagnostique. Elle peut être répétée si nécessaire et permet l'embolisation des sources hémorragiques.

8. Entéro-scanner et angio-scanner

L'entéro-scan est une technique d'imagerie non-invasive pour l'exploration de l'IG notamment en cas de suspicion de MICI (1). Des améliorations techniques récentes permettent la détection d'un « blush vasculaire » qui permet de reconnaître les petites lésions

vasculaires et surtout de les localiser précisément.

L'angio-scan peut identifier une extravasation de produit de contraste dans la lumière intestinale (1). Cet examen est plus facile et plus rapide à réaliser que l'artériographie conventionnelle. Il peut servir de débrouillage avant une artériographie thérapeutique ciblée.

9. Entéroscopie per-opératoire

Réalisée au cours d'une laparotomie ou d'une laparoscopie, elle est généralement utilisée en dernier recours chez les patients atteints de SDOI nécessitant des transfusions multiples et / ou des hospitalisations à répétition (17). Elle peut être réalisée par voie orale, rectale ou par entérotomie. Cette procédure semble sûre et efficace bien qu'il n'existe pas d'essais contrôlés la comparant avec d'autres procédures thérapeutiques en cas de SDOI. L'entéroscopie per-opératoire doit idéalement être guidée par une exploration préalable par VCE.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UN SDOI

Après l'évaluation endoscopique initiale non contributive par œso-gastro-duodénoscopie (OGD) et iléo-coloscopie, la stratégie d'exploration ultérieure dépend de facteurs cliniques, tels que l'âge du patient, de la qualité de l'évaluation endoscopique préalable, et du caractère extériorisé ou occulte du saignement.

Des signes cliniques (méléna, rectorragies, ...) peuvent aider à orienter le choix des examens.

D'autres éléments influencent la prise en charge tels que les outils diagnostiques à disposition (VCE, radiologie interventionnelle, ...), les préférences du patient, la prise d'anti-coagulants ou d'anti-agrégants, les coûts, les risques, ...

1. Le SDOI avec extériorisation

Actif

Une nouvelle OGD doit être réalisée dans tous les cas et rapidement en cas d'hématémèse; si elle est non contributive, il faut envisager la « push enteroscopy », une nouvelle coloscopie, une VCE et/ou une scintigraphie aux globules rouges marqués.

Selon les cas, d'autres options seront choisies: entéroscopie simple ou double ballon (surtout après chirurgie type Roux -en- Y), angio-scanner ou entéro-scanner.

Ces tests étant complémentaires, une combinaison peut être nécessaire.

En cas d'hémorragie massive, on réalise une endoscopie « thérapeutique » par coloscopie ou entéroscopie poussée ou artériographie.

Si ces examens sont négatifs, on procède comme pour un SDOI extériorisé non actif.

Non-actif

Chez les patients ayant des antécédents récents de SDOI avec extériorisation sans saignement actif les recommandations pour le diagnostic comprennent VCE, entéroscopie simple ou double ballon et / ou coloscopie. Ici aussi, une combinaison peut être nécessaire. D'autres options incluent entéro-scanner ou angio-scanner.

Si ces tests sont négatifs et que le saignement persiste, une entéroscopie peropératoire peut être proposée.

2. Le SDOI occulte

Il nécessite la réalisation d'endoscopies hautes et basses à répétition et si nécessaire l'exploration de l'IG.

Dans certaines situations (personne âgée,...), un essai de supplémentation martiale préalablement à toute investigation peut cependant paraître plus approprié.

L'OGD négative doit être répétée en cas de suspicion de lésions digestives hautes (exemple : prise récente d'AINS) ou d'un examen de mauvaise qualité.

Il en est de même pour la coloscopie.

La VCE est la méthode de choix pour explorer l'IG en l'absence de contre-indication absolue (syndrome sub-occlusif suspecté ou avéré) (18) ou relative (troubles de la déglutition ou de la motilité intestinale, femme enceinte,...).

Les autres options sont l'entéroscopie poussée ou l'entéroscopie simple ou double ballon. Le transit grêle et l'entéro-scanner ont des rendements diagnostiques trop faibles.

La meilleure stratégie consiste à réaliser en premier une exploration par VCE et de réaliser si elle est positive une entéroscopie simple ou double ballon à visée thérapeutique. Si elle est négative, l'état clinique déterminera la procédure à suivre. Le patient stable peut être observé sans autre évaluation. Le patient instable, avec saignement récurrent ou nécessité de transfusions répétées justifie la répétition de l'OGD et/ou de l'iléo-coloscopie. La répétition de la VCE est envisageable en cas de chute du taux d'hémoglobine de plus de 4g/dl (19).

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE D'UN SDOI

Le traitement dépend de l'étiologie (1).

Si les lésions mises en évidence sont accessibles via une endoscopie simple (type OGD ou coloscopie) elles peuvent être traitées classiquement (coagulation au plasma argon, injection d'adrénaline, thermo-coagulation, hémoclips,...)

Si des lésions vasculaires plus centrales sont mises en évidence il faut procéder à une entéroscopie poussée voire à une entéroscopie simple ou double ballon pour les coaguler à l'argon de la façon la plus exhaustive possible. Il a été prouvé que cela réduisait significativement le nombre de transfusions.

Les hémorragies digestives majeures doivent être prises en charge en collaboration avec la radiologie interventionnelle et la chirurgie.

La thérapie hormonale pour les angiodysplasies est controversée, mais a été largement abandonnée en raison du manque de bénéfice. L'Octréotide (par inhibition de l'angiogénèse) a montré un certain avantage en diminuant le besoin de transfusions et la supplémentation mais cela a été peu étudié.²⁰ La Thalidomide par ses propriétés anti-angiogéniques a démontré une diminution du nombre d'épisodes hémorragiques²¹, le problème principal de cette molécule est son caractère tératogène ; un de ses analogues (Lendlidomide) pourrait ouvrir de nouvelles perspectives.

QU'EN EST-IL DES NOUVELLES TECHNIQUES ? QUE PEUVENT-ELLES NOUS APPORTER ?

La vidéo-capsule colique (VCC)

La vidéo-capsule colique est apparue en 2006 et a été améliorée en 2009 (22). Elle est toujours en cours d'évaluation. Elle est réservée à des situations bien particulières : contre-indication relative ou temporaire à une coloscopie, échec d'une coloscopie initiale (coloscopie incomplète) ou refus de celle-ci par un patient à haut risque.

Elle permet de prendre 4 à 36 images par seconde pendant maximum 10 heures et de les envoyer via des capteurs cutanés vers un boîtier enregistreur. La petite taille de la capsule (31 x 11 mm) permet de l'avaler sans difficulté. Elle suit le péristaltisme au travers de tout l'appareil digestif et permet une exploration complète du côlon dans 90% des cas. Elle est éliminée aisément par voie naturelle.

Ses contre-indications sont les mêmes que celles de la vidéo-capsule d'exploration du grêle. Le coût en

est élevé (+/- 600 €) et non remboursé.

La préparation de l'examen est encore plus rigoureuse et essentielle que pour une coloscopie classique, le côlon devant être parfaitement propre. Un élément important est de s'assurer que la capsule a bien quitté l'estomac (parfois l'érythromycine est utilisée) (23) ; différents moyens sont également utilisés pour accélérer le transit une fois la capsule dans le grêle (alerte via une alarme), le plus fréquent est le *Fleet Phospho-soda*. En cas de contre-indication à celui-ci, le prucalopride peut être utilisé, le PEG se révélant peu efficace.

Il ne s'agit en aucun cas d'un examen de première ligne mais bien d'une alternative possible. Sa sensibilité et sa spécificité sont liées à la qualité de la préparation. Elles sont de 80% pour les polypes de > 6 mm et de plus de 90% pour les polypes de > 10 mm, sans bien sûr aucune possibilité thérapeutique (24).

Sa place dans le dépistage et la prévention du cancer du côlon reste à démontrer.

La « coloscopie virtuelle » ou le colo-scanner

Celle-ci est une méthode d'exploration virtuelle du côlon par scanner. Elle répond à des critères précis de réalisation et d'analyse. Actuellement, le seul cas où l'on peut recommander le colo-scanner est l'impossibilité de réaliser une coloscopie.

Elle comporte une préparation presque identique à celle d'une coloscopie (laxatifs, régime liquide incluant un marquage des selles par un produit de contraste). L'examen nécessite une insufflation de dioxyde de carbone après mise en place d'une sonde rectale.

Les images sont obtenues en deux séquences de moins d'une minute, en décubitus dorsal et ventral.

La qualité et la précision du résultat dépendent de l'expertise du médecin et du type de scanner et de logiciel de reconstruction utilisé.

Elle présente une bonne sensibilité pour les polypes de > 6 mm (89%) et très bonne pour les polypes de > 10 mm (94%) (25).

Il est à noter que la coloscopie virtuelle, qui a démontré son intérêt pour la détection des polypes (26), n'a jamais fait l'objet d'étude scientifique évaluant son efficacité en cas de coloscopie incomplète ou d'impossibilité de réaliser la coloscopie.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS (1)

Le saignement digestif d'origine indéterminée (SDOI) est défini comme un saignement apparent ou non d'origine inconnue qui persiste ou réapparaît après une évaluation endoscopique par OGD et iléo-coloscopie.

En cas de SDOI massif, une endoscopie en urgence ou une angiographie est recommandée après stabilisation hémodynamique.

Différents cas de figure sont possibles

SDOI extériorisé actif

Il est recommandé de répéter en urgence l'OGD en cas de suspicion de saignement digestif haut et l'iléo-coloscopie en cas de suspicion de saignement digestif bas.

Si nécessaire on recourra à l'entérocopie, la VCE ou la scintigraphie aux globules rouges marqués.

SDOI extériorisé non actif:

La VCE est l'examen de choix qui sera suivi en cas de positivité d'une « push enteroscopy », d'une entérocopie simple ou double ballon et/ou d'une coloscopie.

SDOI occulte

La suspicion d'une origine haute impose de répéter

l'OGD avant évaluation du grêle, si elle est négative.

La suspicion d'une origine basse nécessite de répéter l'iléo-coloscopie avant évaluation du grêle, si elle est négative.

En l'absence de signes de localisation ou de symptômes, l'IG doit être exploré. La méthode de choix en l'absence de signes obstructifs est la VCE. Dans le cas contraire, l'entéro-scanner ou l'entéro-IRM permettront de rechercher des lésions inflammatoires ou tumorales.

L'entérocopie (de préférence par simple ou double ballon) est réservée au traitement ou à la confirmation d'une lésion de l'intestin grêle visualisée par vidéo-capsule ou par examen radiologique. Dans certaines circonstances cependant (suspicion élevée d'angiodysplasie, remaniements chirurgicaux, ...), elle peut être envisagée comme procédure initiale.

Le patient stable avec une VCE négative recevra une supplémentation martiale. Dans le cas contraire, une nouvelle VCE peut être envisagée surtout si le taux d'hémoglobine chute de plus de 4g/dl. d'hémoglobine.

Le colo-scanner et la VCC ne sont pas des examens recommandés en cas de SDOI mais utilisés dans des cas bien particuliers.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ En cas de SDOI, il faut toujours répéter les endoscopies digestives haute et basse en cas de doute diagnostique.
- ▶ En l'absence de signe obstructif, la vidéo-capsule endoscopique du grêle est ensuite l'examen de première intention.
- ▶ L'entérocopie est réservée au traitement ou à la confirmation d'une lésion de l'intestin grêle visualisée par vidéo-capsule ou par examen radiologique.

RÉFÉRENCES

1. Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T *et al.* The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy* 2010 ; 72(3), 471-479.
2. Katz LB. The role of surgery in occult gastrointestinal bleeding. *Semin Gastrointest Dis* 1999;10:78-81.
3. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:807-18.
4. Chak A, Koehler MK, Sundaram SN, *et al.* Diagnostic and therapeutic impact of push enteroscopy: analysis of factors associated with positive findings. *Gastrointest Endosc* 1998; 47:18-22.

RÉFÉRENCES

5. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996;334:1163-7.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Atherton J, Axon A, Bazzoli F *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-664.
7. Leaper M, Johnston MJ, Barclay M, *et al.* Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36:499-503.
8. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini F *et al.* Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126 : 643-53.
9. Li F, Gurudu S, De Petris G, *et al.* Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc* 2008;68:174-80.
10. Macdonald J, Porter V, McNamara D. Negative capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding predicts low rebleeding rates. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1122-7.
11. Saperas E, Dot J, Videla S, *et al.* Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007;102:731-7.
12. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, *et al.* Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53: 216-20.
13. Korman U, Kantarci F, Selçuk D, *et al.* Enteroclysis in obscure gastrointestinal system hemorrhage of small bowel origin. *Turk J Gastroenterol* 2003;14:243-9.
14. Fried AM, Poulos A, Hatfield DR. The effectiveness of the incidental small-bowel series. *Radiology* 1981;140:45-6.
15. Brunnler T, Klebl F, Mundorff S, *et al.* Significance of scintigraphy for the localisation of obscure gastrointestinal bleedings. *World J Gastroenterol* 2008;14:5015-9.
16. Nusbaum M, Baum S, Blakemore WS. Clinical experience with the diagnosis and management of gastrointestinal hemorrhage by selective mesenteric catheterization. *Ann Surg* 1969;170:506-14.
17. Cave DR, Cooley JS. Intraoperative enteroscopy. Indications and techniques. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6:793-802.
18. Delvaux M, Ben Soussan E, Laurent V, Lerebours E, Gay G. Clinical evaluation of the use of the M2A Patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy* 2005 ; 37 : 801-7.
19. Viazis N, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, *et al.* Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test? *Gastrointest Endosc* 2009;69:850-6.
20. Scaglione G, Pietrini L, Russo F, *et al.* Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:935-42.
21. Ge Z-Z, Chen H-M, Gao Y-J, *et al.* Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1629-37.
22. Eliakim R, *et al.* Prospective multicenter performance evaluation of the second generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009;41:1026-31.
23. Coumaros D, Claudel L, Levy P, Doffoel M. Diagnostic value of capsule endoscopy in obscure digestive bleeding and effect of erythromycin injection. *Gastrointest Endosc* 2004;59:AB117.
24. Spada C, *et al.* Second generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011.
25. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA *et al.* Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.* 2003; 349(23):2191-200.
26. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal Cancer. Colonography and colonoscopy for detection – Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2011;259(2).

SUMMARY

Upper and lower gastrointestinal endoscopy with gastric and duodenal biopsies leads to the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding in the majority of cases. These examinations can be repeated if they were performed following inadequate preparation or under poor tolerance conditions. If the bleeding source can still not be identified, small-bowel video capsule endoscopy is then the investigation of choice.

Small bowel explorations by entero-CT and entero-MRI allow for inflammatory lesions or small bowel tumors to be identified. Single- or double-balloon enteroscopy is primarily reserved for the treatment or confirmation of a small bowel lesion visualized by video capsule or radiological examination.

KEY WORDS

Bleeding, endoscopy, anemia

AFFILIATION

⁽¹⁾ Dr Thierry De Ronde, CHU Dinant-Godinne, UCL Namur (Site Godinne)
Service de gastro-entérologie Avenue Dr. G. Thérasse 1- B-5530 Yvoir

CONFLITS D'INTÉRÊTS

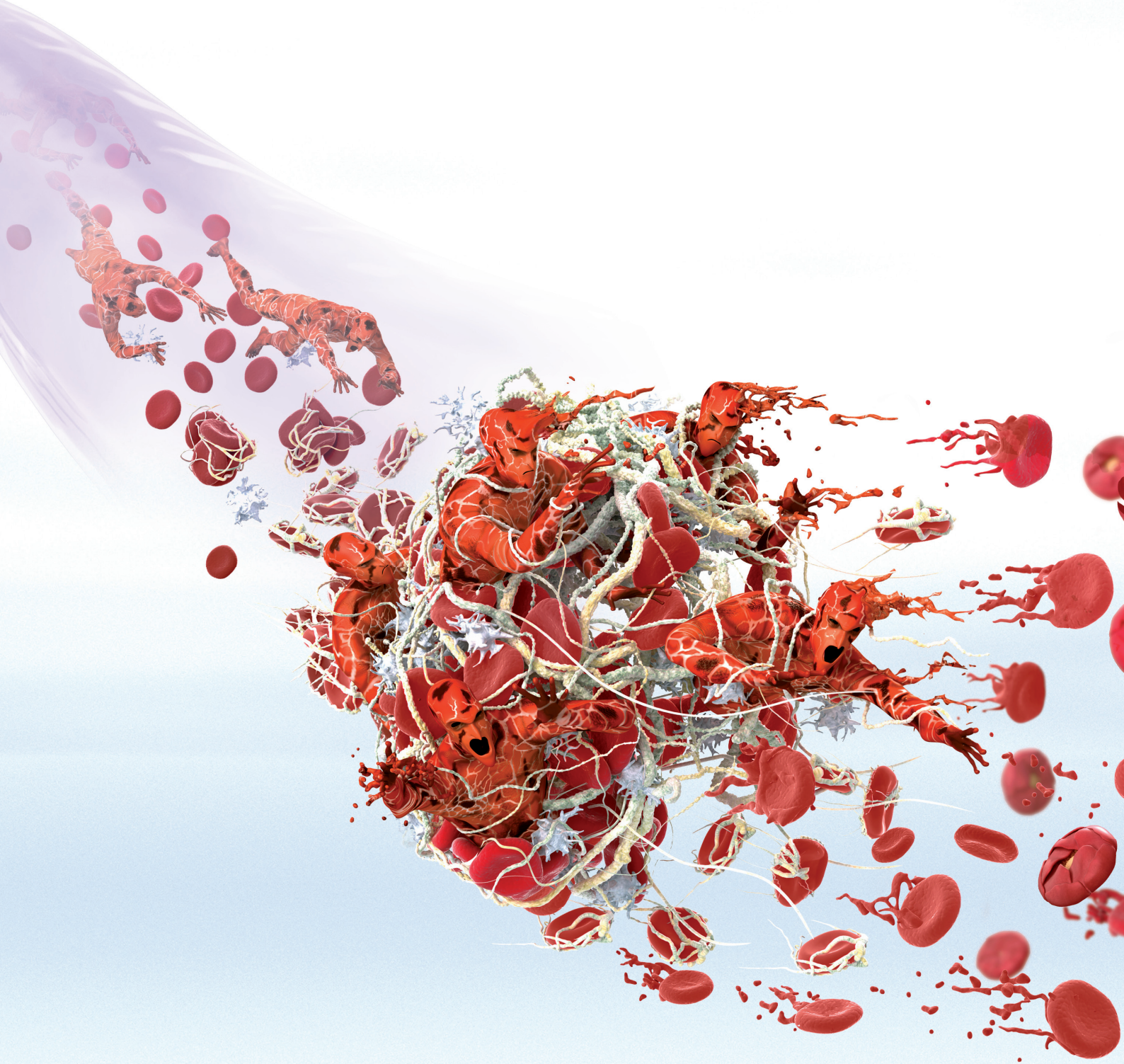
Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt

Correspondance :
Dr ANNE DRUEZ
CHU Dinant-Godinne, UCL Namur (Site
Godinne)
Service de gastro-entérologie
Avenue Dr. G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir



Xarelto[®]

rivaroxaban



CHIRURGIE COLORECTALE : VERS UN PLUS GRAND RESPECT DE L'INTÉGRITÉ CORPORELLE

D. Léonard^{1,2}, MD, Ch. Remue^{1,2}, MD, P. Forget³, MD, PhD, F. Lois³, MD, M. De Kock³, MD, PhD, A. Kartheuser^{1,2}, M.D., M.Sc., Ph.D.

La chirurgie colorectale, en particulier en cas de cancer colorectal, a énormément progressé ces dernières décennies. Bien plus que la seule finalité de la guérison, ces progrès ont été considérablement influencés par la volonté de réduire l'impact physiologique et fonctionnel des interventions chirurgicales.

En pratique, la voie d'abord est réduite ou supprimée soit par la laparoscopie ou la laparoscopie à incision unique, soit en empruntant la voie transanale. Cette réduction du traumatisme chirurgical se fera sans réduire la précision du geste grâce à l'apport de la robotique et de la réalité augmentée. Enfin, la « réhabilitation rapide » ou « Fast-Track », vient renforcer la réduction du stress chirurgical. Une nouvelle aire chirurgicale au service du patient est ouverte.

INTRODUCTION

Le nombre annuel de cancers colorectaux a dépassé les 8.500 cas en Belgique en 2011. Le cancer colorectal occupe toujours la troisième place par ordre de fréquence chez l'homme, après le cancer du poumon et le cancer de la prostate. Chez la femme, il vient en deuxième position, après le cancer du sein (1).

L'exérèse chirurgicale de la tumeur reste à l'heure actuelle la pierre angulaire du traitement, mais cet élément central du traitement ne peut plus se concevoir en dehors d'une approche multidisciplinaire, ou mieux interdisciplinaire, qui per se augmente les chances de guérison des patients (2-4). Ce fut le *primum movens* de la création dès le 16 janvier 1998 de la Clinique des Pathologies Tumorales du Côlon et du Rectum (CPTCR) au sein des Cliniques Universitaires St-Luc (Figure 1).

Bien que le but ultime de la chirurgie du cancer colorectal, à savoir l'exérèse en marge saine de la tumeur et le curage ganglionnaire, n'ait pas changé, l'approche et les techniques appliquées sont en constante mutation mue par la volonté de limiter

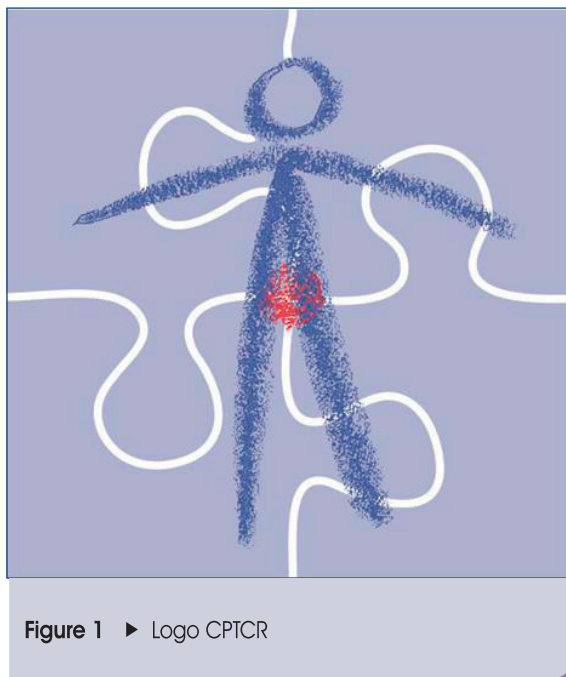


Figure 1 ► Logo CPTCR

l'agressivité du geste et ainsi accroître la qualité de vie post-opératoire des patients (5).

LA CHIRURGIE LAPAROSCOPIQUE

Ainsi, l'approche laparoscopique a révolutionné le traitement chirurgical du cancer du côlon et du rectum. Il s'agit de réaliser les interventions sans « ouvrir » l'abdomen, ou tout du moins, en réduisant considérablement l'incision. Le chirurgien opère donc à ventre « fermé » en réalisant et visualisant ses gestes via une caméra et de longs instruments introduits dans le ventre par de petits orifices de quelques millimètres à peine (6). En fin d'intervention, une courte incision horizontale de 4-5 centimètres, pratiquée juste au-dessus du pubis, donc peu visible, permet d'extraire la pièce opératoire. La validité de cette technique pour traiter des cancers n'est, aujourd'hui, plus remise en question. Plusieurs études de grande envergure ont montré qu'il n'y avait pas de désavantage sur le plan oncologique de la chirurgie laparoscopique (7-

MOTS-CLÉS ► Chirurgie colorectale, chirurgie mini-invasive, chirurgie robot-assistée ou robotique, réhabilitation rapide après chirurgie, Fast-Track.

9). À ce jour, la laparoscopie pour cancer du côlon est devenue un standard de soins en oncologie.

Cette approche permet un plus grand respect de l'intégrité corporelle. La tumeur est complètement ôtée en minimisant la douleur postopératoire liée en partie au traumatisme réduit de la paroi abdominale. Les conséquences pour le patient sont multiples en termes de confort, mais aussi sur le plan socio-économique avec une hospitalisation plus courte et un retour plus rapide et moins pénible aux activités quotidiennes (10).

LA LAPAROSCOPIE À INCISION UNIQUE

Récemment, une nouvelle technique, la laparoscopie à incision unique ou SILS (*Single Incision Laparoscopic Surgery*), a vu le jour. Elle vise à diminuer encore le traumatisme chirurgical : le chirurgien se cantonne à une courte incision d'environ 4 cm permettant d'introduire la caméra et l'ensemble de ses instruments ainsi que l'extraction de la pièce opératoire en fin d'intervention. Autrement dit, il n'y a plus d'orifices de trocarts (11). Comme l'incision est sus-ombilicale, elle est relativement cachée laissant un ventre virtuellement vierge de cicatrices (Photo 1).



Photo 1

À ce jour, plusieurs études ont déjà montré que la laparoscopie à incision unique n'est pas moins efficace et n'offre pas moins de sécurité que la laparoscopie classique. Il en va de même des résultats oncologiques à court terme (p.ex. le nombre de ganglions prélevés, la résection en marges saines) (12). En ce qui concerne les résultats oncologiques à long terme, et pour ce qui est de démontrer une potentielle supériorité de la laparoscopie à incision unique par rapport à la laparoscopie classique, les données sont encore trop limitées.

LES SPÉCIFICITÉS DU CANCER RECTAL ET LA « TME »

Le traitement chirurgical du cancer du rectum comporte certaines spécificités par rapport à celui du cancer colique : risque de récurrence locale au niveau des parois pelviennes, risque de lésion des nerfs urogénitaux et risque de sacrifice de l'appareil sphinctérien et de l'anus.

La chirurgie du rectum peut entraîner une altération significative de la fonction urinaire et de la fonction sexuelle, tant chez la femme que chez l'homme. Il est donc impératif d'opter pour une technique permettant de prévenir ces complications. La technique dite d'« excision mésorectale totale » (connue sous l'acronyme de TME : *Total Mesorectal Excision*) conduit à l'excision totale du cancer tout en préservant au maximum la fonction urinaire et la fonction sexuelle. Il s'agit d'une exérèse complète et carcinologique, car elle associe l'exérèse du rectum et de son méso qui comporte les ganglions lymphatiques potentiellement porteurs de cellules cancéreuses (13).

Autrefois la chirurgie du rectum entraînait la plupart du temps une amputation du plancher pelvien et de l'anus nécessitant la mise en place d'une colostomie définitive. Des techniques très sophistiquées de conservation sphinctérienne, poussées à l'extrême et pratiquées dans les centres de référence, permettent aujourd'hui, chez certains patients, de mieux préserver le sphincter anal et d'éviter ainsi au patient les désagréments majeurs de la stomie. L'ablation du rectum est poussée alors jusqu'à être en contact avec l'appareil sphinctérien ou bien consiste à en exciser une partie tout en conservant suffisamment pour une fonction de transit intestinal satisfaisante par les voies naturelles: c'est la dissection intersphinctérienne (14).

LA CHIRURGIE ROBOTIQUE

Bien que la chirurgie laparoscopique a été largement acceptée pour la résection du côlon, son application pour le cancer du rectum continue d'être controversée, surtout pour des raisons de difficulté technique pour les lésions situées sur le très bas rectum. L'approche laparoscopique comporte plusieurs limites, même si elle offre une vue merveilleuse de la dissection rectale avec un grossissement du champ opératoire pour permettre une dissection précise et une hémostase méticuleuse, avec le pneumopéritoine qui aide à l'ouverture des plans de mobilisation du mésorectum. L'inconvénient, c'est que le chirurgien voit en deux dimensions, et que ses mouvements sont limités par des instruments longs et rectilignes entraînant des positions compliquées. Les sutures sont difficiles à réaliser. Ces limitations deviennent particulièrement pertinentes pour la chirurgie du cancer du rectum. Comme le chirurgien opère dans les

confins du bassin, la dissection devient plus difficile en raison des conflits d'instruments.

Au lieu de contrôler les instruments laparoscopiques directement de sa main, le chirurgien les commande via une console électronique communiquant avec un robot « multibras ». (Photo 2) Associée à une caméra laparoscopique haute définition en trois dimensions, cette technologie permet au chirurgien d'améliorer significativement sa vision du champ opératoire et en conséquence d'augmenter sa précision, notamment dans la conservation des structures nerveuses impliquées dans les fonctions urinaires et sexuelles (15). Enfin, cette technologie rend certains gestes plus simples à effectuer en démultipliant les mouvements du chirurgien pour les transformer en un geste extrêmement fin. Actuellement les études ont pu montrer que la chirurgie robotique était équivalente en termes de complications, de résultats oncologiques et fonctionnels (16). Bien que très prometteuse, cette chirurgie robotisée reste encore en cours d'évaluation. Certains consensus existent concernant son application dans la pratique clinique, mais les résultats de certaines études clés comme notamment ROLLARR (*RObotic versus LAParoscopic Resection for Rectal cancer*) sont attendus pour confirmer les avantages du robot pour les patients (17, 18).



Photo 2

Le robot chirurgical pourra, dans un avenir très proche, être associé avec l'abord laparoscopique à incision unique ou SILS comme décrit ci-dessus. Cette combinaison technologique prend tout son sens essentiellement dans les procédures visant l'ablation du rectum. En effet, alors que l'abord à incision unique peut présenter un « défi » technique pour le chirurgien, le robot rétablit des conditions ergonomiques parfaites et améliore considérablement la précision et de l'accessibilité tout en maintenant

un traumatisme de la paroi abdominale à sa plus simple expression (19-21).

LA RÉALITÉ AUGMENTÉE

D'une chirurgie guidée par l'imagerie médicale, on assiste peu à peu à une chirurgie qui évolue vers une réalité « augmentée ». La réalité augmentée est à mi-chemin entre un environnement « réel » tel qu'il est perçu par tout un chacun y compris en salle d'opération et un environnement purement virtuel qui correspond à la perception d'un environnement qui n'existe pas de façon physique ou qui ne peut être perçu par les sens. À ce titre, la réalité augmentée est donc une superposition d'un environnement réel et perçu de façon classique avec des éléments virtuels qui viennent compléter l'information disponible. Cette technique permet aujourd'hui d'apprécier la vascularisation de l'intestin résiduel après résection partielle et ainsi de s'assurer de sa bonne viabilité. Elle permet aussi, par exemple, de localiser une tumeur trop petite pour être perceptible à l'œil nu. On gagne ainsi en précision et on obtient des informations fonctionnelles qui vont bien au-delà de la simple anatomie (22).

LA RÉSECTION TRANSANALE MICROCHIRURGICALE ENDOSCOPIQUE

Pour certaines tumeurs rectales de petite taille, la microchirurgie endoscopique transanale (*transanal endoscopic microsurgery – TEM*) permet un traitement chirurgical qui emprunte les voies naturelles. Cette technique aussi témoigne des efforts déployés pour recourir à une chirurgie à la fois efficace et très peu invasive. Dans ce cas, il n'y a plus aucune cicatrice, car la tumeur est excisée sous contrôle de la vue via un endoscope transanal à vision tridimensionnelle (Figure 2). L'impact de cette chirurgie sur les patients

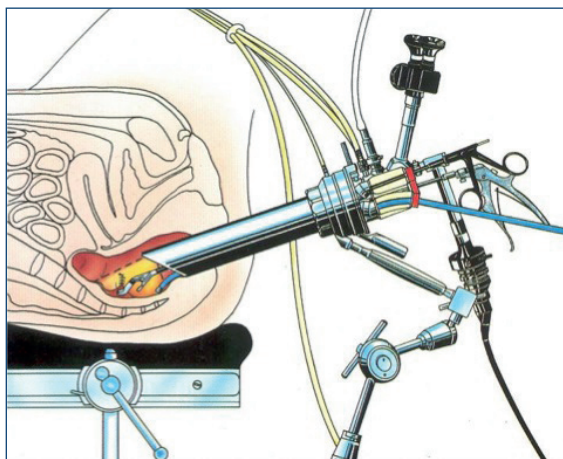


Figure 2

est donc réduit au minimum. Il est cependant important de noter que la résection par voie anale n'est envisageable que pour un sous-groupe restreint de patients atteints de cancer du rectum, car elle fait l'impasse sur la résection des ganglions. Seules les tumeurs avec risque d'atteinte ganglionnaire faible ou nul entrent en ligne de compte (23-26).

Néanmoins, les avantages en termes de morbi-mortalité de cet « abord par les voies naturelles » sont tels que des stratégies visant à traiter des tumeurs localement plus avancées ont été développées et sont actuellement en cours d'évaluation. C'est notamment le cas de stratégies alliant radio-chimiothérapie préopératoire et résection locale transanale en cas de réponse complète au traitement néoadjuvant. L'étude GRECCAR 2 menée par le groupe français de recherche chirurgicale sur le cancer du rectum est un essai randomisé de phase III comparant la tumorectomie à l'exérèse rectale pour des adénocarcinomes T2-T3 du bas rectum bons répondeurs après radio-chimiothérapie (27). Les résultats oncologiques de cette étude sont en cours de publication.

LA EXCISION MÉSORECTALE PAR VOIE TRANSANALE

Enfin, les applications de cette plateforme d'abord endoscopique transanal ont été élargies ces dernières années. L'usage le plus innovant consiste à débiter la résection rectale et celle du mésorectum, lorsqu'elle est indiquée, par voie transanale plutôt que par voie d'abord abdominale exclusivement. Cette approche a pour avantage majeur de faciliter le travail de dissection du bas rectum directement accessible par voie transanale contrairement à la voie abdominale classique où ce segment rectal est un des éléments anatomiques les plus reculés et moins accessible. Ainsi l'intervention débute par la mobilisation progressive du rectum depuis l'anus et se termine par une approche abdominale classique : c'est une TME « à l'envers » (28-30). Dans ce cas aussi, il n'est pas exclu que le robot permette d'effectuer ces geste de façon plus précise pour l'anatomie du patient et plus ergonomique pour le chirurgien.

LA RECONSTRUCTION PÉRINÉALE TOTALE

Dans les cas heureusement plus rares (moins de 20 %), en raison de la localisation très basse de la tumeur avec infiltration de l'appareil sphinctérien, l'amputation abdomino-périnéale (AAP) de rectum est inévitable. Il s'agit alors de faire l'ablation du rectum et de l'anus. Sans l'anus et, par définition sans appareil sphinctérien, il n'y a plus de continence fécale possible. Dès lors, il devient préférable de dériver l'intestin vers la paroi de l'abdomen en colos-

tomie. Dans certains cas de patients sélectionnés, il est cependant possible, moyennant une procédure relativement lourde, de rétablir une continuité digestive normale avec le périnée et de reconstruire l'anus à partir d'un muscle de la cuisse, le muscle Gracilis. Une électro-stimulation du muscle Gracilis par pacemaker complète cette intervention reconstructrice. Elle permettra d'obtenir une contraction tonique du « néo-sphincter ». Tout comme la TEM, l'amputation abdomino-périnéale avec reconstruction périnéale totale, ne s'adresse qu'à un sous-groupe de jeunes patients sélectionnés (31).

LA RÉHABILITATION RAPIDE OU « FAST-TRACK » OU « ERAS »

Toujours dans cet esprit de réduire l'impact physiologique de l'intervention, un nouveau mode de prise en charge périopératoire, développé par un chirurgien Danois, Henrik Kehlet, est adopté par de plus en plus d'équipes de par le monde : la réhabilitation rapide ou « Fast Track » ou « ERAS » (*Enhanced Recovery After Surgery*). Il s'agit d'un ensemble de mesures pré-, per- et postopératoires qui permet à l'organisme de récupérer plus vite et mieux son état de base (32). Par exemple, au lieu de rester à jeun depuis la veille de l'intervention jusque quelques fois trois jours après, les patients consomment encore une boisson sucrée le matin de leur opération et reçoivent un repas léger le soir même. D'autres adaptations qui font partie du « Fast Track » comme un recours à des antidouleurs sans impact sur la fonction digestive, une mobilisation précoce, le soir même du patient, l'éviction de drains chirurgicaux, l'absence de sonde gastrique ou de sonde urinaire, etc. L'ensemble de ces mesures dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire aboutit dans la majorité des cas à ce que le patient subisse un minimum les conséquences de l'intervention et lui permet de retourner également plus tôt à son domicile, dès le 3ème jour post-opératoire (33-36).

LA PALLIATION PLUS RESPECTUEUSE DE L'INTÉGRITÉ CORPORELLE

En cas de cancer du rectum très évolué, jugé inopérable, avec une symptomatologie invalidant de type obstruction, ténesme chronique ou hémorragie, une colostomie de dérivation, souvent définitive jusqu'en fin de vie, peut être évitée grâce à une approche par voie transanale consistant à réséquer la tumeur à l'aide d'un résecteur endoscopique de prostate modifié pour un usage rectal. Une quantité importante de tissu tumoral peut être réséquée en une seule séance permettant une résolution de la symptomatologie éventuellement sous anesthésie loco-régionale. Cette technique peut être répétée si nécessaire (37).

CONCLUSION

Les progrès de la chirurgie colorectale ont significativement modifié le pronostic de cette maladie et rendu espoir à de nombreux patients. Mais la recherche

des meilleurs résultats oncologiques ne s'est pas faite au détriment de la qualité de vie, bien au contraire. À l'avenir, les avancées technologiques permettront sans aucun doute de minimiser à l'extrême l'impact physiologique et anatomique de la chirurgie.

RÉFÉRENCES

1. Fondation Registre du Cancer, tableaux 2010, chiffres absolus, website http://www.kankerregister.org/SKR_Fr.
2. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM *et al*. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiotherapy and oncology : J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2009; 92 (2): 148-163.
3. Van Cutsem E, Geboes K. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The integration of cytotoxics and biologicals in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2007; 21 (6): 1089-1108.
4. van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L *et al*. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* 2014; 50 (1): 1 e1-1 e34.
5. Kartheuser A, Priso R, Plennevaux G, Querton M, Wese S, Sempoux C. Le cancer du rectum: options chirurgicales nouvelles. *Louvain Med* 2002; 121 S286-S300.
6. A. Kartheuser, Detry R. Progrès récents en chirurgie colorectale: la coelioscopie et la chirurgie endoscopique transanale. *Louvain Med* 1993; 112 639-652.
7. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Jr. *et al*. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246 (4): 655-662.
8. COST. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 (20): 2050-2059.
9. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection.pdf. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
10. Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
11. Kim SJ, Choi BJ, Lee SC. Overview of single-port laparoscopic surgery for colorectal cancers: past, present, and the future. *WJG* 2014; 20 (4): 997-1004.
12. Fung AK, Aly EH. Systematic review of single-incision laparoscopic colonic surgery. *British J Surg* 2012; 99 (10): 1353-1364.
13. Heald RJ. Total mesorectal excision. The new European gold standard. *Il Giornale di chirurgia* 1998; 19 (6-7): 253-255.
14. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *British J Surg* 2012; 99 (5): 603-612.
15. Kim JY, Kim NK, Lee KY, Hur H, Min BS, Kim JH. A comparative study of voiding and sexual function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer: laparoscopic versus robotic surgery. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (8): 2485-2493.
16. Kim CW, Kim CH, Baik SH. Outcomes of robotic-assisted colorectal surgery compared with laparoscopic and open surgery: a systematic review. *J Gastrointestinal Surg : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2014; 18 (4): 816-830.
17. Wexner SD, Bergamaschi R, Lacy A, Udo J, Brolmann H, Kennedy RH *et al*. The current status of robotic pelvic surgery: results of a multinational interdisciplinary consensus conference. *Surg Endosc* 2009; 23 (2): 438-443.
18. Collinson FJ, Jayne DG, Pigazzi A, Tsang C, Barrie JM, Edlin R *et al*. An international, multicentre, prospective, randomised, controlled, unblinded, parallel-group trial of robotic-assisted versus standard laparoscopic surgery for the curative treatment of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27 (2): 233-241.
19. Autorino R, Kaouk JH, Stolzenburg JU, Gill IS, Mottrie A, Tewari A *et al*. Current status and future directions of robotic single-site surgery: a systematic review. *Eur Urol* 2013; 63 (2): 266-280.
20. Morelli L, Guadagni S, Caprili G, Di Candio G, Boggi U, Mosca F. Robotic right colectomy using the Da Vinci Single-Site(R) platform: case report. *Intl J Med Robotics + computer assisted surgery : MRCAS* 2013; 9 (3): 258-261.
21. Qadan M, Curet MJ, Wren SM. The evolving application of single-port robotic surgery in general surgery. *J Hepato-biliary-pancreatic Sci* 2014; 21 (1): 26-33.
22. Ris F, Hompes R, Lindsey I, Cunningham C, Mortensen NJ, Cahill RA. Near Infra-red (NIR) laparoscopic assessment of the adequacy of blood perfusion of intestinal anastomosis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2014.
23. Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A *et al*. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96 (3): 280-290.

RÉFÉRENCES

24. Tytherleigh MG, Warren BF, Mortensen NJ. Management of early rectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95 (4): 409-423.
25. Leonard D, Remue C, Kartheuser A. The transanal endoscopic microsurgery procedure: standards and extended indications. *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 2 85-90.
26. Leonard D, Colin JF, Remue C, Jamart J, Kartheuser A. Transanal endoscopic microsurgery: long-term experience, indication expansion, and technical improvements. *Surg Endosc* 2012; 26 (2): 312-322.
27. US National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00427375> [13-04-2014].
28. Atallah S, Martin-Perez B, Albert M, Debeche-Adams T, Nassif G, Hunter L *et al.* Transanal minimally invasive surgery for total mesorectal excision (TAMIS-TME): results and experience with the first 20 patients undergoing curative-intent rectal cancer surgery at a single institution. *Techniques in coloproctology* 2013.
29. Wexner SD, Berho M. Transanal TAMIS total mesorectal excision (TME)-a work in progress. *Techniques in coloproctology* 2014.
30. Wolthuis AM, de Buck van Overstraeten A, D'Hoore A. Dynamic article: transanal rectal excision: a pilot study. *Diseases of the colon and rectum* 2014; 57 (1): 105-109.
31. Abbas Orabi N, Vanwymersch T, Paterson HM, Mauel E, Jamart J, Crispin B *et al.* Total perineal reconstruction after abdominoperineal excision for rectal cancer: long-term results of dynamic graciloplasty with Malone appendicostomy. *Colorectal Dis* 2011; 13 (4): 406-413.
32. Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2011; 396 (5): 585-590.
33. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD007635.
34. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PBW, Hendry PO, Spies C *et al.* Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group Recommendations. *Arch Surg* 2009; 144 (10): 961-969.
35. Pellegrino L, Lois F, Remue C, Forget P, Crispin B, Leonard D *et al.* Insights into fast-track colon surgery: a plea for a tailored program. *Surg Endosc* 2012; 1-8.
36. Nicholson A, Lowe MC, Parker J, Lewis SR, Alderson P, Smith AF. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *British J Surg* 2014; 101 (3): 172-188.
37. Sutton CD, Marshall LJ, White SA, Flint N, Berry DP, Kelly MJ. Ten-year experience of endoscopic transanal resection. *Annals of surgery* 2002; 235 (3): 355-362.

SUMMARY

Colorectal surgery, particularly in case of colorectal cancer, has made tremendous advances over the last decades. These improvements have not only been motivated by the aim of cure, but also by the will to reduce the physiological and functional impact of surgical interventions.

Practically, this means decreasing or even avoiding abdominal incision either through laparoscopic/single-incision laparoscopic approach or by using the transanal route. Surgical trauma can be minimized without sacrificing surgical precision thanks to robotic assistance and augmented reality. Finally, enhanced recovery or "fast-track surgery" further diminishes surgical stress. A new surgical era is born.

KEY WORDS

Colorectal surgery, minimal invasive surgery, robotic surgery, enhanced recovery after surgery – ERAS.

AFFILIATIONS

1. Unité de Chirurgie Colorectale
2. Clinique des Pathologies Tumorales du Côlon et du Rectum (CPTCR), Centre du Cancer des Cliniques universitaires Saint-Luc
3. Service d'Anesthésiologie

Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL,
10, Avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

Correspondance :
Pr ALEX KARTHEUSER

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Unité de Chirurgie Colorectale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

E-Mail : Alex.Kartheuser@uclouvain.be

ACTUALITÉS DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : PLACE DU BYDUREON®, UN ANALOGUE RETARD DU GLP-1*

M. Buyschaert

Pour atteindre les objectifs d'excellence glycémique dans le diabète de type 2, le clinicien dispose aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique vaste.

Parmi les innovations, les incrétinomimétiques occupent actuellement une place de choix. Dans ce cadre, nous souhaitons discuter le rôle et l'intérêt potentiel du Bydureon®, un analogue du GLP-1 (exénatide) à action prolongée.

La prévention des complications micro – et macro-vasculaires du diabète sucré passe par la maîtrise glycémique. Il y a consensus médico-scientifique sur ce fait (1). Ce constat sous-tend d'ailleurs les exigences d'optimisation glycémique (hémoglobine glycatée [HbA_{1c}] : 6.5-7.0% en règle générale) tant dans le diabète de type 1 que de type 2 (2). Plus spécifiquement dans le diabète de type 2 (non insulino-dépendant), les recommandations en termes d'objectifs glycémiques et de traitements publiées en 2012 par les Associations Américaine (ADA) et Européenne (EASD) de diabétologie restent parfaitement en phase avec le concept même s'ils l'individualisent, en fonction du contexte médical du patient (3). Cette « personnalisation » de la prise en charge est d'ailleurs aujourd'hui devenue – logiquement – une composante à part entière de la réflexion médicale et du colloque singulier « médecin-patient ». Elle veut aussi, indirectement, améliorer l'adhérence (la compliance) du malade, sachant que celle-ci peut être fragilisée par le poids quotidien d'une multithérapie et de ses effets secondaires éventuels.

Pour atteindre ces objectifs d'excellence glycémique, les cliniciens disposent en 2014 d'un éventail large de médicaments antihyperglycémiant efficaces (1,4). Parmi les « innovations », eu égard à leur mode d'action et à leurs effets (extra) glycémiques, les incrétinomimétiques occupent aujourd'hui une place privilégiée en deuxième (bithérapie) ou en troisième (trithérapie) ligne dans la stratégie du traitement du diabète de type 2 après échec de la metformine (3).

Le but de cet article est de discuter, dans le cadre du concept général « incrétines », sur base des données récentes de la littérature, le rôle et l'intérêt potentiel du Bydureon®, un analogue du GLP-1 (exénatide) à action prolongée (c'est-à-dire requérant une seule injection hebdomadaire).

LE CONCEPT INCRÉTINE ET SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le concept « incrétine » est basé sur l'observation inaugurale que la sécrétion d'insuline par les cellules B faisant suite à une surcharge orale en glucose est nettement plus importante que celle secondaire à un même apport de glucose par voie intraveineuse. Ce fait physiologique est lié à la libération par les aliments de deux hormones intestinales, le GLP-1 (pour glucagon-like-peptide -1), sécrété par les cellules L et le GIP (pour glucose-dependent insulinotropic polypeptide) par les cellules K. Le GLP-1, à l'état natif, se caractérise par une demi-vie très courte (1 à 2 minutes) en raison d'une dégradation rapide par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Cette hormone présente de multiples vertus métaboliques dont, outre la sécrétion d'insuline par les cellules B en présence de glucose, une réduction des taux de glucagon, un ralentissement de la vitesse de vidange gastrique et une diminution de l'appétit. En cas de diabète de type 2, le taux de GLP-1 est diminué (il peut aussi exister une certaine « résistance » à son action). Pour retrouver des concentrations (supra) physiologiques – et ses effets métaboliques favorables – dans le diabète de type 2, le clinicien dispose soit d'inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines), administrés par voie orale, soit d'analogues du GLP-1, caractérisés par une résistance à la dégradation enzymatique, injectés par voie sous-cutanée (1, 4). Cette classe des agonistes du GLP-1 (exénatide, [Byetta®], liraglutide, [Victoza®]) s'est récemment enrichie d'une part, par des analogues à durée d'action plus courte, (lixisenatide, [Lyxumia®]) et d'autre part, par des médicaments à action très prolongée, administrés en une seule injection hebdomadaire comme l'exénatide retard [Bydureon®].

* Reprint Louvain Med 133 (4): 183

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU BYDUREON®

Le Bydureon® est constitué d'une suspension de microsphères (Medisorb®) d'exénatide (2mg). En pratique, il se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour suspension injectable par voie sous-cutanée. L'exénatide est libéré *in loco* à partir de ces microsphères qui, elles, se dégradent progressivement dans le tissu sous-cutané. Il faut un délai d'environ deux semaines pour atteindre une concentration plasmatique thérapeutique d'exénatide après la première injection, avec un état de « steady-state » acquis après 6 à 7 semaines.

SYNOPSIS DES PRINCIPAUX EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Au cours des dernières années, l'efficacité des analogues du GLP-1 sur l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 a été largement démontrée dans la littérature scientifique. Une réduction de l'HbA_{1c} d'au moins 1.0% est habituellement rapportée. Nous avons personnellement constaté une telle diminution (1.5%) dans une cohorte de 200 sujets diabétiques obèses traités pendant douze mois par deux injections quotidiennes de 10 µg d'exénatide (HbA_{1c} : de 9.1 ± 1.4 à 7.5 ± 1.2, moyenne ± 1 DS) (5). Des résultats comparables ont été observés pour le liraglutide dans les études LEAD (6) ou, plus récemment, en Belgique, ROOTS (7). Klonoff *et al.* ont confirmé que cette amélioration du contrôle glycémique sous exénatide était maintenue à long terme : ils ont en effet constaté dans un groupe de 217 patients que la réduction d'HbA_{1c} à quatre mois (-1.1 ± 0.1%, moyenne ± 1 SEM) était confirmée à trois ans (-1.0 ± 0.1%) avec près de 50% des malades atteignant encore un objectif d'HbA_{1c} à ≤ 7% (8).

Les analogues du GLP-1 agissent essentiellement par une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules B et, dans une moindre mesure, par une amélioration de la sensibilité à l'insuline (9). Le « bénéfice » glycémique est obtenu en l'absence d'hypoglycémie, sachant l'effet « glucodépendant » du GLP-1. L'effet des nouveaux analogues à longue durée d'action est probablement supérieur sur la glycémie à jeun (et sur l'HbA_{1c}) alors qu'il est davantage postprandial pour les analogues à plus courte durée d'action comme le lixisénatide (10).

Il est essentiel, dans le cadre d'un diabète de type 2, de mettre en relief le fait que cette amélioration du contrôle glycémique sous analogues du GLP-1 est systématiquement associée à une perte pondérale significative (4,5,8). D'autres bénéfices sur les facteurs de risque cardiovasculaires sont rapportés (à moyen et long terme) dans une majorité d'études, dont les nôtres (5,7,8). C'est le cas en particulier

pour une diminution de la tension artérielle et une amélioration du profil lipidique. Il n'est donc guère étonnant, qu'à ce stade de nos connaissances, les résultats (préliminaires) dans le champ cardiovasculaire tendent plutôt à être plutôt favorables, comme indiqué dans une revue récente de Monami *et al.* (11). Dans un autre registre, sans doute lié aux effets immunologiques et/ou anti-inflammatoires des analogues du GLP-1, une amélioration des lésions de psoriasis chez les diabétiques de type 2 vient d'être décrite en 2014 par Buysschaert *et al.* (12).

En synthèse, les données actuelles de la littérature convergent et justifient la place actuelle des analogues du GLP-1 dans la stratégie de traitement du diabète de type 2.

Au cours des cinq dernières années, l'efficacité du Bydureon® (2 mg/j) a été évaluée vs. différents comparateurs (Tableau). Par rapport à l'exénatide (2 injections de 10 µg/j), Bydureon® l'emporte significativement en termes d'efficacité glycémique, et ce à perte pondérale identique. C'est ce qu'indiquent dans l'étude Duration 1, après 30 semaines de traitement, Drucker *et al.* (Δ HbA_{1c} : -1.9% vs. -1.5% ; Δ poids -3.7 kg vs. -3.6 kg (moyenne), respectivement pour Bydureon® et exénatide) (13). Blevins *et al.*, dans l'étude Duration 5, après 24 semaines de traitement, aboutit à des conclusions très comparables. Bydureon® s'avère également supérieur dans l'étude Duration 2 (HbA_{1c} : -1.5%) à la sitagliptine (-0.9%) ou à la pioglitazone (-1.2%) (15). En parallèle, la perte pondérale est de 2.3 kg sous Bydureon® et de 1.5 kg sous sitagliptine, alors qu'il y a un gain pondéral de 2.8 kg pendant le traitement par pioglitazone. Par rapport à l'insuline glargine (Duration

**Tableau - Synthèse des études 2008-2013
Bydureon® versus comparateur**

Duration 1 (2008)	→	vs. exénatide (2x/jour)
Duration 2 (2010)	→	vs. sitagliptine ou pioglitazone
Duration 3 (2010)	→	vs. glargine
Duration 5 (2011)	→	vs. exénatide (2x/jour)
Duration 6 (2013)	→	vs. liraglutide
Extension Duration 3 (2012)	→	84 semaines (vs. glargine)
Extension Duration 1 (2013)	→	3 ans (Bydureon®)

3), après 26 semaines de traitement, les réductions d'HbA_{1c} sont comparables (-1.5% pour l'exénatide et -1.3% pour la glargine). Cela étant, davantage de patients sous Bydureon® (60%) que sous glargine (48%) atteignent un objectif glycémique de <7%. Par ailleurs, comme attendu, sous Bydureon®, il existe une perte de poids de 2.6 kg alors qu'à l'opposé il y a un gain pondéral de 1.4 kg sous glargine (16). Versus le Victoza®, l'étude Duration 6 montre à terme une remarquable efficacité métabolique tant pour le liraglutide (1.8 mg/j) (HbA_{1c} : -1.48%) que pour le Bydureon® (-1.28%), avec cependant davantage de patients atteignant une HbA_{1c} inférieure à 7% sous liraglutide (60 vs. 53%). La perte pondérale est de 3.5 kg sous liraglutide et de 2.7 kg sous Bydureon® (17). Dans cette étude, les effets secondaires (essentiellement digestifs) étaient globalement moins marqués sous Bydureon® que sous liraglutide.

Les investigations à plus long terme confirment ces résultats. Diamant *et al.*, après 84 semaines sous Bydureon® ou glargine retrouve la « plus-value » des analogues du GLP-1 vs. l'insuline. Près de 45% (vs. 37%) des sujets gardent en effet une HbA_{1c} <7% et 31% vs. 20% un taux <6.5%, avec en parallèle confirmation de la divergence pondérale (-2.1 kg sous Bydureon® et + 2.4 kg sous glargine) (18). Des résultats comparables sont notés d'ailleurs par MacConell *et al.* après 3 ans de suivi. Ces auteurs mettent aussi en évidence une augmentation significative (et son maintien à 3 ans) de l'insulinosécrétion évaluée par le test HOMA (19). Plusieurs études, en particulier celle de MacConell *et al.*, observent à nouveau une amélioration des tensions artérielles systolique et diastolique ainsi que du profil lipidique. Dans ce cadre, l'étude EXSCCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*) incluant 9000 sujets devrait en 2017 démontrer un éventuel bénéfice cardiovasculaire.

Comme pour les autres analogues du GLP-1, les effets secondaires rapportés dans les études DURATION (et leurs extensions) sont habituellement d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhée) (13-19). Ils tendent cependant à être moins fréquents sous Bydureon® que sous d'autres analogues. Une légère augmentation de la fréquence cardiaque a aussi été signalée. Il faut encore mentionner sous Bydureon® quelques réactions cutanées au site d'injection de type érythème (4% des patients), prurit (6%) ou nodules sous-cutanés (habituellement transitoires) (7%). Le développement d'anticorps anti-exénatide a été observé, sans qu'il n'y ait d'interférence avec le contrôle glycémique (sauf éventuellement à très haut titre).

Quant aux pancréatites, dont une augmentation de risque avait été signalée par certains auteurs sous analogues du GLP-1 (20), une analyse récente de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de la EMA (*Eu-*

ropean Medicines Agency) dans le *New Engl. J. Med* amène à ce stade un « non-lieu » formel, y compris pour l'exénatide (retard) (21). Il en est de même chez l'homme pour les cancers thyroïdiens qui avaient été décrits chez les rongeurs (22)

PLACE ACTUELLE DU BYDUREON® ET CONCLUSIONS

Les recommandations internationales valident en 2014 la place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. Ils peuvent donc être associés dans le cadre d'une bithérapie, à la metformine (M), en cas d'insuffisance du biguanide prescrit seul. Cette bithérapie est donc une alternative à d'autres associations comme M+sulfamides, M+glitazones, M+DPP-4 inhibiteur et M+insuline basale (3).

Cela étant, en Belgique, en fonction des critères actuels de remboursement, les analogues du GLP-1 (à longue durée d'action), y compris le Bydureon®, sont autorisés dans le cadre d'une trithérapie, après échec (HbA_{1c} > 7.5%) d'une bithérapie associant la metformine et les sulfamides, ou éventuellement metformine et glitazones (pour le liraglutide). L'existence d'une surcharge pondérale est un argument supplémentaire fort pour le choix réfléchi d'un analogue du GLP-1. De plus, sachant leur mode d'action glucodépendant, les analogues du GLP-1 gommant le risque d'hypoglycémie, dont les conséquences peuvent ne pas être innocentes. En ce qui concerne spécifiquement le Bydureon®, l'approche novatrice d'un traitement par une seule injection hebdomadaire est *a priori* intéressante, en particulier dans le contexte d'une meilleure compliance, que peuvent encore renforcer l'absence d'hypoglycémie et la perte de poids. La technique d'injection doit cependant être bien maîtrisée par le patient. À ce stade cependant, il n'est pas recommandé d'utiliser l'exénatide retard en cas de fonction rénale déficiente (GFR < 30 ml/mn).

En conclusion, l'exénatide retard étoffe en 2014 la palette des médicaments du diabète de type 2. La personnalisation recommandée des traitements qu'autorise la densité de notre arsenal, permet aujourd'hui aux cliniciens un « éclatisme thérapeutique » devant mener, s'il est bien construit et conduit, à l'optimisation glycémique – et à la prévention des complications chroniques.

RÉFÉRENCES

1. Buysschaert M : *Diabétologie Clinique*, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (suppl.1): S14-S80.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach : position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35 (6): 1364-79.
4. Buysschaert M, Preumont V. Faut-il se fier aux nouvelles thérapeutiques ? Le diabète. *Louvain Med* 2013 ; 132 (5): 200-203.
5. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarnière D, Selvais P, for the UCL Study Group for Exenatide. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab* 2010; 36: 381-388.
6. Buysschaert M, Preumont V. Liraglutide (Victoza®) : place d'un nouvel analogue du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2010 ; 129 : 296-301
7. Preumont V, D'Hooge D, Buysschaert M. Résultats de l'étude ROOTS, une étude multicentrique observationnelle et non interventionnelle Belge destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité du liraglutide chez des patients diabétiques de type 2. *Diabetes Metab* 2014 ; 40 (Suppl. 1) : A29.
8. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowls CL, Holcombe JH *et al.* Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res.* 2008; 24 (1) : 275-286.
9. Preumont V, Hermans MP, Brichard S, Buysschaert M. 6-month exenatide improves HOMA hyperbolic product in type 2 diabetic patients mostly by enhancing beta-cell function rather than insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2010; 36: 293-298.
10. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiency controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 642-649.
11. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk : a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; Jul 6. doi: 10.1111/dom.12175.
12. Buysschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van belle A, Dumoutier L. Improvement of psoriasis during GLP-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T cells number: a prospective case series study. *Br J Dermatol* 2014; doi: 10.1111/bjd.12886.
13. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D *et al.* Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-50.
14. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C *et al.* DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (5): 1301-1310.
15. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, Malloy J, Walsh B, Yan P *et al.* Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 431-39.
16. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K *et al.* Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomized trial. *Lancet* 2010; 375: 2234-43.
17. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR *et al.* Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. *Lancet* 2013; 381: 117-24.
18. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H *et al.* Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes care* 2012; 35: 683-689.
19. MacConell L, Pencek R, Li Y, Maggs D, Porter L. Exenatide once weekly: sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years. *Diabet Met Syndr Ther* 2013; 6:31-41.
20. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141(1):150-6.
21. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T *et al.* Pancreatic safety of incretin-based drug – FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 2014; 370 (9): 794-797.
22. Buysschaert M. Les effets secondaires pré-supposés des incrétinomimétiques l'emporteraient-ils sur les bénéfices ? *Louvain Med* 2014 ; 133 (3) : 144-146.

SUMMARY

In order to reach optimal glycemic control, a large number of antihyperglycemic drugs are currently available.

Incretinomimetics (DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues) are at present considered drugs of increasing clinical and therapeutic interest.

This article seeks to discuss the role and efficacy of Bydureon®, a once-weekly formulation of exenatide.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, treatment, GLP-1 analogue, once-weekly exenatide, Bydureon®.

Correspondance :
PR. (ÉM.) M. BUYSSCHAERT
Université catholique de Louvain
B-1200 Bruxelles
E-mail : martin.buysschaert@uclouvain.be

NOUVEAU!
Emballage de **24**
50 mg et 100 mg

SILDENAFIL Apotex®

Le sildénafil le moins cher

Le **Premier** et
le **Seul** sous les

Pour un emballage
de **24** cprs. de **100** mg

€50



25 mg x 4 cprs.	€ 6.99
50 mg x 4 cprs.	€ 12.40
50 mg x 12 cprs.	€ 14.60
NOUVEAU! 50 mg x 24 cprs.	€ 27.00
100 mg x 4 cprs.	€ 14.80
100 mg x 12 cprs.	€ 29.00
NOUVEAU! 100 mg x 24 cprs.	€ 49.50

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Sildenafil Apotex® 25 mg, comprimés pelliculés Sildenafil Apotex® 50 mg, comprimés pelliculés Sildenafil Apotex® 100 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Sildenafil Apotex 25 mg, comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 35,12 mg de citrate de sildénafil correspondant à 25 mg de sildénafil. Sildenafil Apotex 50 mg, comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 70,24 mg de citrate de sildénafil correspondant à 50 mg de sildénafil. Sildenafil Apotex 100 mg, comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 140,48 mg de citrate de sildénafil correspondant à 100 mg de sildénafil. Excipients : noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460) - croscarmellose de sodium (E468) - silice colloïdale anhydre (E551) - stéarate de magnésium (E572). Pelliculage : hypromellose (E464) - hydroxypropylcellulose - macrogol - dioxyde de titane (E171) **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement des hommes présentant des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. Une stimulation sexuelle est requise pour que Sildenafil Apotex soit efficace. **Posologie et mode d'administration** Voie orale. **Utilisation chez l'adulte** La dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour. Si le médicament est pris avec de la nourriture, l'action de Sildenafil Apotex peut être retardée par rapport à une prise à jeun. **Utilisation chez les personnes âgées** Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées. **Utilisation chez les insuffisants rénaux** Les recommandations posologiques décrites au paragraphe "Utilisation chez l'adulte" peuvent s'appliquer aux patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min). La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg. **Utilisation chez les insuffisants hépatiques** La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (par ex. une cirrhose), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg. **Utilisation chez les enfants et les adolescents** Sildenafil Apotex n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. **Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments** A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association n'est pas conseillée, l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stabilisés avant d'initier un traitement par sildénafil. De plus, une initiation du traitement par sildénafil à la dose de 25 mg doit être envisagée. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / guanosine monophosphate cyclique (GMPc), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée. Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'érection, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par ex. des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave). Sildenafil Apotex est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5. La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg), antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et en cas de troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinopathie pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiésterases rétinienne). Son utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée. **Effets indésirables** Le profil de sécurité de Sildenafil Apotex est basé sur 8691 patients ayant reçu les doses

recommandées au cours de 67 essais cliniques contrôlés versus placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafil ont été des céphalées, rougeurs, dyspepsie, troubles de la vision, congestion nasale, sensations vertigineuses et altération de la vision des couleurs. Les effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-marketing concernent une période estimée à plus de 9 ans. Les fréquences de ces effets ne peuvent pas être déterminées de façon fiable car les effets indésirables ne sont pas tous rapportés au Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et inclus dans la base de données de tolérance. Ci-dessous tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence plus importante que le placebo, sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (1/10), fréquent (1/100 et < 1/10), peu fréquent (1/1000 et < 1/100), rare (1/10 000 et 1/1000)). De plus, la fréquence des effets indésirables cliniquement importants rapportés après la mise sur le marché est incluse en tant que fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Effets indésirables cliniquement importants rapportés avec une incidence supérieure au placebo au cours des essais cliniques contrôlés et effets indésirables cliniquement importants rapportés au cours de la surveillance après commercialisation. **Affections du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité (rare) - **Affections du système nerveux** : céphalées (très fréquent) ; sensations vertigineuses (fréquent) ; somnolence, hypoesthésie (peu fréquent) ; accident vasculaire cérébral, syncope (rare) ; accident ischémique transitoire, crise d'épilepsie, récurrence de crise d'épilepsie (fréquence indéterminée) - **affections oculaires** : troubles visuels, altération de la vision des couleurs (fréquent) ; atteintes conjonctivales, troubles oculaires, troubles lacrymaux, autres troubles de l'œil (peu fréquent) ; neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN), occlusion vasculaire rétinienne, altération du champ visuel (fréquence indéterminée) - **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : vertige, acouphènes (peu fréquent) ; surdité* (rare) - **Affections cardiaques** : palpitations, tachycardie (peu fréquent) ; infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire (rare) ; arythmie ventriculaire, angor instable, mort subite d'origine cardiaque (fréquence indéterminée) - **Affections vasculaires** : rougeur (fréquent) ; hypertension, hypotension (rare) - **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : congestion nasale (fréquent) ; épistaxis (rare) - **Affections gastro-intestinales** : dyspepsie (fréquent) ; vomissements, nausée, bouche sèche (peu fréquent) - **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée (peu fréquent) ; syndrome de Stevens Johnson (SJS), syndrome de Lyell (fréquence indéterminée) - **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : myalgie (peu fréquent) - **Affections des organes de reproduction et du sein** : priapisme, Érection prolongée (fréquence indéterminée) - **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur thoracique, fatigue (peu fréquent) - **Investigations** : accélération des battements du cœur (peu fréquent) * Troubles de l'oreille: Surdité subite. Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le sildénafil. **Surdosage** Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée. En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines. **Durée de conservation** 24 mois. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Apotex Europe B.V. - Darwinweg 20, 2333 CR Leiden - Pays-Bas **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sildenafil Apotex 25 mg, comprimés pelliculés : BE380974 - Sildenafil Apotex 50 mg, comprimés pelliculés : BE380983 - Sildenafil Apotex 100 mg, comprimés pelliculés : BE380992 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2013



SILDENAFIL APOTEX®, Générique de Viagra®

MVG/14/2014

QUALITÉ ET SÉCURITÉ DES DONNÉES : ASPECTS PRATIQUES FAUT-IL AVOIR PEUR DE L'eHEALTH ?

J. de Toeuf

La plate-forme eHealth existe depuis six ans.

Elle a constitué un système d'échange électronique de données de santé caractérisé par une sécurité maximum, la prise en compte des volontés du patient, la traçabilité totale des transactions.

Elle a collaboré avec les initiatives régionales et communautaires, et aidé les partenaires à créer des bases de données de santé : sources authentiques validées et services à valeur ajoutée.

Les prestataires peuvent recourir à la plate-forme avec confiance.

La plate-forme eHealth a été créée par la Loi en 2008.

Sa mission est de mettre en place un système de services, et de relier entre eux des services existants, en vue de favoriser l'échange d'informations électroniques entre tous les acteurs des soins de santé, prestataires et fournisseurs de services, en garantissant le respect de la protection de la vie privée et du secret professionnel.

La vision stratégique est d'optimiser la qualité et la continuité des prestations des soins de santé, d'optimiser la sécurité pour le patient, de simplifier les formalités administratives accessoires, et en fin de compte d'offrir un soutien à la politique des soins de santé.

Les missions d'eHealth sont décrites dans la Loi. Elles sont au nombre de 10.

1. Développer une vision et une stratégie en matière d'eHealth.
2. Organiser la collaboration avec les autres instances publiques chargées de la coordination de prestations de services électroniques.
3. Être le moteur des changements nécessaires pour réaliser cette vision stratégique.

4. Déterminer les normes, standards, spécifications fonctionnelles et techniques et une architecture de base TIC.
5. Enregistrer les logiciels de gestion de dossiers de patients électroniques
6. Elaborer et gérer une plate-forme de collaboration permettant l'échange électronique des données de façon sécurisée et donc aussi les services de base nécessaires.
7. S'accorder sur une répartition des tâches et sur les normes de qualité.
8. Intervenir comme tierce personne de confiance indépendante pour le codage et l'anonymisation de données à caractère personnel relatives à la santé en faveur de certaines instances énumérées par la Loi, en appui de la recherche scientifique et de la politique de santé.
9. Promouvoir et coordonner la réalisation des programmes et projets.
10. Gérer et coordonner les aspects TIC de l'échange de données des dossiers de patients électroniques et prescriptions médicales électroniques.

La réalisation de ces missions passe par une description détaillée des moyens opérationnels à mettre en œuvre pour les réaliser. L'ensemble de ces processus fait l'objet d'un contrat triennal passé avec l'Etat Belge (Ministre des Affaires Sociales, Ministre du Budget, Institutions publiques de sécurité sociale et autorités communautaires et régionales).

Au sein de la plate-forme, il a été développé 10 services de base

1. Coordination des sous-processus électroniques
2. Environnement portail
3. Gestion intégrée des utilisateurs et des accès

4. Gestion des loggings
5. Système de chiffrement end-to-end
6. Boîte électronique personnelle pour prestataires de soins
7. Horodatage électronique
8. Codage et anonymisation
9. Consultations du Registre National et des Registres Banque Carrefour
10. Répertoire de référence (metahub)

Je tiens à souligner que ces services concourent à la sécurité totale du système de flux de données de soins. En effet, l'horodatage et la gestion de logging permet une traçabilité totale de toute connexion qui est faite avec un service extérieur par l'intermédiaire de la plate-forme.

La fonction de codage et anonymisation, fort contestée lors de la création de plate-forme, permet l'encodage de données de santé privées en rendant l'identité du propriétaire anonyme pour protéger la vie privée de chacun.

Le service de base codage et anonymisation applique le principe de séparation de fonctions, et a choisi pour ce faire la solution Oracle « Database Vault » qui garantit la séparation de fonctions (*segregation of duties*). Cette solution met en œuvre une séparation entre responsables sécurité et de gestion de structures (*data security management*), création des utilisateurs et autorisations (*account management*), consultation des logs (auditeurs) et gestion technique du système de gestion de données (*Database Resort Manager*). Pour aller plus loin dans la séparation des fonctions, les fonctions de *data security manager*, *account manager* et auditeurs sont assurées, pour chacune de ces fonctions, par une personne faisant partie du comité sectoriel de la sécurité sociale et de la santé, et pas par des personnes internes aux services à la plate-forme. La fonction de *Database Resort Manager* est assurée par la « SMALS ».

La gestion intégrée des utilisateurs et accès a pour but de garantir que seuls les prestataires de soins ou établissements de soins autorisés peuvent accéder aux données à caractère personnel.

L'inviolabilité des données échangées au travers de la plate-forme doit être garantie. Ces données sont transmises du point d'origine par exemple prestataire de soins au destinataire par exemple autre prestataire de soins en les rendant illisibles par quiconque se trouve sur le parcours du dossier au moyen d'une clé

de chiffrement. Il faut souligner que la plate-forme eHealth organise le transfert de données, les flux et que la plate-forme eHealth n'assure aucun stockage de données de nature médicale ou de santé. Les spécificités des systèmes de chiffrement asymétrique avec deux clés ou symétrique sont utilisées pour garantir le fait que les données sont rendues illisibles aux yeux des transporteurs de données, et donc de la plate-forme. Ils ne sont accessibles qu'à l'expéditeur et au destinataire.

Le répertoire de référence est un élément important constitutif de la plate-forme, c'est ce qu'on appelle couramment le système des « hubs et metahub ». Il contient, moyennant l'accord des patients concernés, la liste du type des données conservées auprès de quel acteur de soins de santé à propos de quel patient. Le but est de permettre l'accès rapide à des données médicales conservées auprès des prestataires et exclusivement auprès de prestataires (généralistes ou hôpitaux). Ce répertoire est conçu en cascade. Tous les hôpitaux sont reliés à un hub (un en Wallonie le Réseau Santé Wallon, un à Bruxelles Abru-met, et quatre en Flandre liés à des réseaux universitaires). La seule information que détient le hub est de savoir que Monsieur X a un dossier médical dans l'institution hospitalière Y. Le metahub eHealth assure simplement la connexion soit à un réseau local ou régional appelé hub (pour les hôpitaux) ou à un coffre-fort de santé (VITALINK) en Flandre pour le partage du schéma de médication du SUMEHR, du schéma de vaccination, et le dossier pharmaceutique partagé. Pour la Wallonie, c'est Inter-Med développé par l'ASBL FRATEM lié au réseau santé wallon qui assure cette fonction. Il existe aussi une banque de données décentralisée pour le dossier pharmaceutique partagé.

La deuxième couche du répertoire de référence se situe au niveau des hubs et tient à jour le répertoire de référence des institutions ou groupes avec qui il travaille.

La responsabilité de la conservation et de la disponibilité effective du dossier échangé se situe non pas au niveau de la plate-forme eHealth mais des établissements de soins concernés qui sont affiliés à un hub, ou au niveau des systèmes eux-mêmes Vitalink, Inter-Med, et le dossier pharmaceutique partagé.

Tout le système ne peut fonctionner que s'il y a des garanties quant à sa régulation : consentement éclairé du patient, enregistré par le biais du patient lui-même, du médecin, du pharmacien, de l'hôpital ou d'une mutualité, preuve de la relation thérapeutique et de la relation de soins (approuvé par la section santé du Comité Sectoriel Santé et Sécurité Sociale), possibilité pour le patient d'exclure certains prestataires de soins individuels de l'accès à ses données de santé (le patient seul peut enregistrer son choix d'exclusion de certains prestataires). D'autres

éléments sont encore inclus à titre de sécurité dans notre système comme la vérification des droits d'accès spécifiques aux documents, l'enregistrement de tous les accès aux données médicales et aux références.

Les services de base de la plate-forme eHealth sont connectés avec des organismes publics ou privés qui mettent à disposition des différents prestataires de soins leurs sources authentiques validées d'informations : les hôpitaux, la Croix-Rouge de Belgique, l'INAMI, le système MyCareNet pour l'assurabilité des patients, le SPF Santé publique..

De même, les services de base sont connectés avec nombre de services à valeur ajoutée, à la constitution desquels la plate-forme a prêté assistance. Ces services à valeur ajoutée sont aujourd'hui au nombre de 63 en production, 40 sont à l'étude. On retrouve parmi ces services et à titre d'exemples, l'alimentation et la constitution de différents registres médicaux : cancer, prothèses de hanche et genou, implants cardiaques, médicaments anti-TNF dans l'arthrite. On y trouve aussi :

- des services pour la gestion des services de garde de médecins généralistes et dentistes (Medega) ;
- un service permettant la communication électronique de rapports de garde vers le généraliste détenteur du DMG ;
- l'instrument BelRai Resident Assessment Instrument ;
- le soutien de la prescription de soins électronique interne dans 101 hôpitaux ;

- le système eBirth, déclaration de naissance électronique ;
- etc.

Il est important de souligner que tant le Comité de Concertation Utilisateurs que le Comité de Gestion d'eHealth ont approuvé un texte précisant que le règlement visant l'échange électronique des données de santé entre prestataires de soins concerne exclusivement les prestataires de soins chargés spécifiquement de la santé de la personne concernée. Sont exclus de la possibilité d'accéder à tout cet ensemble d'échanges de données médicales, et aux bases de données hébergées chez les prestataires, les prestataires de soins qui interviennent dans le cadre de la médecine d'assurance, de la médecine judiciaire, de la médecine du travail et des activités des mutualités : toutes ces catégories ont une législation propre qui règle les modalités d'accès aux données médicales des patients.

Ceci permet raisonnablement de conclure que les craintes diverses formulées depuis la création du système eHealth sont de moins en moins justifiées : les dispositions de sécurité, les recueils de consentement éclairé, les procédures d'identification de la relation thérapeutique, la limitation de l'accès à des acteurs traitant réellement les malades, doivent donner aux utilisateurs les apaisements nécessaires pour qu'ils profitent des avantages apportés par toutes les fonctionnalités du système eHealth

SUMMARY

Ehealth platform was created in 2006. It has conceived and implemented an IT system allowing communication of health data between healthcare professionals. The confidentiality of the data is guaranteed, maximum security has been built-in.

Respecting the patient's will has been included in the system, as the total traceability of the transactions.

The platform is working in accordance with policies and initiatives from the Belgian regions and communities from the Federal Authorities. It has created an organised database about health: validated authentic sources and value added services. It's concluded that the healthcare practitioners can trustfully use the platform services.

KEY WORDS

eHealth, informed consent, references database, Coding and anonymization.

Correspondance :
Docteur JACQUES de TOEUF
Président de eHealth
E-mail: j.detoef@skynet.be

Ne manquez pas votre Journal du médecin. Devenez membre du Le Journal **CLUB** du médecin

Pour 99 euros par an seulement
(y compris une foule d'avantages et un cadeau de bienvenue)

Langres : Denis Diderot, Centre de la Maison (des Lumières) > 42-44

Le Journal du médecin

La référence pour les médecins généralistes et spécialistes

1000/888 90

POSTE MÉDICAL DE GARDE RENDEZ-VOUS À RHISMES

BONIS DE LIQUIDATION HOLD-UP SUR VOTRE PENSION

ACCESSIBILITÉ AUX SOINS UN COLLECTIF RÉAGIT

BAROMÈTRE - MÉDICAMENTS BON MARCHÉ -

La DCI, la panacée ?

La Mutualité socialiste-Solidaris propose de rendre la prescription en DCI obligatoire pour les traitements aigus et lors de l'initiation d'un traitement chronique. Pour Pharma.be, le problème est mal posé : c'est au médecin de choisir. Pour Felbelgen, il faut surtout dynamiser le secteur du médicament bon marché et réduire les différences de prix beaucoup trop grandes.

À l'occasion de l'annonce de son dixième Baromètre « Médicaments bon marché », la Mutualité socialiste-Solidaris estimer que la DCI généralisée...

Un pas de géant

Un traitement non au point par une équipe française destinée à des milliers de personnes de par le monde. Les biologistes de l'Institut ont travaillé pendant six semaines à la conception de nouveaux adjuvants d'achèvement, le plus innovant de nos jours. Les chercheurs ont identifié l'enzyme clé pour accélérer cette réaction (un effet attendu de 10.000) et c'est de la même enzyme (F100) qu'ils ont identifié le facteur de croissance et empêché la formation de foyers. Pour contraindre ce développement, l'équipe a identifié une cible nouvelle et assure également la complémentation à l'échelle mondiale. Les études cliniques ont été réalisées par un consortium d'experts internationaux.

Le page 2/2

magasinerait près de 100 millions d'euros en moins selon des calculs mutualistes. Mais est-ce si simple ?

Le page 2

FAG

« Il est important qu'il y ait des accords de collaboration inter-cercles »

Aux commandes du Forum des associations de généralistes (Fag) depuis juin, après avoir succédé à Jean-François Soupart, Guy Deiré a devant lui quelques chantiers de longue haleine.

Parmi les sujets qui font le « buzz » chez les généralistes et que le jeune président de 37 ans devra prendre à bras-le-corps, on trouve – ô surprise – l'équipe qui prend soin des gardiens. Si la profession est adoptée par l'État, il s'agit de garantir que le système fasse son chemin dans les mentalités, sans chercher à l'imposer à tout prix. Par contre, il reste à clarifier ce que signifie la sécurité des GAG.

Le page 2

Surfez sur : www.lejournaldumedecin.com/avantage

LE GLAND, CET INCONNU

B. Leroy

Les pathologies inflammatoires du pénis, particulièrement du gland, peuvent être facilement confondues avec des néoplasies intraépithéliales. D'autres, d'apparence banale, peuvent par contre progressivement évoluer vers un processus de cancérisation. Dans ces conditions qui peuvent s'avérer potentiellement dramatiques, la connaissance et la reconnaissance des ces affections s'avèrent prépondérantes.

INTRODUCTION

Ce titre paraît provocateur.

Il souligne cependant la difficulté clinique de la pathologie pénienne dans son ensemble cutané (fourreau et gland avec extension éventuelle au scrotum et aux plis inguinaux) lorsque celle-ci n'est pas corrélée à d'autres éléments susceptibles de guider sur la voie rapide du diagnostic, nous laissant souvent hésitant sur le chemin nébuleux de la perplexité.

De fait, cette situation est particulièrement pertinente pour les lésions inflammatoires isolées et chroniques qui vont souvent s'exprimer de façon peu spécifique dans cette région semi-muqueuse et risquer de ne faire envisager que les diagnostics trop « classiques ».

L'essentiel sera de ne pas tomber dans le piège du péremptoire ou de la banalisation, source d'errances thérapeutiques, en occultant une pathologie cancéreuse débutante, point de départ de complications ultérieures qui peuvent s'avérer dramatiques à l'arrivée.

Vouloir envisager le catalogue des dermatoses génitales masculines de façon scolaire serait logiquement lassant et contre productif.

Après un bref aperçu des aspects morphologiques normaux et de quelques affections infectieuses classiques, nous allons nous concentrer, dans cet exposé, sur les néoplasies intraépithéliales du pénis et les

principales pathologies inflammatoires chroniques qui peuvent facilement mimer ces lésions précancéreuses ou en faire le lit. Même si ces affections ne sont pas fréquentes, elles sont souvent méconnues bien qu'elles soient indispensables à reconnaître. Celles-ci empruntent des éléments aux localisations balano-préputiales des dermatoses communes et aux affections spécifiques du pénis.

Je vous propose de visiter ou de revisiter ces « inconnus du gland ».

VARIATIONS MORPHOLOGIQUES CUTANÉES

Motif de consultation fréquente, ces variations anatomiques méritent d'être reconnues. Elles permettront d'apaiser l'anxiété des patients, essentiellement adolescents, qui se découvrent. Cette identification sera particulièrement efficace lorsque le diagnostic d'évidence normale se reflétera promptement et sans hésitation dans les yeux du dit malade. Les plus courants sont les papules perlées de la couronne balanique et les grains de Fordyce.

Papules perlées du gland

Il s'agit de petites excroissances plus ou moins translucides, essentiellement accrochées autour de la couronne balanique en une ou plusieurs lignes, de densité et de taille variable (0,5 à 2 mm). Encore décrites autrefois sous le vocable d'« hirsutisme balanique », on estime que ces petites formations angiofibreuses peuvent se retrouver de façon normale chez plus ou moins 30 % des individus au moment de la puberté. Celles-ci vont régresser progressivement avec l'âge et le frottement, plus vite chez le sujet circoncis. On y retrouve parfois des corpuscules tactiles qui peuvent jouer un rôle physiologique au moment du coït. L'essentiel sera de les connaître et les reconnaître afin de ne pas les confondre avec des condylomes, évitant ainsi les répercussions psychologiques et relationnelles de même que les thérapeutiques inutiles et inefficaces. Maître-mots : normaliser, bandliser, ras-

surer et, évidemment, ne pas traiter. En cas d'association possible avec des condylomes papuleux, la dermoscopie peut nous aider à les différencier, bien que l'aspect clinique soit bien différent.

Grains de Fordyce

Il s'agit très spécifiquement d'hétérotopies sébacées, non annexées à des follicules pileux. Elles forment des petites papules jaunâtres essentiellement visibles sur le fourreau (partie glabre plus distale), la face interne du prépuce voire autour du frein ; on n'en trouve pas sur le gland lui-même. La traction sur la peau du fourreau permet leur plus nette visualisation. Celles-ci ne doivent pas être confondues avec des molluscums contagiosums.

PATHOLOGIE INFECTIEUSE : MORCEAUX CHOISIS

Les balanites (atteinte du gland) et balanoposthites (atteinte du gland et du prépuce) infectieuses sont essentiellement aiguës mais peuvent occasionnellement se répéter en donnant cette impression de « chronicité ».

Dermatoses virales

L'**herpès génital** (habituellement HSV2, occasionnellement HSV1) sera facilement reconnu par l'apparition brutale de petites vésicules, souvent précédées de gêne ou de prurit et qui vont se rompre rapidement pour donner cet aspect classique d'érosions plus ou moins douloureuses; habituellement multiples elles peuvent varier en intensité et en nombre au cours des épisodes de récurrence. Le diagnostic se fera par un frottis et mise en culture, recherche des antigènes viraux ou PCR. La sérologie n'a aucun intérêt en cas de récurrence. Il s'agit d'une IST qui sera à traiter de façon spécifique par aciclovir (5 x 200 mg / j, 5 j) ou valaciclovir (2 x 500 mg / j, 5 j).

Molluscum(s) contagiosum(s). Pathologie actuellement en résurgence, particulièrement chez l'enfant à prédisposition atopique, cette pathologie contagieuse s'observe de plus en plus fréquemment chez l'adulte dans le cadre d'une infection sexuellement transmise. Ils se présentent, comme chez l'enfant, sous forme de petites élevures plus ou moins translucides ou inflammatoires, avec une ombilication centrale fréquente et un petit pertuis qui laisse parfois s'échapper un matériel blanchâtre et crayeux, constitué d'amas de cellules épidermiques altérées, kératosiques. Cet aspect clinique est lié à l'effet cytopathogène de l'atteinte virale à poxvirus (virus à ARN) dont on a identifié au moins 2 sous-types, MCV1 et MCV2. Exceptionnellement diagnostiqués par les patients (ou patientes), ceux-ci vont consulter pour un vague prurit et la survenue de « boutons bizarres »

souvent difficilement décelables à l'œil nu, perdus dans la forêt pubienne et les lésions de grattage. Ils peuvent plus facilement se voir sur le fourreau et les bourses et forment parfois de papules ou des petits nodules inflammatoires. Le traitement fait appel au curetage ou à la cryothérapie (surtout sur le fourreau) après avoir insisté de raser les poils pour une meilleure visibilité. L'atteinte du gland est beaucoup plus rare. Ils ne doivent pas être confondus sur le fourreau avec des grains de Fordyce. L'aspect clinique de départ doit aussi être distingué d'une phtiriasis.

Les **condylomes** font partie des IST les plus fréquentes avec leur double impact, à la fois sur les relations sexuelles mais également le risque oncogène potentiel de certains sous-types de papillomavirus. Leur prise en charge précoce est primordiale ainsi que le suivi à long terme. Ce risque de transformation maligne sera abordé dans le chapitre des néoplasies intraépithéliales. L'approche thérapeutique sera fonction de du nombre et des localisations : de la cryothérapie, complétée éventuellement par l'imiquimod (Aldara®), en passant par la vaporisation au laser CO2 ablatif jusqu'à l'excision chirurgicale pour les lésions étendues ou multiples. Le suivi est indispensable pour contrôler d'éventuelles récurrences (aucune technique n'apporte une guérison à 100 %) et dépister toute évolution vers une néoplasie intraépithéliale

Dermatoses parasitaires

La **gale sarcoptique** (*Sarcoptes scabiei* var. *hominis*) peut très fréquemment toucher les régions génitales et particulièrement le fourreau, le gland et les bourses. Dans ces régions, on visualisera des lésions spécifiques telles que des sillons mais surtout des nodules inflammatoires qui peuvent être contingents de l'épisode infectieux (« nodules scabieux ») et parfois persister après guérison (« nodules post-scabieux »). Leur distinction se fera sur la présence ou non d'autres lésions actives de gale. Ces nodules sont liés à la particularité de la peau à cet endroit (grande laxité) et à la réponse immunitaire vis à vis des particules antigéniques du sarcopte, des ses œufs ou des ses déjections. Les nodules post-scabieux sont parfois très prurigineux et nécessitent un traitement corticoïde topique puissant (en contrôlant le risque d'atrophie périphérique) et parfois des injections de corticoïdes dépôt (Kénacort A®, Albicort®) pur ou dilué de moitié au sérum physiologique.

Infections mycotiques

Il s'agit essentiellement de balanite et balanoposthite candidosique, les dermatophytes préférant s'installer au départ dans les plis (inguinaux notamment). Elle se manifeste par une inflammation prurigineuse du gland et/ou du prépuce, papuleuse voire discrètement pustuleuse ou érosive souvent associée à la présence d'un enduit blanchâtre chez le pa-

tient non circoncis du fait de l'environnement chaud et humide favorisant; elle sera plus squameuse chez le sujet circoncis. La contamination est souvent sexuelle puisque les levures de type *Candida* ne sont pas des résidents des organes génitaux masculins au contraire du vagin adulte ou du tube digestif. La candidose chronique chez l'homme est favorisée par la prise d'antibiotiques au long cours et surtout de diabète non connu ou mal équilibré. Une infection par le VIH doit être recherchée si aucun autre facteur favorisant n'est retrouvé, à fortiori en association à une candidose bucco-pharyngée ou d'autres signes d'appel. Le diagnostic est très simple à confirmer par un frottis et examen mycologique direct au microscope qui nous montre directement la présence de filaments et spores après coloration au KOH-Parker. La culture nécessite quelques jours pour le résultat. Le traitement, synchronisé avec la ou les partenaires, repose sur les imidazolés topiques en crèmes (type Dakarin®, Travogen®, Myk-1®) ; l'adjonction d'un traitement par voie générale est souvent nécessaire (itraconazole 200 mg/ j, en 1 prise, 7 j, aux repas ; fluconazole, 100 mg / j 7 j)

PRINCIPALES BALANITES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Ces différentes pathologies inflammatoires seront habituellement de longue évolution et un diagnostic de certitude doit être dès lors être porté. Si les lésions ne sont pas suffisamment typiques ou si elles récidivent systématiquement après un traitement bien conduit, un prélèvement biopsique est indispensable tant pour assoir le diagnostic et rassurer le patient que pour exclure une néoplasie débutante et modifier la stratégie thérapeutique en conséquence. Les différents traitements font appel aux corticoïdes locaux en crèmes, puissants (Elocom®, Cutivate®, Nerisona®, Locoid®, Adavantan®, Betnelan®) ou très puissants (Dermovate®, Diprolène®, Diprosone®), en fonction de l'importance de l'atteinte et de la localisation. Ceux-ci peuvent entraîner une atrophie qui peut survenir assez rapidement (7 à 10 j) et nécessitent donc une surveillance thérapeutique avec un espacement progressif des applications.

Psoriasis génital

Les organes génitaux externes sont très souvent touchés dans cette affection autoinflammatoire chronique. Prépondérant dans la forme dite « inversée » en association fréquente avec une atteinte des autres plis, du cuir chevelu et des ongles, le psoriasis génital peut aussi s'observer dans la forme « en plaque ». Son diagnostic sera facile dans ce cas. Il sera beaucoup plus malaisé en cas de balanite ou de balanoposthite isolée.

La balanite psoriasique se présente sous forme de plaques érythémateuses isolées, multiples ou coalescentes, bien circonscrites ; elles ne sont pas squameuses chez l'homme non circoncis et plus squameuses chez le sujet circoncis.

Le psoriasis génital peut être responsable de symptômes désagréables tels que du prurit, des picotements ou sensation de brûlure surtout en cas de fissures (lors des mictions). Perturbation de la vie sexuelle et gêne fonctionnelle au moment des rapports sont aussi au rendez-vous. Les corticoïdes puissants peuvent être utilisés à la demande.

Les différents types de lichen

Le **lichen plan** a un aspect annulaire caractéristique sur les organes génitaux externes, particulièrement sur le fourreau et le gland mais aussi sur le scrotum. Les lésions sont formées de petites papules violines prurigineuses, éventuellement agencées en anneau avec un centre plus ou moins atrophique ou faites de papules plus grandes avec bordure active. Les stries blanchâtres typiques observées fréquemment sur peau glabre (stries et réseau de Wickham) sont beaucoup moins évidentes mais peuvent s'observer au dermoscope. L'atteinte génitale peut être associée au lichen plan cutané et aux atteintes buccales. La balanite lichénienne peut souvent devenir chronique. Le traitement est basé sur les corticoïdes topiques puissants. Il est parfois malaisé de distinguer de certaines formes de candidose papuleuse. La biopsie est rarement nécessaire car les lésions sont très souvent parlantes mais celle-ci est parfois incontournable en cas de discordance diagnostique ou pour rassurer le patient.

L'importance de la réaction inflammatoire peut induire une nécrose épidermique partielle induisant des érosions plus ou moins douloureuses, entourées de papules leucokératosiques, typiques de la forme érosive (**lichen érosif**). L'évolution peut être synéchiante et associée à un lichen érosif de la muqueuse gingivale vestibulaire. Cette forme sera beaucoup plus chronique, évoluant vers la sclérose et l'atrophie, parfois difficilement distinguable du lichen scléreux. L'examen histologique et immunohistochimique permettent d'exclure une bullose auto-immune. Le traitement est basé sur les corticoïdes topiques puissants ou les immunomodulateurs topiques (TIMs), le tacrolimus (Protopic®) et le pimecrolimus (Elidel®); en cas d'échec, une posthectomie peut être envisagée.

Le **lichen scléreux** est une affection inflammatoire chronique, sclérosante et évolutive qui touche surtout les muqueuses génitales et anales mais parfois aussi la peau (lichen scléreux cutané ou « White Spot Disease »). L'atteinte génitale masculine est assez fréquente ; elle représente environ 15 % des derma-

tosés péniennes. L'origine n'est pas encore élucidée mais une origine auto-immune est suspectée par la découverte d'auto anticorps contre une protéine de la matrice intercellulaire (ECM-1). Cette affection touche en général l'homme d'âge moyen non circoncis mais également la femme en post ménopause et l'enfant. Elle se manifeste au départ par des macules et papules inflammatoires (phase oedémateuse) sur le gland et/ou le prépuce voire le méat; celles-ci évoluent progressivement vers des plaques blanchâtres, porcelainées et une infiltration scléreuse, aboutissant parfois à un anneau scléreux. Les tractions font apparaître des fissures, des érosions parfois douloureuses et des pétéchies. En conséquence, un paraphimosis peut progressivement s'installer jusqu'à un phimosis serré empêchant le décalottage; des troubles mictionnels peuvent se produire en cas d'atteinte périnéale. Il va de soi que les rapports sexuels vont être largement perturbés avec érections douloureuses et troubles de la fonction sexuelle. L'évolution est souvent capricieuse ; seuls les corticoïdes très puissants pourront contrôler et réduire l'évolution sclérosante. En cas d'échec, la posthécotomie s'avère indispensable en cas de phimosis serré ainsi que les méatotomies en cas de répercussion sur la fonction urinaire.

Le risque majeur de cette affection chronique est son évolution potentielle en néoplasie intraépithéliale et en cancer épidermoïde évalué entre 4 et 8 % selon les études. Le suivi est donc indispensable.

Balanite (balanoposthite) à plasmocytes de Zoon

Cette balanite décrite par Zoon en 1952 est caractérisée par l'importance de l'infiltrat plasmocytaire à l'examen histologique. Cette dermatose touche exclusivement l'homme non circoncis à partir de la cinquantaine, parfois plus tard mais aussi plus tôt. L'évolution est chronique et les facteurs favorisants sont essentiellement un manque d'hygiène avec rétention de smegma et prolifération bactérienne sous l'occlusion du prépuce et réaction inflammatoire; la chaleur et les frictions contribuent à son éclosion.

Cliniquement cette dermatose touche pratiquement toujours le gland et le sillon balanopréputial avec une image en miroir sur le feuillet interne du prépuce. Elle se caractérise par des plaques inflammatoires localisées et remarquablement fixes, d'aspect lisse, brillant, humide et vernissé prenant parfois un couleur brun chocolat ou rouge orangé. Occasionnellement les lésions peuvent devenir érosives voire bourgeonnantes ou végétantes imposant d'exclure une néoplasie de type maladie de Bowen. Les traitements à base de corticoïdes locaux peuvent aider mais la circoncision reste le traitement de choix qui apporte une guérison en quelques semaines.

NÉOPLASIES INTRAÉPITHÉLIALES DU PÉNIS (NIE)

Les lésions dites « précancéreuses » des muqueuses génitales sont bien définies en pathologie, essentiellement dans la littérature anglo-saxonne, par la notion de PIN (*Pinal Intraepithelial Neoplasia*), VIN (*Vulvar Intraepithelial Neoplasia*) et AIN (*Anal Intraepithelial Neoplasia*) qui incluent le terme de « néoplasie » et donc de cancer, avec une gradation de 1 à 3. Le niveau 1 ne correspond qu'à des états inflammatoires bénins, le plus souvent HPV-induits, alors que les stades 2 et 3 sont considérés comme des phases de développement néoplasique avant l'extension vers un carcinome invasif. Cette terminologie de PIN, AIN et VIN est cependant peu didactique pour les cliniciens car elle exprime des caractéristiques histologiques qui ne correspondent pas directement aux aspects cliniques et évolutifs. Celle-ci est dès lors peu utilisée en pratique courante par la communauté médicale, dermatologique en particulier.

Les carcinogènes incriminés de façon prépondérante sont différents pour les carcinomes cutanés (rôle majeur des radiations ionisantes, essentiellement les ultraviolets, beaucoup moins des papillomavirus) par rapport aux carcinomes des muqueuses anogénitales dont l'impact des papillomavirus apparaît clairement. D'autres facteurs sont également impliqués dans le développement de ces NIE anogénitales, comme certaines affections inflammatoires chroniques (lichen scléreux en particulier) ou les ultraviolets dans certaines conditions chez l'homme (naturisme et surtout PUVAthérapie sans protection des régions génitales) qui ont bien été démontrés comme inducteurs de carcinomes épidermoïdes.

Les carcinomes épidermoïdes (CE) génitaux sont rares en Europe et en Amérique du Nord et ne représentent qu'environ 2% des cancers épithéliaux chez l'homme et 4 à 5% chez la femme ; par contre, leur incidence est particulièrement élevée dans certains pays d'Afrique, en Asie et en Amérique du Sud, où elle peut représenter 10 à 20% des cancers épidermoïdes chez l'homme. Ceux-ci sont favorisés par la mauvaise hygiène et surtout les infections à HPV, retrouvées dans 1 cas / 2 dans les localisations péniennes et 1 cas / 3 pour la région vulvaire.

Nous n'aborderons pas, dans cet exposé, les autres néoplasies intraépithéliales non dyskérotosiques telles que la maladie de Paget extramammaire (MPEM) qui peut ressembler cliniquement et histologiquement à une NIE (distinguée par le marquage positif de la cytokératine 7 dans la MPEM) ou le mélanome *in situ*.

On distingue les NIE HPV-induites et non HPV-induites.

NIE HPV-INDUITES

Il s'agit des néoplasies intraépithéliales dyskératosiques qui doivent être considérées comme des carcinomes *in situ*. Tous les types viraux HPV oncogènes (HPV 16, 18, 31, 33) sont incriminés et vont se retrouver dans environ 90% des cas. On distingue cliniquement la maladie de Bowen (MB) et la papulose bowénoïde (PB); l'érythroplasie de Queyrat (EQ) est considérée par la plupart des auteurs comme une forme de MB; certains auteurs anglo-saxons la distinguent encore actuellement, arguant de son aspect clinique et évolutif différent ainsi que de la prévalence spécifique de l'HPV 8. Néanmoins, il paraît plus rationnel de la considérer comme une forme de maladie de Bowen, probablement plus agressive, en raison de sa similitude histologique qui ne permet pas de la distinguer. Ces lésions ont une image histologique commune assimilable à un carcinome *in situ* et à la maladie de Bowen cutanée. On retrouve à l'examen microscopique des anomalies architecturales et cytonucléaires pratiquement réparties sur toute la hauteur de l'épithélium, incluant des mitoses anormales plus ou moins abondantes avec noyaux géants, parfois multiples, des images dyskératosiques, des koilocytes (témoins de l'infection HPV) et de la parakératose. La distinction anglo-saxonne entre forme basaloïde (plus basophile, à haut rapport nucléo-cytoplasmique, lié au tassement des kératinocytes) et forme condylo-mateuse (« warty », plus papillomateuse et riche en éléments koilocytaires) est purement morphologique et sans conséquence pronostique, les deux pouvant d'ailleurs se rencontrer dans une même lésion. Malgré leurs similitudes histologiques et étiologiques, ces lésions précancéreuses ont des pronostics évolutifs différents, ce qui implique une stratégie thérapeutique spécifique.

Papulose bowénoïde (PB)

Localisées sur le gland et/ou le prépuce (mais aussi dans la région périanale ou vulvaire), ces lésions papuleuses généralement asymptomatiques plus ou moins inflammatoires ou pigmentées surviennent chez des patients plus jeunes. Elles peuvent être isolées ou coalescentes voire multicentriques. L'évolution est lente, sans régression spontanée. Très fréquemment associée à l'HPV 16, d'autres sérotypes oncogènes peuvent aussi être retrouvés en immunomarquage (18, 31, 39). Certains considèrent ces lésions comme des condylomes (condylomes plats); cependant, sur le plan histologique, on retrouve une image de carcinome *in situ* qui contraste avec leur évolution généralement bénigne; des transformations en carcinome spinocellulaire (SCC) ont été décrites, particulièrement chez les patients HIV. Cette occurrence doit bien sûr entrer en ligne de compte pour la prise en charge thérapeutique et la surveillance.

Maladie de Bowen (MB) anogénitale

Initialement décrite en 1912 dans sa forme cutanée, la première publication d'une forme génitale vulvaire a été proposée en 1943 par Knight. La MB se présente sous la forme d'une plaque solitaire des régions ano-génitales, plus ou moins infiltrée, kératosique (*forme leucoplasique*) ou érythémateuse (*forme érythroplasique*, ou « érythroplasie de Queyrat ») qui grandit progressivement sans rémission spontanée. Elle survient chez des patients habituellement plus âgés. L'image histologique montre également un aspect de carcinome *in situ*. L'évolution en carcinome spinocellulaire invasif est plus fréquente que pour la PB (environ 5% des cas) et doit donc être prise en charge de façon énergique. La forme érythroplasique peut être unique ou multiple; cette « plaque rouge » décrite par Queyrat en 1911 a une incidence plus élevée de transformation en carcinome spinocellulaire invasif que la PB et la MB leucokératosique, évaluée entre 10 et 33%. L'apparition d'une ulcération est un signe d'alarme d'évolution en SCC invasif. À noter que l'association « classique » entre MB et cancers internes n'a pas été confirmée dans une étude récente portant sur une vingtaine de cas, suivis pendant 25 ans. Sur le plan clinique, la distinction entre MB et affections inflammatoires chroniques telles que le psoriasis localisé ou plus encore, la balanite de Zoon, est difficile à établir. Un prélèvement biopsique s'avère dès lors indispensable pour les distinguer de façon certaine.

Prise en charge thérapeutique des néoplasies intraépithéliales dyskératosiques

Classiquement, l'excision chirurgicale reste un premier choix pour des lésions accessibles à haut risque de transformation comme la MB; elle présente aussi l'avantage d'un contrôle histologique mais des risques de mutilation plus ou moins important. D'autres options thérapeutiques peuvent être envisagées comme la destruction par électocoagulation, le laser ou la cryothérapie (pour les papuloses bowénoïdes); le risque cicatriciel est à évaluer. Il n'y a cependant pas de traitement efficace à 100%. Actuellement, la chimiothérapie locale (5-FU ou Efudix®) sera avantageusement remplacée par l'imiquimod (Aldara®) pour son action antivirale et antitumorale spécifique. Son utilisation sera probablement un premier choix dans la PB et dans la MB avant chirurgie éventuelle, sous contrôle strict, ou en complément d'un traitement chirurgical « limité » ou incomplet. Cet agoniste du récepteur Toll TLR7 induit une réponse inflammatoire conséquente, particulièrement dans les régions muqueuses. Cet effet positif doit bien être souligné au patient sous peine d'échec thérapeutique. Bien que différentes publications ont fait état d'une bonne efficacité de la photothérapie dynamique dans ces indications, notamment dans

les VIN, son utilisation pratique est plus complexe en raison de la localisation de ces lésions muqueuses et de la douleur induite, difficilement contrôlable pour les lésions péniennes. Le traitement radiothérapique est hautement contre-indiqué dans ces états précancéreux sous peine de les voir évoluer en carcinome invasif. Un suivi régulier et prolongé est indispensable, même en cas de guérison clinique apparente.

LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES NON HPV-INDUITES

Ces NIE se développent sur des affections dermatologiques chroniques, essentiellement le lichen scléreux, parfois le lichen plan particulièrement dans sa forme érosive. Elles sont le plus souvent de type NIE différenciées, par opposition au NIE indifférenciées HPV-induites. Elles touchent le pénis mais également la vulve et la région périnéale.

NIE différenciées sur lichen scléreux (LS)

La description du lichen scléreux et du lichen plan a été abordée en détail dans le paragraphe consacré aux affections inflammatoires du pénis. En l'absence de traitement correct, l'inflammation chronique et l'atrophie progressive vont favoriser la survenue de plaques leucoplasiques plus ou moins érythémateuses et verruqueuses, peu symptomatiques, ce pourquoi les patients consultent souvent tardivement. Sur le plan histologique, on peut observer un épithélium hyperplasique à l'architecture désorganisée avec des atypies cytonucléaires marquées (noyaux hyperchromatiques, mitoses, dyskératoses). Sans prise en charge thérapeutique adéquate, ces lésions précancéreuses vont évoluer vers un carcinome épidermoïde. Les études épidémiologiques étudiant l'incidence des CE sur LS chez l'homme sont rares. Selon certaines études européennes, des signes de LS génital pourrait se retrouver dans près de 50% des cas de CE du pénis. L'incidence du CE vulvaire développé sur LS paraît encore plus fréquente.

Autres NIE différenciées

Il s'agit de NIE développées sur **lichen plan** (LP) essentiellement de type **érosif**. Des formes intermédiaires entre LS et LP sont décrites et l'évolution chronique de ces états inflammatoires favorise la transformation en lésions précancéreuses, indistinguables des autres formes de NIE différenciées

La **balanite pseudo-épithéliomateuse kératosique et micacée**, individualisé par Lortat-Jacob et Civatte (également décrite comme balanite leucokératosique et synéchiante), correspond en fait à un état hyperplasique plus ou moins kératosique précancéreux des régions génitales, pénienne ou vulvaire. L'aspect clinique d'une plaque leucokératosique apparemment banale associé à une image histologique paradoxalement rassurante ne doit pas faire oublier l'évolution potentiellement dramatique de ces hyperplasies épithéliales verruqueuses (ou *squamous hyperplasia* dans la littérature anglo-saxonne) en carcinome invasif, fréquemment métastatique.

Prise en charge thérapeutique des NIE différenciées

Il est important d'avoir préalablement un traitement correct des états inflammatoires, lichen scléreux et lichen plan, qui prédisposent au développement de lésions précancéreuses. Cette prise en charge précoce permet d'éviter cette évolution péjorative. Un suivi strict doit être proposé après toute intervention chirurgicale du LS. Si une NIE survient sur LS mis en évidence histologiquement et non traité, l'option thérapeutique locale du LS à base de corticoïde puissant, peut être proposée en première intention sous étroite surveillance, ces NIE régressant souvent dans ces conditions. En cas d'échec ou de NIE développées sous LS traité ou survenant sans LS évident, l'approche chirurgicale est directement indiquée. L'imiquimod (Aldara®) ou la PTD n'ont pas fait preuve d'efficacité dans ces indications.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Toute lésion inflammatoire et/ou leucokératosique anogénitale d'évolution chronique, infiltrée ou non, à fortiori érosive ou ulcérée doit faire l'objet d'un prélèvement biopsique représentatif afin d'en préciser la nature. En cas de discordance histo-clinique, une confrontation anatomoclinique doit être envisagée, le cas échéant avec une nouvelle biopsie. Un traitement précoce des lésions précancéreuses génitales est essentiel afin d'éviter une évolution en carcinome épidermoïde invasif à haut pouvoir métastatique, de pronostic réservé et des traitements lourds et mutilants.

RÉFÉRENCES

1. Chaîne B, Janie M. Dermatoses génitales masculines. In : *EMC-Dermatologie* 2013 ; 8(4) : 1-16.
2. Dupin N, Grosshans E. Affection de la muqueuse génitale masculine et de la verge. In : *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 844-848, Elsevier Masson, Paris, 2009.
3. Tennstedt D, Leroy B. Dermatoses inflammatoires du gland et de la verge. *Louvain Med.* 2011 ; 130 (8) : 298-301.
4. Leroy B, Tennstedt D. Lésions précancéreuses du pénis. *Louvain Med.* 2011 ; 130 (8) : 301-309.
5. Renaud-Vilmer C, Cavalier-Balloy B. Les lésions précancéreuses du pénis. *Ann Dermatol Venerol.* 2010 ; 137 : 486-492.
6. Henquet CJM. Anogenital malignancies and pre-malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011 ; 25 : 885-895.

SUMMARY

Chronic inflammatory penile diseases can easily be confounded with intraepithelial neoplasia while others might evolve to true neoplasia. Diagnostic clues are emphasised in order to avoid potentially dramatic outcome.

KEY WORDS

Penis, chronic inflammation, PIN.

Correspondance :
Dr BERNARD LEROY
Cliniques universitaires Saint Luc
Service de Dermatologie
1200 Bruxelles
E-mail : b.leroy@uclouvain.be

UNI DIAMICRON® 60mg



Un traitement de choix
pour les diabétiques de type 2

Jusqu'à
2 cp
au petit
déjeuner



DENOMINATION DU MEDICAMENT: UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, sécable gravé sur les deux faces; «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** La dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour, (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg:** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières: Sujets âgés:** UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Patients insuffisants rénaux:** chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse); il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés; - diabète de type 1; - pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; - insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; - traitement par le miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiant, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resuscrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez des patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS:** **risque d'hypoglycémie - contre-indiqué:** miconazole; **déconseillés:** phénylbutazone, alcool; **précaution d'emploi:** autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hypoglycémie - déconseillé:** danazol; **précaution d'emploi:** chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. **Majoration de l'effet anticoagulant** (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** **grossesse:** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **Allaitement:** contre-indiqué. **APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: **Hypoglycémies:** Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** • Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). • Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépatobiliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effet de classe: comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **SURDOSAGE:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS:** UNI DIAMICRON 60mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. **PRÉSENTATIONS:** boîtes de 30 ou 90 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57. 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 07/2012. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 09/2012 *Pour une information complète se référer au RCP

PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

F. Pirson

L'anaphylaxie, quelle qu'en soit la cause, correspond à un tableau clinique très spécifique susceptible d'évoluer dramatiquement à très courte échéance. Afin d'en faciliter l'identification rapide sur le terrain, la définition de l'anaphylaxie a été revue sur base de critères cliniques. La prise en charge initiale est bien codifiée en fonction du niveau de sévérité. L'épinéphrine en est le traitement de première ligne: elle doit être administrée sans délai par voie intramusculaire dans la cuisse. La surveillance médicale prolongée est toujours indispensable après avoir assuré le transfert du patient en salle d'urgence par le service d'aide médicale d'urgence et de réanimation.

INTRODUCTION

Les anaphylaxies sont sous-diagnostiquées et sous-traitées – Définition clinique de l'anaphylaxie

Plusieurs niveaux d'évidence révèlent qu'une proportion non négligeable de soignants (tous niveaux confondus) ne reconnaît pas une anaphylaxie lorsqu'elle se produit chez un patient et que l'épinéphrine ne constitue pas la première ligne de traitement de l'anaphylaxie sévère. Pourquoi l'anaphylaxie est-elle sous-diagnostiquée ?

Avant 2005, pour le public général, la définition de l'anaphylaxie était une réaction sérieuse à début rapide pouvant entraîner la mort. Pour les professionnels de la santé, l'anaphylaxie était caractérisée par une réaction systémique sérieuse résultant de la libération subite de multiples médiateurs par les basophiles et les mastocytes.

Les études (1-3) ont démontré qu'au milieu des années 2000, près de 55 % des accidents anaphylactiques d'origine alimentaires admis en salle d'urgence n'étaient pas considérés comme des anaphylaxies; plus de 30 % des admissions pour accidents allergiques dus aux venins d'insectes piqueurs étaient méconnus comme anaphylaxie alors qu'ils remplis-

saient les critères suffisants pour poser le diagnostic. Ce phénomène est observé tant en Europe qu'aux Etats-Unis où on espère pourtant avoir des soignants correctement formés. C'est avec ce constat dramatique que les sociétés savantes ont revu la **définition de l'anaphylaxie** pour en faire un diagnostic plus facilement identifiable sur base de critères cliniques (4). Cette définition est reprise dans la Figure 1. Le nombre de critères à remplir dépend du fait que l'exposition à l'allergène est inconnue, probable ou certaine. Le tableau clinique de l'anaphylaxie comprend obligatoirement :

1. Début rapide (minutes à heures)

[généralement < 30 min pour une allergie alimentaire ; < 15 min pour piqûre d'insecte ou administration parentérale de médicament]

ET

2. Atteinte des systèmes cutané, respiratoire, cardio-vasculaire ou gastro-intestinal

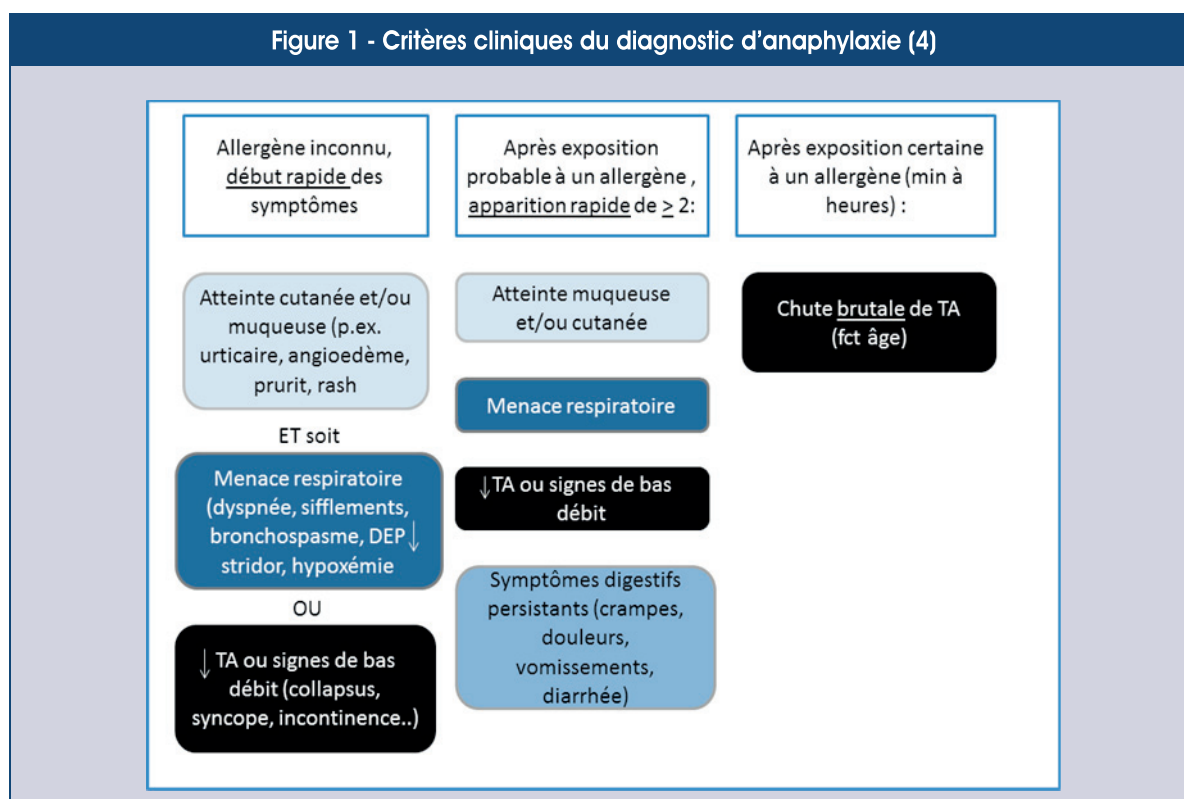
Ces critères diagnostiques ont une sensibilité de 96.7 % et une spécificité de 82.4 %

Toutefois, même si le diagnostic d'anaphylaxie est plus facilement posé grâce à cette définition plus réaliste, la sévérité de la réaction est encore sous-estimée et dans près de 47 % des anaphylaxies alimentaires sévères de l'enfant, l'épinéphrine n'est toujours pas administrée (5). Les revues systématiques de la littérature démontrent qu'il existe encore de grosses lacunes dans la prise en charge immédiate et à long terme de l'anaphylaxie (6, 7).

EPIDÉMIOLOGIE (8)

L'incidence de l'anaphylaxie en Europe est estimée entre 1.5 et 7.9/100 000 habitants-année et la prévalence à 0.3 % (95 % CI 0.1-0.5 %) avec un taux de mortalité de l'ordre de 0.001 %.

Figure 1 - Critères cliniques du diagnostic d'anaphylaxie (4)



Chute de la pression artérielle :

- ▶ pour les nourrissons et enfants : pression artérielle systolique basse * ou diminution de la pression systolique de plus de 30 % par rapport aux valeurs de base du petit patient

* Pression systolique basse chez l'enfant :

- Entre 1 mois et 1 an : <70 mmHg
- Entre 1 et 10 ans : < (70 mm Hg+ [2xâge])
- Entre 11 et 17 ans : < 90 mmHg

- ▶ pour les adultes : pression artérielle systolique <90 mm Hg ou diminution de >30 % par rapport aux valeurs habituelles du patient

L'existence de symptômes digestifs persistants dans un contexte suspect doit faire considérer l'injection d'adrénaline IM.

Les principales étiologies sont l'allergie alimentaire, l'allergie médicamenteuse et l'allergie au venin d'insecte. Dans 20 % des cas, la cause reste inconnue. Il existe des variations étiologiques en fonction de facteurs géographiques et en fonction de l'âge : chez l'enfant, la principale cause est bien l'allergie alimentaire. Le sexe est également un facteur modifiant la prévalence : les femmes font plus d'anaphylaxie et ont plus d'allergie aux aliments d'origine végétale et aux AINS que les hommes.

Plus de 17 millions d'Européens sont atteints d'allergies alimentaires et un enfant en âge scolaire sur quatre en Europe souffre d'allergie. Le nombre de réactions allergiques graves et potentiellement mortelles (anaphylaxies) dues aux allergies alimentaires chez les enfants est également en hausse.

SYMPTÔMES DE L'ANAPHYLAXIE

Très souvent, les manifestations cliniques vont toucher différents systèmes, certains plus souvent que d'autres (Figure 2) :

- ▶ cutanéomuqueux : prurit, rash, urticaire localisée ou diffuse, angioedème ;
- ▶ respiratoires : oppression thoracique, sifflements respiratoires, rhinite aiguë, cyanose, désaturation en O₂, stridor, crise d'asthme ;
- ▶ cardio-vasculaires : troubles du rythme (tachy- ou bradycardie), l'hyper puis l'hypotension, tendance syncopale, extrémités froides, angor ;

► digestifs : nausées, vomissements, douleurs épigastriques, crampes abdominales, diarrhée ;

► autres : troubles du comportement (apathie brutale, agitation), syncope, maux de tête, crise comitiale, crampes utérines, incontinence...

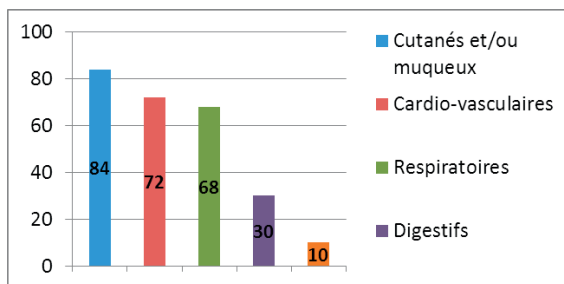


Figure 2 ► Fréquence (%) de survenue des signes cliniques d'anaphylaxie

Retenons qu'une anaphylaxie peut cependant se développer sans le moindre signe cutanéomuqueux.

La survenue de symptômes respiratoires et/ou cardio-circulatoires est un signe de gravité annonçant une anaphylaxie mettant en danger la vie du patient autrement dit potentiellement fatale.

La sévérité des symptômes est codifiée par la classification de Ring et Messmer (9) : les quatre grades de sévérité sont définis cliniquement par le type de symptômes observés (Tableau I).

La chronologie des manifestations cliniques de l'anaphylaxie peut apparaître selon trois schémas :

► uniphasiques (75 %) : début rapide et résolution en 1-2 h ;

► biphasiques (20 %) : première phase immédiate suivie d'une rémission de quelques heures et généralement une récurrence dans les 8 premières heures avec une seconde phase pouvant être plus sévère que la première ;

► soutenues (5 %) : persistance des signes aigus d'anaphylaxie pendant 24-36 h malgré les mesures thérapeutiques engagées.

Une maladie pré-existante peut augmenter la sévérité d'une anaphylaxie : asthme (surtout si peu ou mal contrôlé), cardiopathie congestive ou ischémique, mastocytose... Des co-facteurs sont souvent présents, en particulier chez le jeune adulte ou adulte plus âgé, tels que l'exercice physique, la prise d'AINS ou de β -bloquant ou d'alcool, la fièvre, l'infection aiguë, la période pré-menstruelle, le stress émotionnel : ces éléments peuvent favoriser l'apparition d'une anaphylaxie ou en augmenter la sévérité.

Le diagnostic différentiel clinique doit se faire très rapidement, sur le terrain, face au patient (Tableau II). La sévérité d'une anaphylaxie ne prédit nullement la sévérité d'une réaction ultérieure.

Tableau I – Sévérité clinique de l'anaphylaxie : Classification de Ring et Messmer (9)					
Grade	Peau et muqueuses	Respiratoires	Cardio-vasculaires	Digestifs	Neurologiques
1 Léger	Prurit nez-yeux, flush, urticaire angioedème				Angoisse, arrêt d'activité
2 Modéré	Idem	Rhinorrhée, enrrouement, dyspnée subjective	Tachycardie constriction thoracique	Nausées, vomissements, douleurs abdominales	Idem, impression de tête vide, paresthésies
3 Sévère	Idem	+ stridor (œdème laryngé), wheezing (bronchospasme), cyanose	Hypotension artérielle	Idem	+ confusion, impression de mort proche, convulsions
4 Très sévère	Idem	Détresse et arrêt respiratoire	Collapsus, arrêt cardiaque	Incontinence	Syncope, coma convulsif

Tableau II – Diagnostic différentiel principal de l’anaphylaxie face au patient

Syndrome allergique oral
Urticaire aiguë simple
Manifestations toxiques : accident scromboïde
Thyréotoxycose
Choc vaso-vagal
Choc cardiogénique
Choc septique
Choc hypovolémique
Manifestations neuro-psychiatriques

PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE EN BELGIQUE : ÉTAT DES LIEUX

En l'absence de registre national d'anaphylaxies ou de code d'identification dans le résumé clinique minimum permettant de prendre en considération également les admissions en salle d'urgence pour anaphylaxie modérément sévère, il est difficile d'établir une incidence ou une prévalence.

Une analyse récente (10) des 57 déclarations d'anaphylaxies sévères rapportées en 2011 et 2012 par neuf allergologues belges sur le Réseau allergeo-Vigilance (11) apporte toutefois quelques informations utiles. Ces 57 déclarations concernent 66 accidents dont la prise en charge a nécessité l'administration d'adrénaline et/ou le passage par la salle d'urgence et/ou l'appel d'un service médicalisé. Parmi ces 66 accidents, 75.8 % ont une origine allergique alimentaire, 15.2 % résultent d'une piqûre d'insecte, 7.6 % sont d'origine médicamenteuse et 1.5 % sont idiopathiques. L'âge moyen (\pm ET) des patients est de 36.5 ans (\pm 19.7) avec des valeurs extrêmes de 0.3 et 73 ans.

Deux tiers des accidents sont de grade 2, 2-3 et 3 de la classification de Ring et Messmer (9). Les cas les plus sévères (grade 3-4 et 4) relèvent d'anaphylaxie au venin d'hyménoptère.

Parmi les accidents déclarés d'origine alimentaire (n=50), 18 % sont survenus chez des enfants de moins de 16 ans. Dans 76 % des anaphylaxies d'origine alimentaire (AA) déclarées, il s'agissait du premier accident anaphylactique. Lorsque l'information est disponible, elle survient le plus souvent au domicile puis sur le lieu de vacances et ensuite le restaurant et le lieu de travail. Au moins un facteur de risque est identifié dans 70 % des cas. Treize AA sur 50 (26 %) sont prises en charge au domicile par le patient

seul et/ou sa famille dont deux avec résolution spontanée et deux autres avec injections d'adrénaline auto-injectable. Dans 19 AA (38 %), les patients se rendent en salle d'urgence par leurs propres moyens (dont 1 après injection d'adrénaline et 3 sur 19 recevront de l'adrénaline à leur admission). Dans 12 AA (24 %), les patients font appel directement au service « 100/112 ». Dix seront conduits en salle d'urgence dont un ayant déjà pris son Epipen avant l'arrivée des secours et un recevra Epipen avant son transfert. Une seule anaphylaxie est gérée par le médecin traitant après visite du patient au cabinet (2 %). Enfin, lorsque le patient avec AA est admis en salle d'urgence (n=31), la durée de séjour n'est connue que pour 10 et inadéquate pour 4/7 anaphylaxies de grade \geq 2. L'adrénaline a été utilisée dans 8 des AA dont 4 auto-administrées par le patient et/ou famille alors que 19 AA étaient au moins de grade 2-3.

Ce travail met en évidence plusieurs points :

1 - un nombre significatif de patients développant une AA modérée à sévère ne juge pas utile de faire appel aux secours même s'ils utilisent un auto-injecteur d'adrénaline ;

2 - un nombre plus important de patients développant une AA modérée à sévère prend le risque de se rendre par ses propres moyens en salle d'urgence négligeant le risque d'intensification des symptômes dû à la mobilisation en cours d'anaphylaxie, le temps de transport augmentant le délai de prise en charge, et sous-estimant les embarras de circulation et le risque de détérioration clinique durant le trajet... ;

3 - en salle d'urgence, il reste difficile pour le staff de scorer cliniquement la sévérité de l'anaphylaxie entraînant une sous-utilisation de l'adrénaline et un temps de surveillance trop court.

PRISE EN CHARGE DE L'ANAPHYLAXIE AVEC NIVEAUX DE RECOMMANDATION (8,12)

Quel que soit le lieu d'intervention du médecin, devant un tableau clinique évocateur d'anaphylaxie, il faut :

Évaluer le niveau de sévérité initiale et en particulier l'état respiratoire et circulatoire

Intervention médicamenteuse : celle-ci dépend du tableau clinique observé. On distingue trois niveaux d'intervention (Tableau III)

1. Adrénaline ou épinéphrine
2. Eloigner le facteur causal, placer le patient en position optimale, administrer oxy-

gène, assurer un remplissage vasculaire, administrer un beta-2 mimétique inhalé à courte durée d'action.

3. Antihistaminiques et corticoïdes

Appeler de l'aide

Assurer surveillance prolongée

Elle permet donc de sauver des vies et doit être administrée à tout patient développant un anaphylaxie (grade ≥ 2) et son utilisation doit être considérée dans toute situation risquant d'évoluer vers l'anaphylaxie (antécédent de réaction anaphylactique sévère, mastocytose associée..) - Grade C.

Il n'y a pas de contre-indication absolue à l'injection d'adrénaline; les bénéfices dépassent les risques chez la personne âgée ou chez les patients avec une maladie cardio-vasculaire pré-existante (13).

Intervention médicamenteuse

A - L'**adrénaline** est le médicament fondamental et de première ligne:

par son effet sur les α -1 récepteurs, l'adrénaline entraîne une vasoconstriction périphérique réduisant l'hypotension et l'œdème muqueux ;

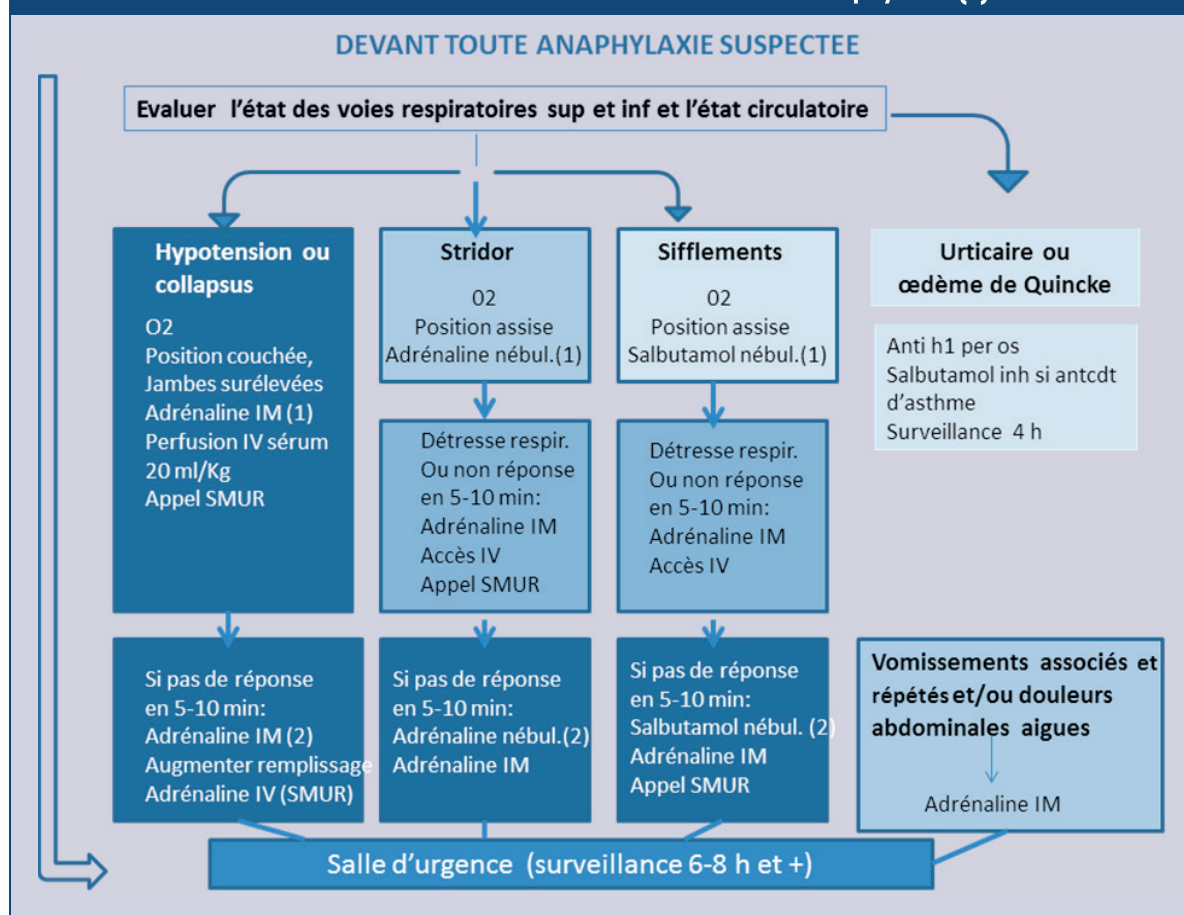
par son effet sur les β -1 récepteurs, elle provoque une accélération de la fréquence cardiaque et une augmentation de la force des contractions cardiaques ;

par son effet sur les β -2 récepteurs, elle réduit la bronchoconstriction et la libération des médiateurs inflammatoires.

L'adrénaline doit être administrée par voie intramusculaire dans la partie médiane du muscle de la région antéro-externe de la cuisse - Grade B (14, 15). Le profil de sécurité de l'adrénaline est excellent même si elle peut générer une pâleur transitoire, des palpitations ou des céphalées.

L'adrénaline (1mg/1ml) doit être donnée en IM à la dose de 0.01 mg/kg de poids avec un maximum de 0.5 mg. Avec un auto-injecteur, la dose est de 0.15 mg pour les patients de 7.5-25 Kg, et 0.3 mg pour ceux entre 25 et 30 Kg ainsi que > 30Kg. La dose peut être répétée après un intervalle de 5 minutes - Grade D. Le pourcentage de patients qui néces-

Tableau III – Traitement médicamenteux initial de l'anaphylaxie (8)



sitent une seconde administration IM d'adrénaline après utilisation de l'auto-injecteur est estimée entre 0 et 30 %.

L'utilisation d'adrénaline par voie sous-cutanée ou inhalée n'est pas recommandée (15). On peut toutefois administrer de l'adrénaline en nébulisation (2-5 ml, 1 mg/ml) en plus de la voie IM en cas de stridor sur œdème laryngé - *Grade D*.

B - En deuxième ligne, il faudra veiller si possible à retirer la cause de l'anaphylaxie, appeler l'aide médicale urgente, mettre le patient en position adéquate (Tableau IV), administrer de l'oxygène, placer une voie IV avec remplissage vasculaire (sérum physiologique ou cristalloïdes 20 ml/Kg), administrer un β -2 mimétique à courte durée d'action - *Grade D*

C - En troisième ligne, arrivent les antihistaminique H1 par voie systémique dont l'effet se marque essentiellement sur les manifestations cutanées – *Grade B*. La combinaison anti-H1 et anti-H 2 par voie systémique peut avoir un effet complémentaire pour les manifestations cutanées.

Les glucocorticoïdes sont administrés par voie orale ou parentérale pour prévenir les manifestations d'anaphylaxie retardée. Leur action sur la phase aiguë est nulle car le début d'action est lent. *Grade D*

Les patients une fois stabilisés doivent être transférés par le service d'aide médicale urgente vers la salle d'urgence la plus proche où une surveillance sera assurée :

- ▶ pour les patients avec manifestations respiratoires : au moins 6-8 h ;
- ▶ pour les patients avec hypotension : au moins 12-24 h *Grade D*.

À leur sortie, les patients doivent

- ▶ recevoir un document médical reprenant le diagnostic, les circonstances, le traitement administré et l'évolution ;
- ▶ si possible, des conseils pour éviter l'exposition à l'allergène suspecté ;
- ▶ les instructions pour savoir quand et comment utiliser un auto-injecteur d'adrénaline ;
- ▶ être renvoyés vers un allergologue pour identifier l'agent causal (réalisation d'une carte d'allergie) et connaître les mesures de prévention, les instructions en cas de récurrence, les conseils d'un diététicien spécialisé et connaître les contacts pour assurer l'éducation thérapeutique *Grade D*.

L'éducation thérapeutique est un volet important de la prise en charge à plus long terme. Comme la majorité des anaphylaxies surviennent en milieu communautaire, les patients (ou parents si jeunes enfants) doivent savoir que faire et comment faire en cas de récurrence. Il faut attribuer une attention particulière aux adolescents (risques d'anaphylaxie alimentaire plus élevés).

L'éducation porte sur

- ▶ comment éviter l'exposition à l'allergène au domicile, en voyage, dans l'environnement social ;
- ▶ comment reconnaître les premiers symptômes ;
- ▶ quand et comment administrer l'auto-injecteur d'adrénaline ;
- ▶ quelles sont les mesures à prendre (position, appeler les secours...) ;

Tableau IV - Comment positionner le patient au cours d'une réaction anaphylactique ? Grade D

Symptômes	Position du patient
Troubles respiratoires (œdème laryngé, bronchospasme)	Assise
Instabilité circulatoire	Couchée sur le dos avec jambes surélevées
Si femme enceinte	Allongée sur le côté gauche, avec jambes surélevées
Si inconscient	Position de sécurité
!!! ÉVITER TOUTE MODIFICATION BRUTALE DE POSITION EN VOULANT RELEVER LE PATIENT !!!	

- convaincre de porter en permanence la trousse d'urgence.

Il a été aussi démontré que l'intervention unique du médecin dans l'éducation thérapeutique était insuffisante (convaincre de porter et utiliser la trousse d'urgence, comment faire, comment utiliser un auto-injecteur). Une des raisons était l'ignorance du médecin quant à l'usage correct d'un auto-injecteur d'adrénaline (16)....

L'éducation thérapeutique est efficace et doit être idéalement multidisciplinaire et toujours comporter un plan d'action écrit ou doit passer par des consultations médicales répétées avec à chaque fois révision de l'utilisation de la trousse d'urgence et mesures associées. Il est utile d'utiliser des outils éducatifs imprimés, des vidéos et des trainers « auto-injecteur d'adrénaline ».

Il ne faut pas oublier d'apporter le soutien psychologique indispensable au patient et à ses proches.

CONCLUSION

L'anaphylaxie est une situation clinique critique qui nécessite un diagnostic rapide, correct et une prise en charge optimale. Celle-ci comprend en particulier l'évaluation du niveau de sévérité initial et la prise en compte de facteurs aggravants. Au niveau médicamenteux, l'administration très rapide d'épinéphrine est l'élément clé ; il faut privilégier son administration par voie intramusculaire (cuisse).

Toute anaphylaxie justifie un transfert sécurité (SMUR) vers la salle d'urgence et une surveillance médicale prolongée. La prise en charge à long terme comprend avant tout la démarche diagnostique en consultation d'allergologie et la répétition de séances d'éducation thérapeutique multidisciplinaire.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. L'anaphylaxie est une urgence potentiellement vitale qui nécessite un diagnostic rapide posé sur des critères cliniques simples.
2. Une fois le diagnostic envisagé, évaluer le score de sévérité.
3. Intervention médicamenteuse : épinéphrine en injection IM dans la cuisse en première ligne et ensuite β_2 mimétique inhalé et antihistaminique H1.
4. Toute anaphylaxie suspectée doit justifier un transfert médicalisé du patient en salle d'urgence et une surveillance adaptée.

RÉFÉRENCES

1. Ross M, Ferguson M, Street D, Klontz K, Schroeder T, Luccioli S. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 166-171.
2. Clark S, Bock SA, Gaeta T, Brenner B, Cydulka R, Camargo C. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 347-352.
3. Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 643-649.
4. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell R, Adkinson NF, Bock A, Branum A *et al.* Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report –Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-397.
5. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D *et al.* Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics* 2012; 130: e25-e32.
6. Kastner M, Harada L, Wasserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature. *Allergy* 2010; 65(4): 435-444.
7. Nurmatov U, Worth A, Sheikh A. Anaphylaxis management plans for the acute and long-term management of anaphylaxis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 353-361.
8. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology <http://www.eaaci.org/attachments/Anaphylaxis%20guidelines%20Draft%204.5%202013%2006%20.pdf>

9. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 26: 466-469.
10. Pirson F, Van der Brempt X, Doyen V, Schneider E, Pékus V, De Lovinfosse S *et al.* Prise en charge des urgences allergiques graves en Belgique : aperçu et réflexions. *Revue Française d'Allergologie* 2014. In press Doi : 10.1016/j.reval.2014.02.003
11. Allergyvigilance Network. <http://allergyvigilance.org>
12. From <http://www.gradeworkinggroup.org>
13. Simons FER, Arduoso LRF, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J *et al.* World allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 587-593.
14. Simons FER, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 33-37.
15. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 871-873.
16. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Haslien S, Lack G *et al.* The management of anaphylaxis in childhood: Position paper of the European academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2007; 62: 857-871.

SUMMARY

Anaphylaxis, irrespective of its etiology, is a specific clinical condition that can evolve very rapidly into a dramatic situation. To facilitate its diagnosis, the definition of anaphylaxis was adapted based on clinical criteria. The initial management of anaphylaxis is well standardized according to the severity level. Epinephrine, which is the first-line treatment, must be administered very rapidly by intramuscular injection in the thigh. In each case, a prolonged medical monitoring is necessary after the patient has been transferred to an emergency unit by a mobile

KEY WORDS

Anaphylaxis, definition, medical intervention, epinephrine

Correspondance :
DR FRANÇOISE PIRSON
 Université catholique de Louvain
 Institut de Recherche Expérimentale
 et Clinique (IREC)
 Pôle de Pneumologie, ORL & Dermatologie
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Service de Pneumologie
 Centre de l'allergie Saint-Luc
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 E-mail : francoise.pirson@uclouvain.be

TESTS ALLERGIQUES : QUAND ET COMMENT ?

Ch. Pilette

Les tests allergiques doivent être adaptés au contexte clinique de l'hypersensibilité apparente, afin de confirmer/infirmier le mécanisme immunologique suspecté. La première étape du diagnostic allergologique est un interrogatoire minutieux du type et des circonstances des manifestations. Les tests devront être sélectionnés en fonction des recommandations internationales, les tests cutanés (par prick test et/ou intra-dermo-réaction) par un personnel entraîné représentant généralement le bilan recommandé en première intention. Le dosage des IgE spécifiques peut être utile dans certaines situations cliniques ou en cas de tests cutanés douteux. La confrontation des résultats des tests (cutanés et/ou IgE) permettront au clinicien de poser un diagnostic correct et d'orienter efficacement la prise en charge de l'allergie.

INTRODUCTION

Les pathologies d'hypersensibilité représentent un problème majeur de santé publique, affectant toutes les tranches d'âge de nos populations. Ces pathologies sont dominées par les allergies, i.e. les hypersensibilités immunologiques IgE médiées, dont la prévalence a augmenté de manière importante au cours des trois dernières décennies. Ces affections surviennent souvent sur un terrain génétique favorisant, appelé *atopique*, et se manifestent au niveau des muqueuses respiratoires (rhinite, conjonctivite, asthme), digestives (syndrome oral, œsophagite), de la peau (urticaire, dermatite) voire au niveau systémique (anaphylaxie). Elles ont pour point commun la production aberrante d'**anticorps IgE, spécifiques** d'un ou plusieurs antigènes de l'environnement (appelé allergènes), capables de se lier et – en présence de l'allergène - d'activer les basophiles et mastocytes, cellules effectrices porteuses de récepteurs de haute affinité aux IgE, et d'entraîner une **hypersensibilité immédiate**. D'autres affections allergiques IgE médiées peuvent survenir en dehors d'un terrain génétique prédisposant, dans certains cas d'allergie respiratoire (notamment professionnelle), médicamenteuse ou aux venins d'hyménoptères.

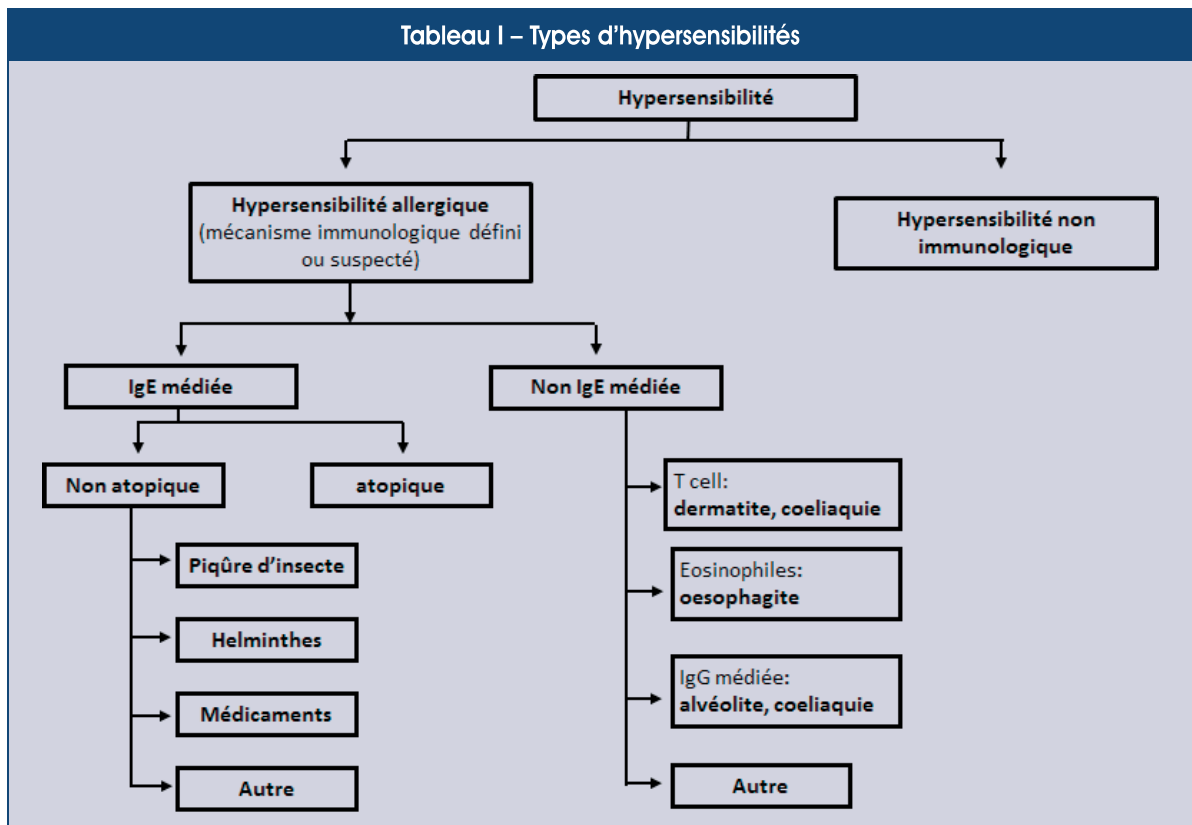
Certaines hypersensibilités sont associées à des mécanismes non IgE, soit immunologiques – comme dans l'**hypersensibilité retardée**, à médiation cellulaire (lymphocytaire T) (dermatite/eczéma atopique et de contact), soit non-immunologiques (on les appellera alors « **intolérances** », médicamenteuse ou alimentaire). Dans les 4 types princeps d'hypersensibilité décrits par Gel et Coombs, les hypersensibilités de type I et de type IV correspondent respectivement à l'allergie IgE-médiée et à l'hypersensibilité retardée. Les types II et III, médiés par d'autres types d'anticorps (IgM ou IgG) ou par des complexes immuns et responsables d'immuno-pathologies variées (cytopénie, glomérulo-néphrite, arthrite, vasculite) ne seront pas abordées ici, à l'exception de l'alvéolite allergique extrinsèque (médiation IgG et cellulaire). Une classification plus clinique des hypersensibilités a été proposée par l'académie Européenne (Tableau 1) (1).

Les tests allergiques doivent être sollicités en prenant en compte ces concepts, en ayant à l'esprit une probabilité *a priori*. Dans le cas contraire, les tests n'apporteront soit pas de réponse, soit orienteront la prise en charge dans une direction farfelue. En effet, la pierre angulaire du **diagnostic allergologique** sera de confronter le résultat des tests aux manifestations cliniques. Cette étape clé permettra d'orienter le traitement, qui sera basé sur des mesures d'éviction et/ou un traitement pharmacologique et qui devra être adapté à l'évolution. Le bon choix et la bonne interprétation des tests représentent ainsi les prérequis indispensables à une prise en charge allergologique efficace.

TYPES DE TESTS ALLERGIQUES

Hypersensibilités immunologiques IgE-médiées (immédiates)

Deux méthodes principales sont disponibles pour explorer ces hypersensibilités/allergies : les tests cutanés ou les tests biologiques (révisés dans une communication antérieure) (2), en particulier le dosage IgE spécifiques. Les **prick tests cutanés** réalisés pour



Types d'hypersensibilités selon la classification de l'académie européenne d'immunologie clinique et d'allergologie (1), selon le type de mécanisme biologique suspecté.

explorer l'hypersensibilité immédiate (aux pneumo- et trophallergènes, ainsi qu'aux médicaments) ont quelques avantages (résumés dans le Tableau 2), dont une pertinence clinique supérieure en explorant le potentiel réactogène *in vivo* de l'allergène testé et la possibilité de tester un grand nombre d'allergènes (sélectionnés sur base la clinique), y compris les aliments natifs. La corrélation entre les IgE spécifiques, la réactivité cutanée et la réactivité clinique reste débattue. Alors que de nombreuses études montrent

une bonne corrélation entre IgE spécifiques et tests cutanés, des études plus récentes utilisant des allergènes purifiés ou recombinants (3, 4) montrent une discordance parfois importante. Ainsi pour un niveau donné d'IgE spécifiques, la concentration en allergène nécessaire pour induire une réaction cutanée immédiate varie jusqu'à un facteur 100, suggérant que d'autres facteurs (affinité/épitopes reconnus par les IgE, réactivité des cellules effectrices, rôle de facteurs locaux au sein de l'organe cible etc.) dé-

Tableau II – Comparaison des tests cutanés et sérologiques d'allergie IgE médiée

	Tests cutanés	Tests sérologiques IgE
Précision	Excellente (sensibilité)	Bonne
Coût	20.38 Euros	7.77 Euros/test (max 6)
Risque	généralement faible	aucun
Outil éducatif	excellent	moyen
Formation requise	nécessaire	non (laboratoire)
Autre	Pertinence supérieure (in vivo)	Précision des composants

Éléments de comparaison des tests cutanés (prick tests) et des tests sérologiques (recherche d'IgE spécifiques) en cas de suspicion d'allergie IgE médiée à des allergènes respiratoires et/ou alimentaires.

terminent la réactivité clinique à un allergène. Dans le cas des allergies IgE-médiées aux médicaments (dont une forme injectable, stérile, est disponible) ou aux venins, les tests cutanés seront réalisés par **intra-dermoréaction (IDR)** pour en augmenter la sensibilité.

Le **dosage d'IgE** réalisé sur support solide (*allergo-sorbent*), est quantifié par référence aux IgE totales en définissant 6 classes de positivité (CAP System, exprimé en kU/L ou 1 UI ~ 2.4 ng IgE). Les tests multiallergéniques dits de *screening* (jusqu'à 15 allergènes par test : Phadiatop et Trophatop enfant ou adulte de Phadia, CLA-30 pneumallergènes, mixtes, trophallergènes de Biomedical Diagnostics, p. ex.) sont corrélés aux résultats des allergènes individuels, tant en test cutané que sérologique. Ces tests se substituent d'une certaine manière aux batteries de tests cutanés, peuvent être utiles si la probabilité a priori est faible, mais leur comparaison aux tests cutanés n'a pas été réalisée ni leur rapport coût-bénéfice (4). Le dosage des **IgE totales** est d'intérêt clinique limité, des taux faibles d'IgE totales (< 10kU/l) ne prédisant pas l'absence d'IgE spécifiques et des taux élevés ne traduisant le plus souvent que le terrain génétique atopique (même si certaines pathologies sont typiquement associées à un taux très élevé d'IgE, e.a. aspergillose broncho-pulmonaire allergique, ou le rarissime syndrome de Job). Récemment des tests IgE ont été développés vis-à-vis des **composants allergéniques** (recombinants ou natifs purifiés) pour permettre de définir le type de protéines en cause dans l'allergie à une source allergénique donnée. Ces tests spécialisés peuvent être réalisés allergène par allergène (en ImmunoCAP) ou en multiplex (ImmunoCAP ISAC, ou de multiples composants allergéniques sont fixés sur une micro-puce).

D'**autres tests** sont disponibles pour explorer les allergies IgE-médiées dans certains contextes particuliers (allergie aux médicaments, aux venins, ou à des allergènes non identifiés ou non commercialisés) comme les tests de dégranulation ou d'activation des basophiles, ou immuno-empreinte (western/immuno-blot). Enfin, un dosage de tryptase, enzyme libérée par les mastocytes, peut être pratiqué pour confirmer/infirmer une dégranulation mastocytaire associée à une réaction généralisée suspecte d'anaphylaxie (ou pour diagnostiquer une mastocytose systémique) (2).

Hypersensibilités immunologiques retardées

Le diagnostic de ces hypersensibilités implique une exploration par **tests cutanés à lecture retardée** (jusqu'à 96 heures voire 7 jours, en fonction de l'allergène suspecté et de l'histoire clinique), par IDR et patch tests. La sensibilité de ces tests est limitée, et il n'existe pas de test biologique validé. Un **test de**

provocation / réintroduction supervisé doit ainsi souvent être réalisé, lorsque disponible, pour arriver à une certitude diagnostique quant à l'imputabilité ou la tolérance, respectivement, du médicament testé.

D'**autres tests**, comme le test de transformation lymphoblastique (TTL), sont parfois réalisés dans certains cas difficiles (d'allergie médicamenteuse), mais leur réalisation et leur interprétation n'est pas standardisée.

La recherche d'anticorps **IgG spécifiques** d'allergènes devrait être abandonnée, à l'exception de deux cas validés d'hypersensibilités (la maladie coéliqua et les alvéolites allergiques). La recherche d'IgG spécifiques de séries d'aliments est une pratique non recommandée (6). Il nous paraît éthiquement condamnable que certains praticiens recourent à ces tests tout azimut, dans des indications non validées, dans le cadre de bilans dits nutritionnels qui amènent en réalité des évictions parfois très délétères (et « dénutritives »), représentent un motif de consultation fréquent en allergologie, et qui utilisent la tendance naturelle de nombreux patients à attribuer l'origine de divers maux à l'alimentation. S'il est clair que la recherche doit encore progresser pour préciser les modes d'interactions biologiques entre l'alimentation et le système immunitaire (e.a. via le microbiote) et les possibilités de modulation, il est tout aussi clair que de nombreuses études ont infirmé l'intérêt de ces dosages, dont la pratique systématique sort d'un cadre médical sérieux et déclarée invalide par les consensus internationaux (6).

TESTS ET DÉMARCHES DIAGNOSTIQUES EN PATHOLOGIE ALLERGIQUE

Le diagnostic clinique des hypersensibilités est généralement assez simple, et des tests bien orientés vont permettre de proposer une attitude pratique efficace dans la plupart des cas. Dans certains cas cependant, l'imputabilité des manifestations à certains allergènes est plus complexe. En effet, l'évolution d'une pathologie authentiquement allergique devient parfois progressivement « autonome », i.e. indépendante de l'exposition à l'allergène. Le patient ne fait dès lors plus de lien entre ses symptômes et l'exposition allergénique originellement causale. De plus, différents facteurs non allergéniques peuvent déterminer ou influencer les manifestations cliniques d'une pathologie allergique, en particulier les infections virales (Tableau 3). À l'extrême du spectre, certaines pathologies typiquement « allergiques », comme l'asthme ou la dermatite, peuvent se développer indépendamment de toute sensibilisation IgE ; la confusion de la terminologie se surajoutant à cette complexité : on parle de rhinite ou d'asthme

Tableau III – Facteurs non allergéniques modulant l'expression d'hypersensibilités

	Pathologie allergique typiquement influencée	Mécanisme suspecté
Infection virale <ul style="list-style-type: none"> • RV, RSV, influenza • EBV, CMV etc. 	Asthme (exacerbation) Allergie médicamenteuse	Surexpression des récepteurs IgE Pré-activation lymphocytaire ?
Médicaments <ul style="list-style-type: none"> • β-bloquants • IEC • AINS 	Asthme, anaphylaxie Anaphylaxie Allergie alimentaire	Bronchospasme, vasoplégie Vasodilatation indirecte ↑ perméabilité intestinale ?
Effort	Asthme Allergie alimentaire	Modifications muqueuses ↑ débit capillaire intestinal ?

Différents facteurs non-allergéniques peuvent influencer voire déclencher les manifestations d'une pathologie d'hypersensibilité, via différents mécanismes immunologiques ou non-immunologiques.

intrinsèque (ou non-atopique) dans ces cas alors que le terme dermatite *atopique* ne préjuge pas de son origine allergique ou intrinsèque. On estime que dans ces dernières situations, il s'agit de pathologies développées sur un terrain prédisposant de gènes anormaux non liés à l'atopie mais à l'organe (filagrine dans la dermatite, ADAM33 dans l'asthme) et/ou de pathologies acquises à l'âge adulte suite à des facteurs environnementaux ou certaines infections. Enfin, certaines manifestations comme l'urticaire peuvent intégrer le tableau clinique d'une anaphylaxie, et parfois s'y limiter, ou signer une pathologie non-allergique liée à une hyperexcitabilité mastocytaire, primitive ou secondaire à des facteurs variés. L'urticaire chronique est ainsi le plus souvent non allergique.

Hypersensibilités respiratoires

En cas de **rhinite et/ou asthme**, la réalisation de tests cutanés doit être proposée en première intention, sauf en cas de dermographisme, d'eczéma généralisé important ou d'impossibilité à arrêter les antihistaminiques et/ou des corticoïdes systémiques à dose élevée. La recherche d'une sensibilisation aux cinq allergènes suivants : acarien domestique *Dermatophagoides pteronyssinus* (DPT), chat, pollens de bouleau, de graminées et d'armoise, permet de détecter > 95% des patients avec allergie respiratoire en Belgique (7). Pour ces allergies aux pneumallergènes courants, les IgE spécifiques sont bien corrélées aux tests cutanés, mais avec une moindre sensibilité : la discordance entre tests cutanés et IgE spécifiques est rare (< 10% dans la plupart des études) et concerne essentiellement des patients avec test cutané positif et IgE spécifique négative. L'intérêt des IgE spéci-

ques est ainsi, en dehors des situations décrites plus haut, de confirmer une allergie IgE médiée lorsque les tests cutanés sont douteux. Une origine allergique *alimentaire* à des manifestations respiratoires isolées est inhabituelle, sauf à certains trophallergènes qui peuvent être aéro-portés (e.a. poisson) ou en cas d'œdème laryngé.

Dans le cas particulier de la suspicion d'une forme environnementale de pneumopathie d'hypersensibilité (**alvéolite allergique extrinsèque** à des antigènes aviaires comme chez les oiseleurs, ou de moisissures chez les fermiers), la recherche de *précipitines* (IgG) spécifiques est utile. Ce diagnostic repose cependant sur un faisceau congruent d'éléments cliniques (symptomatologie générale et respiratoire, lien avec les expositions, examen clinique) et paracliniques (explorations fonctionnelles respiratoires, imagerie thoracique).

Hypersensibilités alimentaires

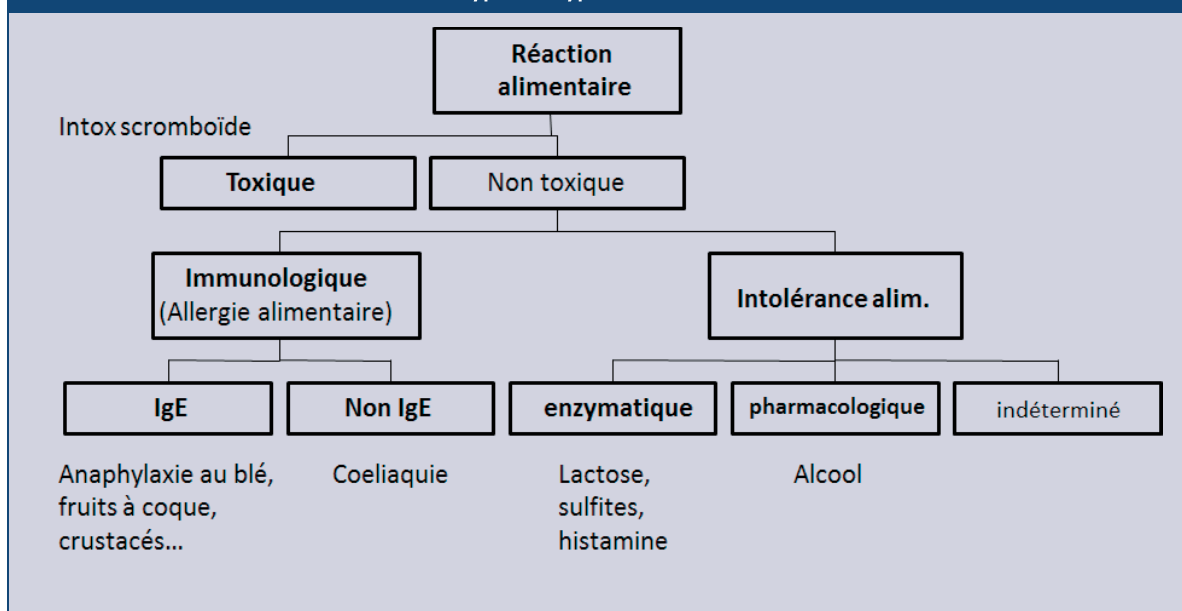
La recherche d'une hypersensibilité IgE médiée à certains aliments doit intégrer une démarche diagnostique, typiquement déclinée en sept étapes (Tableau 4), en ayant à l'esprit les mécanismes potentiels (Tableau 5). Chez l'enfant, les allergies au lait de vache, au blanc d'œuf, à l'arachide, au soja, au blé (repris dans le test fx5) et au poisson représentent 90% des cas ; les allergies à l'arachide, au poisson, aux crustacés et aux fruits à coques (noix, noisettes) représentent 85% des réactions chez l'adolescent et l'adulte (8,9). Les allergies alimentaires IgE médiées surviennent presque toujours chez des patients ato-

Tableau IV - Les étapes de la démarche diagnostique de l'allergie alimentaire

Outil diagnostique	Facteurs
1. Interrogatoire	Aliments, co-facteurs
2. Enquête catégorielle	Aliments de la même famille et d'autres familles
3. Tests cutanés	Aliments suspectés et croissants
4. IgE spécifiques	Niveau de sensibilisation (et types de protéines)
5. Test de provocation labial	Réactivité muqueuse aux allergènes puissants, e.a. si anaphylaxie sévère
6. Test de provocation oral	Gold standard
7. Régime d'éviction	Traitement

Différentes étapes sont nécessaires avant d'imputer la symptomatologie d'un patient à un aliment spécifique. En cas d'anaphylaxie grave avec présomption très forte pour un allergène donné auquel le patient est sensibilisé, le test de provocation est facultatif (8,9).

Tableau V – Types d'hypersensibilités alimentaires



Différents types de réactions peuvent être liées aux aliments, avec exemples cliniques d'hypersensibilités.

piques, sensibilisés aux pneumallergènes courants, et impliquent deux grands types de réactions :

1. le **syndrome oral allergique** qui représente une allergie fréquente, bénigne (de contact, non systémique), liée à une réactivité à des protéines instables (thermolabiles et sensibles aux enzymes digestifs) croisée avec certains pneumallergènes (surtout les pollens de bouleau : jusqu'à 40-50% des patients avec cette pollinose présentent un syndrome oral allergique aux fruits de la famille des Rosacées dont la pomme, contenant des protéines homologues de *Bet v 1*) ;

2. l'**anaphylaxie**, qui représente une allergie systémique (malaise généralisé avec urticaire, angioedème, bronchospasme et/ou choc vasoplégique) potentiellement grave voire létale, liée à une sensibilisation à des protéines stables d'origine végétale (protéines de transfert lipidique, protéines de réserve des graines) ou animale (albumines, tropomyosines).

D'autre part, certaines réactivités IgE impliquent des protéines de la famille des profilines (homologues de *Bet v2*) ou des déterminants glucidiques (*cross-reactive carbohydrate determinants, CCD*, e.a. chez sensibilisés aux pollens de graminées ou aux venins

d'hyménoptères) présents de manière ubiquitaire (« pan-allergènes ») mais qui sont généralement non (ou très peu) pertinents cliniquement, renforçant l'importance de confronter le résultat des tests à l'histoire clinique. Enfin, différents mécanismes d'allergie et/ou d'intolérance peuvent coexister chez un même patient, et il est alors capital d'en faire une distinction claire. Un patient donné peut ainsi combiner une anaphylaxie à l'arachide (imposant une éviction stricte, ainsi qu'une trousse de secours avec parfois stylo auto-injecteur d'adrénaline), un syndrome bénin d'allergie orale à certains fruits (devant motiver une dénaturation thermique, ou une éviction 'souple' de l'aliment sous sa forme crue) et un certain degré d'intolérance aux aliments histamino-libérateurs voire de terrain d'urticaire chronique non-allergique ; l'objectif des tests d'allergie sera dès lors de conforter les mécanismes suspectés et de préciser les évictions requises et leur niveau.

Hypersensibilités aux venins d'hyménoptères

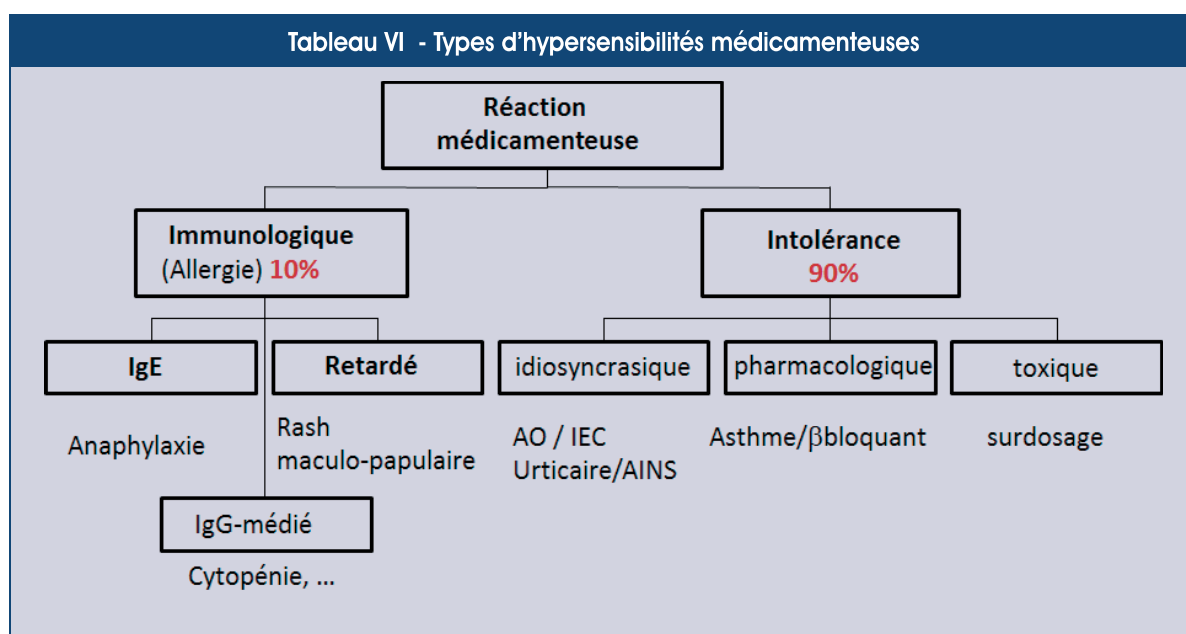
Une réaction locale importante après une piqûre d'insecte ne doit pas être investiguée. Des tests cutanés doivent par contre être réalisés en cas de **réaction généralisée (anaphylaxie)** afin de préciser l'allergène responsable et pouvoir définir une immunothérapie spécifique (10). Un cas particulier est celui de personnes à risque (apiculteurs, horticulteurs, pompiers) qui présentent des réactions locorégionales majeures (touchant deux articulations adjacentes) et chez qui une immunothérapie doit parfois être considérée. Le dosage des IgE spécifiques aux venins de guêpe et d'abeille sera réalisé après les tests cutanés pour confirmation diagnostique, avant

traitement, ainsi qu'un dosage de tryptase qui permet de prédire les patients à risque (de complications du traitement) et de détecter les mastocytoses ou hyperréactivités mastocytaires sous-jacentes. Le dosage des IgE spécifiques aux venins d'abeille et de guêpe, dont la sensibilité/spécificité est respectivement de 75-80% et 60-90% - contre 60-100% et 80-95% pour les tests cutanés - est surtout recommandé par l'académie américaine en cas d'histoire clinique suggestive d'anaphylaxie modérée à sévère avec tests cutanés négatifs. Un test d'activation des basophiles pourrait être utile en cas de négativité (ou de doute) des tests cutanés et sérologiques et en cas de double sensibilisation (abeille et guêpe).

Hypersensibilités aux médicaments

Le diagnostic d'allergie médicamenteuse repose aussi sur l'histoire clinique et l'exploration par tests cutanés, à lecture immédiate et/ou retardée, en fonction du mécanisme suspecté (Tableau 6). En cas de réaction à un médicament, certaines **manifestations clés** doivent rapidement orienter la prise en charge (Tableau 7) (11).

La sensibilité et valeur prédictive des tests cutanés varie d'excellente (**pénicillines et curares**, ainsi qu'enzymes) à satisfaisante (opiacés, thiopental, vaccins, protamine, hormones), mais la performance des tests diminue avec le temps : il est capital de (faire) réaliser ces tests dans les six mois à deux ans après la réaction. La performance des tests est d'emblée médiocre, voire inconnue, pour d'autres médicaments (anesthésiques locaux, paracétamol et AINS, sulfonamides, produits de contraste iodés, et antibiotiques autres que pénicillines comme céphalospo-



Les réactions à un médicament peuvent faire intervenir des mécanismes variés, le plus souvent non immunologiques.

Tableau VII – Éléments cliniques d'orientation en cas d'hypersensibilité médicamenteuse

Symptômes/signes d'alarme	Signes, tests complémentaires	Diagnostic
Début brutal de symptômes systémiques	Pression artérielle diminuée	Choc anaphylactique
Dyspnée inspiratoire Dysphonie Sialorrhée	Stridor	Œdème laryngé
Peau douloureuse Lésions cibles atypiques Erosions muqueuses (≥2 sites)	Bulles cutanées Signe de Nikolsky COFO (leucopénie, thrombopénie) Fonction rénale (↑ créat)	Stevens-Johnson Nécrose épidermique toxique
Fièvre > 38.5°C Extension à > 50% peau Œdème centro-facial	Adénopathies (≥2 sites) COFO (éosinophilie, ly réactionnels) Tests hépatiques (cytolyse) Protéinurie	DRESS
Papules infiltrées/purpura Nécrose cutanée	COFO (exclure thrombopénie) Fonction rénale (protéinurie, créat) Hypocomplémentémie (C4)	Vasculite

Une évaluation clinique permet d'orienter le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse, éventuellement aidée par certains tests biologiques (hémogramme, fonction rénale). Abréviations: COFO: complet - formule sanguine; DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (selon référence 11).

rines ou quinolones) bien qu'une recherche intense permet une optimisation continue de ces tests. La recherche d'IgE spécifiques est généralement peu utile : disponible dans l'allergie aux pénicillines (Pénicilloyl V et G, Amoxicilloyl, Ampicilloyl) mais avec une très faible sensibilité (<30 %) ; également disponibles pour le céfaclor, la chymopapaïne, la gélatine, l'insuline, la protamine, le suxaméthonium (succinylcholine), la toxine tétanique et la morphine / pholcodine, mais leur précision diagnostique n'a pas été évaluée. D'autres tests, comme le test d'activation des basophiles et le TTL sont réalisés par certains centres spécialisés dans les cas difficiles.

Enfin, le consensus européen conseille de recourir au **test de provocation** (en milieu hospitalier) pour confirmer une allergie médicamenteuse lorsque des tests cutanés et biologiques ne sont pas disponibles ou non validés (11). Ce test est cependant surtout utile pour infirmer une allergie médicamenteuse, en confirmant la tolérance d'un médicament dans deux cas de figure : soit en cas de faible probabilité a priori (i.e. la réaction semblait cliniquement d'origine non allergique, et on parlera dans ce cas de

test de réintroduction), soit le diagnostic d'allergie à un médicament est retenu (forte probabilité) mais il faut établir/confirmer la tolérance à une molécule d'une autre famille (ex. céphalosporine en cas d'allergie au noyau pénicilline, curare, AINS...).

Hypersensibilités au latex et autres allergènes (e.a. de contact)

La confirmation d'une **allergie au latex** repose sur un faisceau d'arguments, cliniques et paracliniques. La sensibilité/spécificité des IgE spécifiques est variable dans les études (50 à 90%, pour une spécificité de 80-85%) et la sensibilité des tests cutanés est très dépendante de la qualité de l'extrait utilisé. La réalisation de prick tests à deux extraits commerciaux ainsi qu'à un morceau de gant natif est réalisée dans la plupart des centres.

Les tests à d'autres allergènes de l'environnement professionnel requièrent un bilan spécialisé, impliquant souvent un test de provocation pour diagnostic de certitude. Enfin, les **allergènes de contact** doivent être investigués en cas de suspicion de der-

matite de contact, par patch tests explorant les hypersensibilités retardées (absence de test biologique standardisé et validé) (12).

CONCLUSION

En cas de suspicion de pathologie d'**hypersensibilité IgE médiée** (rhinite, asthme, anaphylaxie), les tests allergologiques doivent être intégrés à une démarche diagnostique simple, mais rigoureuse (Tableau 8). Il faut garder à l'esprit que ces pathologies, dites *atopiques*, surviennent généralement sur un terrain génétique complexe, qui conditionne - de manière synergique avec des facteurs infectieux et environnementaux - une hyperréactivité intrinsèque d'organe (peau, bronches...). De plus, des cofacteurs (effort physique, médicament, infection...) peuvent moduler la réactivité clinique à un allergène, et l'évolution des symptômes peut devenir persistante malgré

l'éviction de l'allergène causal. L'imputabilité d'une pathologie à une exposition allergénique doit ainsi se baser sur un faisceau d'arguments intégrant une évaluation clinique minutieuse, des tests appropriés (le plus souvent, par prick-tests cutanés) ainsi qu'un suivi de l'évolution après mesures d'éviction. Des tests d'allergie bien sélectionnés, et confrontés aux symptômes, aideront le clinicien à sous-peser l'indication de mesures allergologiques spécifiques (éviction, immunothérapie) dans la stratégie globale incluant les traitements pharmacologiques.

En cas de suspicion d'hypersensibilité alimentaire multiple (sauf syndrome oral) ou sévère (anaphylaxie), un bilan en centre spécialisé doit être sollicité, ainsi qu'en cas de suspicion clinique d'hypersensibilité à un médicament (manifestations locales ou générales), à un venin (si anaphylaxie), ou en cas d'oesophagite à éosinophiles ou de suspicion d'origine allergique à une dermatite.

Tableau VIII - Indications des tests allergiques

	Facteurs discriminants	Tests allergiques préconisés
Hypersensibilités de type immédiat		
Rhinite, asthme	Début précoce, facteur déclenchant identifié	Prick tests : batterie standard de pneumallergènes, +/- allergènes particuliers
Urticaire et/ou angioedème	Autres manifestations d'anaphylaxie	Uniquement si suspicion clinique et/ou si autres manifestations générales (anaphylaxie) (prick tests, en centre spécialisé)
Syndrome oral	Aliments identifiés	Prick-prick natifs aux aliments suspectés
Anaphylaxie	Aliments identifiés Piqûre d'insecte Médicament	Prick-prick aux trophallergènes natifs IDR (en centre spécialisé) Prick et IDR (en centre spécialisé)
Hypersensibilités de type retardé (ou mixte)		
Eczéma	Aggravation postprandiale (+/- lésions péri-buccales) Médicament(s)	Prick et patch-tests alimentaires IDR et patch-tests au(x) médicament(s) suspecté(s)
Oesophagite à éosinophiles	Aliments suspectés Aliments non-identifiés	Prick et patch aux trophallergènes suspectés Prick et patch aux 5 aliments suivants : lait, œuf, arachide, poisson, blé
Alvéolite extrinsèque	Exposition à risque (fermier, oiseleur...)	IgG (« précipitines ») anti-aviaires et/ou anti-fongiques

RECOMMANDATIONS PRATIQUES (TABLEAU 8)

1. Déterminer/préciser le diagnostic clinique des manifestations avant de suspecter un allergène spécifique, et la probabilité estimée a priori d'une origine allergique ;
2. Préciser les circonstances d'apparition et de déclenchement des symptômes ; éviter les tests sans évaluation clinique approfondie préalable (ainsi que les tests non validés) ;
3. Les acariens, les pollens de graminées et de bétulacées (et d'armoise), et les poils de chat représentent les allergènes en cause dans > 95% des allergies respiratoires en Belgique ;
4. Adapter les allergènes testés en fonction des manifestations/circonstances, en pathologie respiratoire et, en particulier, en pathologie alimentaire (! aux réactivités non pertinentes et règle d'or : toujours confronter les résultats aux manifestations cliniques) ;
5. Hypersensibilités médicamenteuses et anaphylaxies (alimentaire, médicamenteuse, venins) : orienter le patient vers un centre spécialisé.

RÉFÉRENCES

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haachtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
2. Pilette C. Tests biologiques dans les maladies allergiques : intérêts et limites. *Louvain Med* 2005; 124 : S247-255.
3. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(5 Pt 1):773-9.
4. Niederberger V, Stübner P, Spitzauer S, Kraft D, Valenta R, Ehrenberger K, Horak F. Skin test results but not serology reflects immediate type respiratory sensitivity: a study performed with recombinant allergen molecules. *J Invest Dermatol* 2001; 117(4):848-51.
5. Hamilton RG, Franklin Adkinson N Jr. In vitro assays for the diagnosis of IgE mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2):213-25; quiz 226. Review.
6. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BL, Know EF, Strobel S, et al. Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2008; 63:793-796.
7. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67(1):18-24.
8. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2):291-307.e5.
9. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; 69(1):76-86.
10. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(9):1201-20.
11. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; doi: 10.1111/all.12350.
12. Castelain M, Assier H, Bæck M, Bara C, Barbaud A, Castelain F et al. The European Standard Series and its additions: are they of any use in 2013? *Eur J Dermatol* 2014; 24(1):15-22.

SUMMARY

Allergy tests should be carried out according to the clinical features of the apparent hypersensitivity in order to confirm/exclude the suspected immunological mechanism. The first diagnostic step is a detailed clinical history of the type and circumstances of the reaction(s). Tests should be selected based on international guidelines. Skin testing (pricks and/or intradermal) performed by a trained professional is the recommended first-line work-up for allergy diagnosis in most cases. Determination of specific IgEs may be helpful in some clinical situations or in case of doubtful skin tests. Confronting results of skin/IgE tests to the clinical history allows the clinician to make an accurate diagnosis and to advise an effective management of the allergic condition.

KEY WORDS

Hypersensitivity, allergy, IgE tests, skin prick tests, intradermal reaction.

Correspondance :

Pr CHARLES PILETTE

Université catholique de Louvain
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique
(IREC) – pôle de Pneumologie, ORL & Dermatologie

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Pneumologie & Centre de l'allergie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

E-mail : charles.pilette@uclouvain.be



APOTEX

**fait la
différence**

Atorvastatin Apotex[®]

Clopidogrel Apotex[®]

Telmisartan Apotex[®]

Ranomax[®]
tamsulosine

Sildenafil Apotex[®]

Metatop[®]
2 mg - 30 et **50** comp.

Zolpitop[®]
10 mg - 30 et **50** comp.

Que disent vos patients BPCO à propos de leurs matins ?



Conditionnements	PP
50 µg (30 gél.)	€ 44,36
50 µg (90 gél.)	€ 107,10

LE NOUVEL ANTICHOLINERGIQUE

SEEBRI® BREEZHALER® 1X/JOUR

PUISSANT. RAPIDE. 24 HEURES.*



FORMULAIRE DE REMBOURSEMENT SUR WWW.MYBF.BE

NOUVEAU

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Dénomination du médicament:** Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **Composition et forme:** Chaque gélule contient 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 microgrammes de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 55 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 44 microgrammes de glycopyrronium. Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 23,6 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Poudre pour inhalation en gélule. Gélules transparentes de couleur orange contenant une poudre blanche et portant le code produit « GPL 50 » imprimé en noir au-dessus d'une ligne noire et le logo de la société (©) imprimé en noir sous la ligne. **Indications thérapeutiques:** Seebri Breezhaler est indiqué chez l'adulte en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Posologie et mode d'administration:** Posologie. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Seebri Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise le plus tôt possible. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. Populations particulières. **Sujets âgés.** Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Aucune étude n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium étant éliminé essentiellement par voie rénale, il n'est pas attendu d'augmentation importante de l'exposition systémique chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Seebri Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. Mode d'administration. Voie inhalée. Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif et l'administration du médicament. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** Synthèse du profil de sécurité. L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent est une sécheresse buccale (2,4%). La majorité des cas de sécheresse buccale rapportés ont été considérés comme possiblement liés au médicament et bénins, aucun cas sévère n'a été rapporté. Les autres effets anticholinergiques rapportés peu fréquemment sont la rétention urinaire. Des effets gastro-intestinaux incluant gastro-entérite et dyspepsie ont également été observés. Les effets indésirables en rapport avec la tolérance locale ont été : irritation de la gorge, rhinopharyngite, rhinite et sinusite. **Résumé des effets indésirables.** Les effets indésirables rapportés pendant les six premiers mois des deux études pivots de phase III conduites individuellement sur une durée de 6 et 12 mois sont présentés par classe de système d'organes MedDRA. Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Effets indésirables rapportés dans la base combinée à 6 mois.** **Infections et infestations.** Nasopharyngite¹⁾ : fréquent. Rhinite : peu fréquent. Cystite : peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Hyperglycémie : peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie : fréquent. **Affections du système nerveux.** Céphalée²⁾ : fréquent. Hypoesthésie : peu fréquent. **Affections cardiaques.** Fibrillation auriculaire : peu fréquent. Palpitations : peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Congestion au niveau des sinus : peu fréquent. Toux productive : peu fréquent. Irritation de la gorge : peu fréquent. Epistaxis : peu fréquent. **Affections gastro-intestinales.** Sécheresse buccale : fréquent. Gastro-entérite : fréquent. Dyspepsie : peu fréquent. Caries dentaires : peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Eruption cutanée : peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Douleurs des extrémités : peu fréquent. Douleur thoracique musculo-squelettique : peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires.** Infection urinaire³⁾ : fréquent. Dysurie : peu fréquent. Rétention urinaire : peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Sensation de fatigue : peu fréquent. Asthénie : peu fréquent. **1) Plus fréquent avec le glycopyrronium qu'avec le placebo uniquement dans la base de données de 12 mois. 2) Observé plus fréquemment avec le glycopyrronium qu'avec le placebo chez le sujet âgé >75 ans uniquement.** Description spécifique des effets indésirables : Dans la base regroupant les données à 6 mois, la fréquence de la sécheresse buccale a été respectivement de 2,4% avec Seebri Breezhaler versus 1,1% avec le placebo, celle de l'insomnie de 1,0% versus 0,8% et celle de la gastro-entérite de 1,4% versus 0,9%. La sécheresse buccale a été rapportée essentiellement pendant les 4 premières semaines de traitement, avec une durée médiane de 4 semaines chez la majorité des patients. Dans 40% des cas toutefois, les symptômes ont persisté pendant la période complète de 6 mois. Aucun nouveau cas de sécheresse buccale n'a été rapporté pendant les mois 7 à 12. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **Titulaire et numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12, 5AB, Royaume-Uni, EU/1/12/788/001-006. **Délivrance:** médicament soumis à prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 18.12.2013.

*Seebri® Breezhaler® 1x/jour, un nouvel anticholinergique à action rapide agissant dans les 5 mins dès la première dose (jour 1), et ce pendant 24 h.^{1,3}

Références: 1. Seebri® Breezhaler® SmPC 28/09/2012. 2. D'Urzo et al., *Respir Res.* 2011; 12:156. 3. Kerwin et al. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-1114. Pour plus d'information concernant Seebri® Breezhaler®, veuillez consulter la notice scientifique.

BE1402173132-7/02/2014

NOVARTIS

THE RABEL
Pharmas

Conditionnements	Prix public	Intervention patient
50 µg (30 gél.)	€ 44,36	€ 11,47
50 µg (90 gél.)	€ 107,10	€ 14,70

Once Daily
seebri®
breezhaler®
glycopyrronium bromide inhalation powder

ALLERGIE OU INTOLÉRANCE ALIMENTAIRE

F. Pirson ^{a,b,c}, Ch. Pilette ^{a,b,c}

La prise en charge des patients souffrant d'hypersensibilité alimentaire passe nécessairement par un diagnostic correct et précis et les conseils diététiques adéquats. Les erreurs peuvent conduire à une importante altération de la qualité de vie du patient et, dans certains cas, à des réactions mettant en jeu son pronostic vital. Cet article a pour but de détailler les différences entre hypersensibilités alimentaires allergique et non allergique.

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, les connaissances immuno-allergiques ont progressé à pas de géant permettant de poser clairement des diagnostics d'allergie alimentaire et d'en comprendre les mécanismes étiopathogéniques parfois très sophistiqués. Les procédures diagnostiques sont bien établies et les prises en charges de plus en plus spécifiques. À côté des allergies alimentaires, il y a un large panel d'affections liées à l'alimentation, ne faisant pas intervenir un mécanisme immunologique. Ce panel constitue malheureusement un « fourre-tout » dans lequel les praticiens et les patients rangent des syndromes également induits par ou associés à la nourriture, généralement moins graves que la véritable allergie mais accompagnés d'une importante altération de qualité de vie. En quête de solutions, les patients essayent par tous les moyens d'être plus ou moins écoutés, entendus et aidés parfois au prix d'interventions diagnostiques et thérapeutiques très farfelues voire nocives. Il est donc plus que temps de dresser un algorithme diagnostique rigoureux et de rappeler qu'une des missions du médecin est d'éviter de nuire à son patient.

DÉFINITIONS

L'hypersensibilité alimentaire (1) (HA) est une réaction anormale à l'ingestion d'un aliment et se caractérise par les éléments suivants :

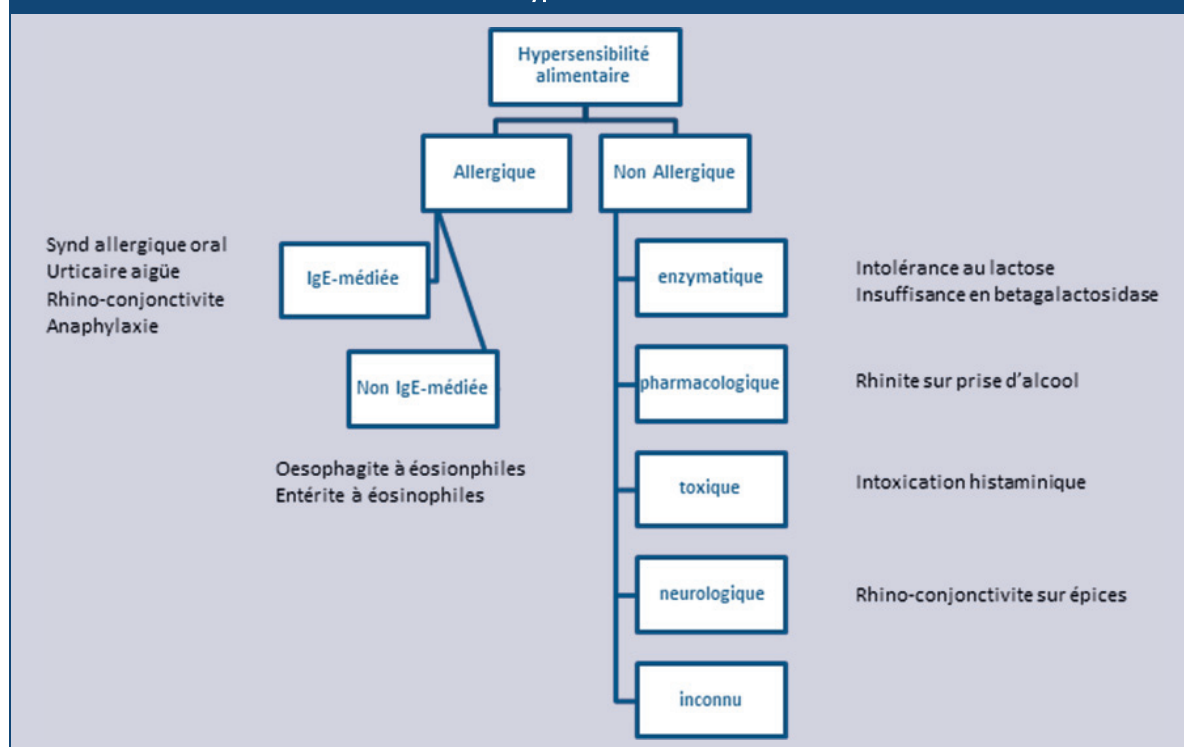
- ▶ les symptômes doivent apparaître lorsque le patient mange l'aliment qu'il ne tolère pas ;
- ▶ les symptômes doivent disparaître ou significativement diminuer lorsque le patient arrête de consommer l'aliment qu'il ne tolère pas ;
- ▶ les symptômes réapparaissent lorsque le patient réintroduit l'aliment qu'il ne tolère pas.

Dans l'HA, on distingue **l'hypersensibilité alimentaire allergique** (ou allergie alimentaire) et **l'hypersensibilité alimentaire non allergique** (Tableau I).

Si cette classification paraît simple sur papier, il n'en est pas toujours de même en pratique. C'est pourquoi il est extrêmement important de définir avec un maximum de précisions les circonstances, délais d'apparition, reproductibilité et l'éventuelle dose nécessaire pour déclencher l'apparition des symptômes. Il faut également tenir compte des circonstances associées (effort physique, prise d'alcool ou de médicament...), l'évolution du tableau clinique avec ou sans intervention thérapeutique.

L'hypersensibilité allergique alimentaire fait donc intervenir le système immunitaire tant dans la première phase cliniquement silencieuse de sensibilisation que lors de la réaction proprement dite résultant de la ré-exposition des cellules immunitaires préalablement sensibilisées à l'allergène. Une fois la sensibilisation réalisée, toute nouvelle exposition provoquera des symptômes. Une caractéristique majeure est la reproductibilité des symptômes avec une intensité qui peut varier en fonction de la dose ingérée, du niveau de perméabilité des muqueuses digestives, de facteurs aggravants (effort physique, prise d'anti-inflammatoire, alcool p. ex.). Le délai d'apparition des symptômes dépend du type de réaction immunitaire : très rapide en cas d'allergie IgE-médiée (endéans l'heure le plus souvent), quelques heures à deux jours dans les allergies non IgE-médiées. Généralement, le patient est capable de suspecter l'aliment en cause.

Tableau I – Hypersensibilité alimentaire



Mécanismes de l'hypersensibilité alimentaire et exemples

L'hypersensibilité alimentaire non allergique ne fait pas intervenir le système immunitaire. Les réactions peuvent résulter d'un déficit enzymatique partiel ou total comme dans l'intolérance au lactose, d'une surconsommation alimentaire d'histamine dont la dégradation est influencée par la vitesse du transit intestinal, la perméabilité de la muqueuse digestive, de l'activité enzymatique, des interactions médicamenteuses... Il y a également des causes toxiques (vomissements et diarrhées après consommation de fruits de mer ou encore intoxication scombroïde), des causes pharmacologiques comme l'effet vasodilatateur de l'alcool entraînant congestion nasale, flush facial, rhinorrhée)...

Le point commun des hypersensibilités non allergiques est qu'il n'y a pas une reproductibilité constante des manifestations : en effet, il y a très souvent une dose minimale à consommer pour que les manifestations se développent. Le temps d'apparition des plaintes est souvent plus long (plusieurs heures en général). Le tableau clinique peut parfois être intense (œdème de Quincke, urticaire généralisée avec tachycardie...). Par l'absence de reproductibilité systématique, le délai variable d'apparition des plaintes, la multitude des aliments potentiellement en cause, le patient reste très souvent incapable d'établir un lien causal franc.

Pour le praticien, généraliste ou spécialiste, la clé du diagnostic réside avant tout dans l'interrogatoire poli-

cier, circonstancié, approfondi avec multiples recouplements de son patient. L'anamnèse est l'outil le plus performant.

Les autres éléments de la démarche diagnostique ne sont là que pour confirmer l'hypothèse qu'il a formulée après l'anamnèse et jamais l'inverse.

Pour illustrer nos propos, considérons *trois motifs de consultation* que nous rencontrons dans notre pratique quotidienne en envisageant pour chacune les différentes hypothèses et démarches diagnostiques :

1. Docteur, je pense que j'ai une allergie au lactose
2. Docteur, d'après ce que j'ai lu dans les journaux et sur internet... je crois que j'ai une intolérance au gluten
3. Docteur, je suis perplexe : il y a un an, on m'a diagnostiqué une intolérance au lait, aux céréales, aux œufs, à la betterave. Je n'en peux plus et je ne sais plus que manger

1. Allergie ou intolérance au lactose ?

L'allergie est un tableau qui résulte d'un mécanisme immunologique au cours duquel il y a orientation des

cellules immunitaires régulatrices vers un mécanisme de rejet de l'allergène qui leur est présenté soit par le biais de réaction lymphocytaire spécifique soit par le biais d'une production très « personnalisée » d'anticorps IgE vers cet allergène de nature protéique. En l'occurrence, l'aliment contient des protéines dont certaines séquences d'ac.aminés constituent le site immunogène ou épitope. C'est cet épitope qui est identifié comme élément à rejeter et à la base de la réaction clinique qui est l'aboutissement de la réaction immunitaire.

Or, le lactose est un sucré, un disaccharide composé de galactose et glucose. Pour être absorbé au niveau de la muqueuse intestinale, le lactose doit être scindé en galactose et glucose dans la lumière du tube digestif grâce à la production de lactase (beta galactosidase) par les entérocytes au sommet des villosités de la bordure en brosse de la muqueuse intestinale.

La production de lactase est maximale au moment de la naissance puis se réduit considérablement après le sevrage. Après l'âge de 2 à 12 ans, deux populations apparaissent : une population avec une activité lactasique qui persiste jusqu'à l'âge adulte et une population avec une diminution de l'activité lactasique (hypolactasie). La déficience en lactase concerne 70 % de la population mondiale (90 % des peuples africains et asiatiques et 15 % des peuples européens).

Lorsque l'activité de la lactase diminue, une proportion du lactose ingéré n'est pas hydrolysée et reste donc dans la lumière intestinale. Par effet osmotique, il y a un transfert d'eau de la muqueuse vers la lumière et cela se traduit par une diarrhée. Au niveau colique, le lactose est métabolisé par la flore bactérienne avec production de lactates, d'acides gras volatils et de gaz (hydrogène, gaz carbonique et méthane) accentuant la diarrhée et provoquant douleurs abdominales, ballonnement et borborygmes (rarement de la constipation qui résulte de la diminution de motilité intestinale due à la production de méthane) (2). Des symptômes extra-intestinaux sont rapportés chez 20 à 86 % des patients intolérants : céphalées, aphtose buccale, léthargie, douleurs articulaires, troubles du rythme cardiaque, maux de gorge, reflux gastro-œsophagien...(en cause : les métabolites toxiques issus de la fermentation du lactose) mais nous verrons ci-dessous que les manifestations extra-intestinales sont loin d'être spécifiques.

Le déficit en lactase peut être primaire ou congénital (étiologie très rare) : il s'agit dans ce cas d'une affection autosomique récessive se traduisant dès les premiers jours de vie par vomissements, diarrhée, déshydratation, perte de poids. Les grands prématurés peuvent présenter un tableau identique parce que la production de lactase par leurs entérocytes ne

débutent qu'entre la 18^{ème} et 34^{ème} semaine d'amé-norrhée.

Le déficit en lactase peut être secondaire et faire suite à une destruction de la bordure en brosse : pathologies infectieuses (gastroentérite virale, bactérienne ou parasitaire), pathologie inflammatoire chronique (Crohn), maladie coeliaque, sprue, entéropathies allergiques (3).

Cliniquement, le patient présente dans les 2 h qui suivent la consommation de l'aliment contenant du lactose des douleurs abdominales, flatulences, distension abdominale, diarrhées. L'intensité des symptômes varie très fort d'un individu à l'autre. Ceci dépend en particulier de la vitesse de remplissage de l'estomac, de la consommation à jeun ou non, de la vitesse du transit intestinal, de la capacité de la flore intestinale à assurer la fermentation du lactose, de la capacité colique d'absorber l'eau et enfin de la perception individuelle de l'inconfort. Des doses de 15-18 g de lactose sont en général bien tolérées lorsqu'elles sont administrées avec d'autres aliments.

Pour confirmer le diagnostic, le praticien peut réaliser une mesure de l'hydrogène expiré (*Breath test*) au moyen d'un chromatographe. L'hydrogène provient de la métabolisation des glucides non digestibles : si l'activité lactasique est diminuée, le taux d'hydrogène expiré augmente d'au moins 20 ppm par rapport à la valeur de base initiale et après avoir avalé une solution de 25 g de lactose (ce qui correspond à la quantité de lactose dans 500 ml de lait ½ écrémé). Les dosages sont effectués toutes les 30 min pendant 4 heures. Très souvent, les symptômes cliniques sont rapportés au cours de l'épreuve. Il s'agit d'une détermination semi-quantitative de l'activité lactasique.

La réalisation de biopsie de la muqueuse grêle (jéjunum) permet de doser directement l'activité lactasique de la muqueuse. Cette détermination est quantitative et absolue.

Enfin, on peut également approcher le diagnostic en réalisant un régime d'éviction du lactose pendant trois semaines suivi d'une réintroduction en simple ou double aveugle sur deux jours de 200 ml de lait. Le retour des symptômes le jour de la reprise signe le diagnostic.

Si le déficit en lactase est incomplet, il faut ingérer une certaine quantité de lactose pour être symptomatique. Tous les laits de mammifères contiennent du lactose, le lait maternel humain est très riche en lactose. Les laits fermentés et les fromages affinés sont généralement mieux supportés car pauvres en lactose (4).

Le diagnostic différentiel de l'intolérance au lactose doit être fait avec d'autres affections (tableau II)

Tableau II Diagnostic différentiel de l'intolérance au lactose
Syndrome du colon irritable
Allergie aux protéines de lait
Pullulation bactérienne
Maladie coeliaque
Entéropathie inflammatoire
Insuffisance en alpha galactosidase
Consommation régulière d'aliments dont la dégradation induit une production de gaz

L'expression clinique de l'allergie aux protéines de lait de vache est très variable en fonction de l'âge :

- ▶ chez le tout petit, avant 1 an, le lait de vache est un des trois principaux aliments allergisants avec l'arachide et l'œuf. On peut avoir un tableau d'anaphylaxie aiguë après les quelques premiers biberons voire un tableau d'entéropathie exsudative (diarrhée, distension abdominale, vomissements, dénutrition, hypotonie) ou de proctite à éosinophiles (sang dans les selles sans altération de l'état général) ou encore une dermatite allergique ou encore un tableau plus complexe associant des pleurs incessants la nuit et des manifestations respiratoires répétitives (rhinite, bronchite spastique) et reflux gastro-oesophagien ;
- ▶ chez le plus grand enfant et l'adulte, les manifestations IgE médiées (urticaire à anaphylaxie) ou les oesophagites et gastro-entéropathies à éosinophiles (pyrosis, dysphagie, douleur thoracique ou abdominale, ballonnement, diarrhée,...) qui sont IgE et non IgE-médiées sont à l'avant plan avec soit des symptômes immédiats dans le premier mécanisme soit des symptômes retardés dans le deuxième cas. L'allergie au lait est nettement plus rare chez l'adulte.

Le diagnostic sera confirmé par la réalisation de tests allergiques cutanés à lecture immédiate et retardée, ensuite le dosage d'IgE spécifiques, puis le test de provocation si nécessaire.

L'essentiel de la démarche est de ne pas perdre de vue qu'il faut éviter à tout prix d'imposer un régime d'éviction inapproprié. Il faut en particulier tenir compte de l'importance d'assurer un apport optimal en calcium et vitamine D quel que soit l'âge du patient. Dans l'intolérance au lactose, l'usage de produits alimentaires appauvris ou sans lactose facilement disponibles en grandes surfaces et les suppléments de lactase ont permis d'assurer une bien meilleure qualité de vie sans déficit.

2, Allergie, intolérance au gluten ou maladie coeliaque ?

L'hypersensibilité au gluten est un terme très à la mode mais malheureusement mis à toutes les sauces avec des conséquences individuelles et sociales majeures.

La *maladie coeliaque* (5) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin grêle à médiation immunitaire précipitée par la consommation alimentaire de gluten chez des patients génétiquement prédisposés. La prévalence est actuellement de 0.5 à 1.26 % en Europe aux Etats-Unis. L'inflammation intestinale est de type lymphocytaire (>25 Ly/100 cellules épithéliales), résulte d'une réponse de l'immunité adaptative à médiation cellulaire T et elle survient chez des sujets HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 positifs. On observe chez ces patients une augmentation des anticorps anti endomysium, anti-transglutaminase tissulaires et/ou anticorps anti-gliadine désamidée. Ces marqueurs sérologiques ne suffisent pas à poser le diagnostic : il faut impérativement des biopsies duodénales/jéjunales réalisées alors que le patient consomme du gluten. Différentes anomalies histologiques sont décrites en fonction de l'intensité de l'affection : infiltration lymphocytaire intra-épithéliale avec architecture conservée à l'atrophie villositaire partielle ou totale associée à l'infiltrat lymphocytaire intra-épithélial ou encore l'atrophie muqueuse complète.

Le gluten est le composant immunogène responsable. Le gluten est un complexe de protéines insolubles dans l'eau composé de prolamines (gliadines et gluténines) trouvées dans le blé. Des prolamines très semblables trouvées dans d'autres céréales ont également ce pouvoir immunogène : seigle, orge, kamut, épeautre, triticale. Les prolamines du maïs et de l'avoine ne sont toutefois pas immunogènes chez ces patients.

Les manifestations classiques de la maladie coeliaque comprennent diarrhée, perte de poids, anémie, malnutrition, syndrome de malabsorption (perte de poids, stéatorrhée, œdème secondaire à l'hypoalbuminémie). Chez l'enfant, outre ces manifestations, il y a une cassure de la courbe de croissance, diarrhée, distension abdominale, faible appétit, diminution de la masse musculaire puis troubles émotion-

nels et léthargie. Des manifestations extra-digestives sont également rapportées comme le retard de croissance, un défaut de l'émail des dents définitives, ostéopénie, ostéoporose, anémie ferriprive, petite taille, aphtose buccale, troubles de la biologie hépatique, aménorrhée (6). On distingue une forme symptomatique classique, une forme atypique, une forme silencieuse et une latente (Tableau III).

Le traitement est le régime alimentaire strict sans gluten (<100 mg/jour); il permet la résolution complète des symptômes et la normalisation sérologique et histologique.

L'allergie au blé est une réaction immunologique secondaire à la consommation de blé. Sa prévalence varie de 0.5 - 1 % de la population de la population pédiatrique et semble plus basse dans la population adulte. Dans le contexte de cet article, nous n'évoquerons pas l'allergie respiratoire au blé, responsable de la rhinite et de l'asthme (professionnel) du boulanger.

L'ingestion de blé chez le sujet sensibilisé peut résulter en manifestations immédiates ou retardées cutanées (prurit, urticaire, eczéma, œdème de Quincke), gastro-intestinales (nausées, diarrhée, vomissement, dysphagie) ou respiratoires (rhinite et ou asthme). La sensibilisation allergique au blé peut également se traduire par l'anaphylaxie à l'effort induite par la consommation alimentaire de blé quelques heures avant (urticaire, œdème de Quincke, choc).

Lorsque l'allergie au blé se développe chez l'enfant (manifestations immédiates), elle tend à disparaître pour 65 % d'entre eux avant 12 ans. Il n'en est pas de même chez l'adulte où cette hypersensibilité persiste.

Le diagnostic repose sur la positivité des prick prick tests, du dosage d'IgE spécifiques (parfois pour certains composants uniquement du blé), du test de provocation spécifique (simple ou double aveugle) ou encore des patch tests en fonction du mécanisme impliqué.

Le traitement est le régime d'éviction sachant que le seuil de déclenchement des symptômes peut pour certains patients être très bas (10-20 mg) : dans ce cas, le régime est encore plus strict que pour le cœliaque.

Le syndrome de l'hypersensibilité au gluten ou plus exactement *non coeliac gluten sensitivity* est un tableau clinique décrit en 2010 chez des patients présentant des manifestations cliniques précipitées par l'ingestion de gluten et chez lesquels la sérologie cœliaque reste négative, comme les biopsies intestinales (pas d'atrophie villositaire) et les tests d'allergie IgE médiée au blé. On estime la prévalence de cette entité entre 3 et 6 % (sous réserve car pas de bio-marqueur disponible). La pathogenèse reste inconnue même si certains évoquent un trouble de l'immunité innée. Il reste incertain si le gluten est la fraction protéique du blé responsable de ce syndrome. La perméabilité intestinale reste intacte chez ces patients (contrairement à la maladie cœliaque) (7,8). Les symptômes apparaissent quelques heures à quelques jours après consommation du gluten et disparaissent sous régime d'éviction. Idéalement, un test de provocation en double aveugle doit être réalisé pour confirmer le diagnostic (après avoir exclu une maladie cœliaque et une allergie au blé) (9).

Pour ces patients, la prise en charge est le régime sans gluten mais il n'y a pas de dose maximale autorisée connue. Probablement, l'éviction sera moins stricte et influencée par le niveau seuil individuel. Il convient cependant, vu le coût important du régime sans gluten et les importantes contraintes familiales et sociales qu'il impose, que ce diagnostic d'exclusion soit correctement fondé.

Le Tableau IV reprend le diagnostic différentiel des affections liées au gluten (10).

3. Intolérances alimentaires multiples et dosages d'IgG alimentaires

À en croire le nombre de patients se présentant en consultation spécialisée avec ce diagnostic, la prévalence de ce syndrome « d'intolérances mul-

Tableau III – Différentes présentations de la maladie cœliaque – Convention d'Oslo

Formes	Définition
Classique	Signes cliniques et symptômes de malabsorption
Atypique	Signes autres que malabsorption
Asymptomatique ou silencieuse	Signes cliniques et biologiques de l'affection mais symptômes insuffisants pour suggérer la maladie classique
Latente	Sérologie positive mais biopsies grêles normales

tiples » dans la région s'étendant entre l'Allemagne au nord, la France au sud-ouest, la Suisse au sud-Est est extrêmement élevée (St Luc : > 15 nouveaux cas par mois pour les consultations de gastro-pédiatries, endocrinologie et nutrition, allergologie et gastroentérologie adulte). Ils ont en commun une mine triste, fatigue chronique, symptômes digestifs non spécifiques (ballonnement, diarrhée ou constipation, douleurs abdominales), maux de tête, douleurs articulaires, troubles du sommeil, perte des cheveux, peau sèche, perturbations émotionnelles, carences alimentaires plus ou moins importantes, conflits familiaux et professionnels, exclusion sociale et dans le pire des cas, malnutrition et retard de développement chez l'enfant ; à cela s'ajoute un portefeuille de plus en plus ténu dans les familles concernées. Tous ont un diagnostic apporté par un dosage non sélectif d'IgG alimentaires. Le dosage a été demandé pour des raisons multiples : troubles digestifs non spécifiques, fatigue chronique ou parfois absence de symptôme mais recommandation d'une tierce personne, curiosité simple après lecture d'un article de presse... Parmi les éléments habituels du tableau, les patients ont tous des compléments alimentaires prescrits depuis plusieurs mois et adaptés au fil des consultations en plus d'un régime d'éviction alimentaire étendu portant sur les aliments pour lesquels les IgG sont « augmentées ». Enfin, s'ils ont parfois éprouvé une amélioration de leurs plaintes initiales (si existantes) sous régime d'éviction, la plupart si pas tous constatent que les plaintes réapparaissent après quelques semaines dudit régime et malgré la prise des compléments prescrits. Ceci conduit hélas à la réalisation d'un deuxième ou troisième dosage sanguin d'IgG alimentaires...

L'épidémie belge du dosage des IgG alimentaires trouve ses origines dans une extrapolation peu scientifique faite par certains praticiens et laboratoires à partir de la maladie coeliaque. Les IgG (ainsi que les IgA) spécifiques de la gliadine du blé représentent un

bon marqueur immunologique de cette pathologie, dont la composante auto-immune est signée par les autoanticorps anti-endomysium. La valeur diagnostique du dosage des IgG dans d'autres tableaux cliniques que la maladie coeliaque n'a cependant jamais été validée (11). La signification pathogénique de ces anticorps est au contraire mise en défaut par un faisceau d'arguments: présence d'IgG (et d'IgA) spécifiques chez les sujets sains (la présence d'IgE spécifiques peut aussi être observée chez des sujets asymptomatiques, mais est clairement observée dans la population allergique), absence ipso facto de valeurs seuils validées, apparition d'IgG spécifiques en fonction de l'alimentation (12), augmentation des IgG spécifiques (surtout sous-classe IgG4) après immunothérapie de désensibilisation (pneumallergènes ou venins) (13). Le rôle pathogénique des IgG spécifiques est suspecté dans certains cas d'anaphylaxie, qui dans des modèles expérimentaux murins peut être liée aux neutrophiles et à la libération de PAF par les basophiles activés via les récepteurs FcγRIII (14) ; le rôle de cette voie IgG-dépendante en pathologie humaine est à l'étude. Seuls quelques cas anecdotiques ont été rapportés en allergie alimentaire de manière dissociée de la présence d'IgE spécifiques. Les IgG spécifiques ne sont pas plus utiles dans d'autres pathologies, digestives « pures », comme le syndrome du côlon irritable (15), et doivent donc être davantage vus – à l'instar des IgA – comme des médiateurs associés au développement d'une tolérance digestive. Un consensus d'experts de l'académie Européenne d'allergologie recommande ainsi dès 2008 (16) – position soutenue par leurs homologues américains en 2010 – de ne pas recourir au dosage d'IgG comme test diagnostique. Il faut cependant malheureusement constater que ces évidences et recommandations scientifiques ne freinent pas certains praticiens sans doute peu scrupuleux, qui embrigadent le patient dans une succession de tests et de régimes inappropriés, jusqu'à parfois peut-être enfreindre un serment fon-

Tableau IV – Diagnostic différentiel des réactions dues au gluten

	Maladie coeliaque	Hypersensibilité non-coeliaque au gluten	Allergie au blé
Début des symptômes	Semaines à années	Quques heures à jours	Minutes à quelques heures
Pathophysiologie	Auto-immune	Médiation immunologique probable	Allergie IgE ou non IgE-médiée
Meilleur test initial	† Transglutaminase IgA (IgG)	Diagnostic d'exclusion	Tests cutanés à lecture immédiate et retardée, IgE sp
Meilleur test de confirmation	Biopsies muqueuse intestinale	Tests de provocation en double aveugle	Tests de provocation oral

damental de notre profession (« *J'utiliserai le régime pour l'utilité des malades, suivant mon pouvoir et mon jugement; mais si c'est pour leur perte ou pour une injustice à leur égard, je jure d'y faire obstacle* »). Nous espérons qu'une meilleure formation en allergologie aidera à rationaliser l'approche diagnostique des hypersensibilités alimentaires, dont le point de départ est un interrogatoire minutieux et averti.

Toute affection associée à l'alimentation doit par conséquent justifier une démarche diagnostique adéquate et formelle. La prise en charge diététique doit être justifiée, la plus limitée possible tout en veillant à maintenir l'équilibre nutritionnel du patient. Il faut en plus toujours garder à l'esprit le coût de ces interventions diagnostiques et thérapeutiques ainsi que l'impact sur la qualité de vie et l'équilibre socio-familial.

CONCLUSION

L'alimentation est non seulement indispensable à la survie de l'être humain mais elle contribue largement à sa qualité de vie.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. Savoir de quoi il s'agit: hypersensibilité allergique ou non allergique car diagnostics, pronostics et prises en charge différents.
2. Intolérance au lactose : ce n'est pas une allergie, c'est fréquent et la prise en charge est facile.
3. Hypersensibilité au gluten : bien distinguer allergie et maladie coéliquaue car conséquences majeures et coût de la prise en charge élevé. Ne parler d'hypersensibilité non coéliquaue au gluten que lorsque le diagnostic repose sur un faisceau concordant d'arguments.
4. Dosages d'IgG alimentaires : en dehors de l'unique exemple de la maladie coéliquaue (IgG anti-gliadine), ces tests sont inutiles, onéreux et dangereux. Il reste conseillé de ne pas tester un aliment qui est clairement toléré.

RÉFÉRENCES

1. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haachtela T *et al.* A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
2. Lamireau T. L'intolérance au lactose. *Hépatogastro* 2001 ; 8 : 189-94.
3. Mattar R, de Campos Paso DF, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5 : 113-21.
4. Burgain J, Galani C, Jeandel C, Caillier-Grimal C, Revol AM, Scher J. *Cahier de nutrition et de diététique* 2012 ; 47 : 201-9.
5. Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P *et al.* The Oslo definitions for celiac disease and related terms. *Gut* 2013; 62 (1): 43-52.
6. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R *et al.* ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54 (1): 136-160.
7. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V *et al.* Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152 (1): 75-80.

8. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M *et al.* Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23.
9. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD *et al.* Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-14.
10. Leonard M, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2014; 7: 25-37.
11. Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5 (3): 261-6.
12. Richard C, Peres G, Guillaume G, Leduc V, Denery-Papini S, Battais F, Moneret-Vautrin DA. Specific IgG levels to wheat in wheat tolerant professional cyclists may depend on a homeostatic immune response to a high consumption of wheat. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012; 44 (6): 243-50.
13. Hofmaier S, Comberiati P, Matricardi P. Immunoglobulin G in IgE-mediated allergy and allergen-specific immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014; 46 (1): 6-11.
14. Jönsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, Shimizu T, Daéron M, Bruhns P. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest.* 2011; 121 (4): 1484-96.
15. Philpott H, Nandurkar S, Lubel J, Gibson PR. Alternative investigations for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jan; 28 (1): 73-7.
16. Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BL, Know EF, Strobel S, *et al.* Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2008; 63: 793-796.

SUMMARY

The management of patients suffering from food hypersensitivity presupposes a correct and accurate diagnosis, along with appropriate dietary advice. Misdiagnoses can lead to substantial impairments of the patient's quality of life and, sometimes, to life-threatening reactions. This review aims to detail the differences between allergic and non-allergic food hypersensitivities.

KEY WORDS

Food hypersensitivity, food allergy, food intolerance.

AFFILIATIONS

Pr Charles Pilette,

^a Cliniques universitaires Saint-Luc, Service de Pneumologie

^b Centre de l'allergie Saint-Luc – Institut de recherche et Expérimentale et Clinique (IREC) – pôle de Pneumologie, ORL & Dermatologie

^c Louvain4Nutrition consortium

Correspondance :

DR FRANÇOISE PIRSON

Université catholique de Louvain
Institut de Recherche Expérimentale
et Clinique (IREC)

Pôle de Pneumologie, ORL & Dermatologie
Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de Pneumologie

Centre de l'allergie Saint-Luc

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

E-mail : francoise.pirson@uclouvain.be

COMMENT IDENTIFIER, ÉVALUER ET TRAITER LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE DÉBUTANTE ?

P. Durez

La reconnaissance et la prise en charge précoce de la polyarthrite rhumatoïde sont essentielles pour prévenir les conséquences de cette maladie. La connaissance plus précise de la physiopathologie, une meilleure évaluation clinique et la découverte de nouveaux traitements ont permis de changer l'évolution de la polyarthrite en 2014.

Les progrès de la rhumatologie ces quinze dernières années ont été observés dans la classification des maladies rhumatismales, dans la compréhension des mécanismes physiopathogéniques mais surtout dans l'avènement de nouvelles classes thérapeutiques.

Bien que l'on n'ait toujours pas pu démontrer l'agent causal de la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou des arthrites inflammatoires, on comprend de mieux en mieux les mécanismes de l'immunopathogénèse de ces affections. Cette meilleure compréhension a permis de développer des cibles thérapeutiques biologiques dirigées contre les lymphocytes T ou B (producteurs de cytokines) ou les cytokines pro-inflammatoires. Mais les défis restent de taille car le clinicien a comme tâche de diagnostiquer les formes débutantes de PR, d'évaluer au mieux ces affections, de définir certains facteurs pronostiques et de dresser un plan thérapeutique avec comme objectif principal la rémission et le contrôle de la maladie.

LE DIAGNOSTIC

La PR est une maladie auto-immunitaire caractérisée souvent par la production de deux autoanticorps, le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA). On sait depuis de nombreuses années qu'il existe une phase préclinique à la PR et qu'il faut de nombreux acteurs pour induire une PR dont les caractéristiques sont l'inflammation et la destruction articulaire. La figure 1 vous résume les différents intervenants dont les principaux sont liés à l'environnement, au génome et au système immunitaire.

La démarche diagnostique sera avant tout clinique à la recherche des plaintes articulaires inflammatoires, des réveils nocturnes, du dérouillage matinal et des signes inflammatoires. L'évaluation clinique minutieuse est essentielle à la recherche des signes de synovite et de ténosynovite périphérique. Pour les synovites des pieds, l'utilisation du « squeeze test » a été proposée. L'examen systémique est également essentiel car l'arthrite peut s'accompagner de manifestations extra-articulaires et permet de poser un diagnostic différentiel.

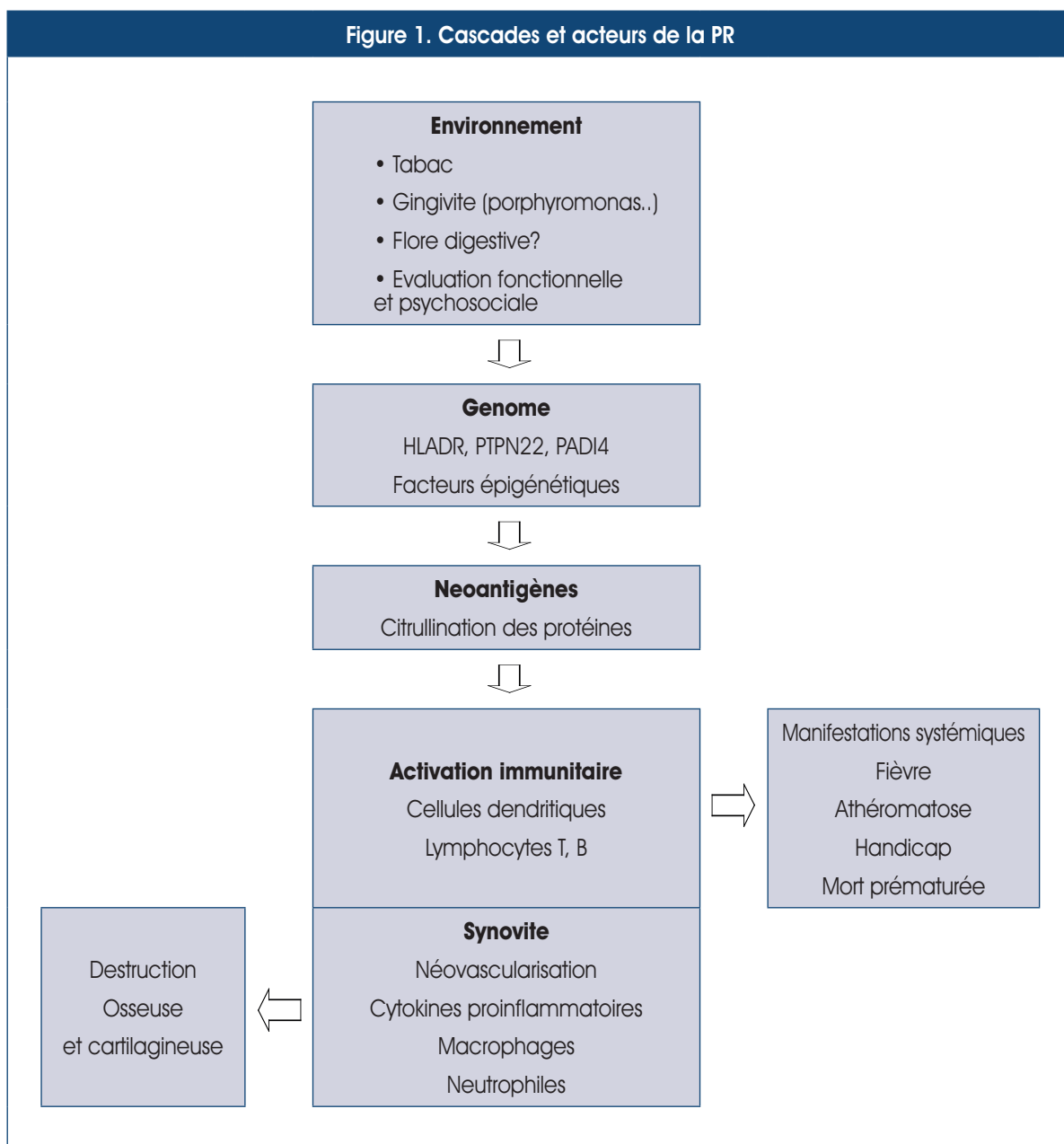
Le bilan biologique comprendra les tests inflammatoires (CRP), les fonctions hématologiques, rénales, hépatiques et les autoanticorps (FR, ACPA et FAN).

On sait également que la présence des autoanticorps précède de longue date la phase clinique de la maladie. Il a dès lors été suggéré de détecter au plus tôt la présence des ACPA et de suivre attentivement l'évolution clinique de ces patients.

Le bilan radiologique de base consiste en des clichés des mains et des pieds mais peut comprendre d'autres articulations douloureuses ou des sites de prédilection comme les sacro-iliaques pour exclure une spondylarthrite.

Ce bilan de base souvent négatif lors d'une polyarthrite débutante peut être enrichi par la réalisation d'une échographie articulaire. La réalisation de cet examen dans le cadre de la polyarthrite est en plein essor en rhumatologie car elle permet de détecter de manière précoce, les synovites ou ténosynovites et les érosions débutantes. Dans certains cas, une IRM pourra être proposée pour visualiser les différents sites inflammatoires mais l'interprétation dépend souvent de l'expertise des radiologues. Le diagnostic repose sur tous ces éléments cliniques et paracliniques. Il est validé par des critères internationaux de classification de la polyarthrite. Les critères de l'*American College of Rheumatology* de 1987 ont été remplacés en 2010 par des critères américains et européens incluant la présence des ACPA et dès lors plus sen-

Figure 1. Cascades et acteurs de la PR



sible. Il est cependant essentiel avant d'utiliser ces critères d'exclure toute autre arthropathie (arthrose, chondrocalcinose, arthrite virale, autres rhumatismes inflammatoires...).

L'ÉVALUATION DE L'ARTHRITE DÉBUTANTE

Les rhumatologues ont développé ces dernières années des outils cliniques et para-cliniques très utiles pour évaluer la PR. Ils permettent de mesurer de manière plus précise l'activité de la maladie et la réponse thérapeutique. La première démarche, une fois le diagnostic de PR confirmé, sera de compter les articulations douloureuses et gonflées par un examen minutieux des différents sites articulaires. Il sera

également demandé au malade de compléter un questionnaire évaluant sur une échelle analogique de 0 à 10 le degré d'activité de la maladie, de la douleur, de la fatigue et de répondre à des questions évaluant le degré de difficultés de réaliser des activités courantes (questionnaire HAQ). L'intégration du nombre d'articulations douloureuses, gonflées, de l'activité de la maladie par le patient et du taux inflammatoire (CRP ou VS) permet de calculer un score composite d'activité de la maladie (score DAS, le plus utilisé étant le DAS28-CRP). Ce score validé dans de nombreux essais cliniques permet à la fois de définir le degré d'activité (importante, modérée, légère ou rémission) et permet d'évaluer de manière plus précise la réponse thérapeutique. Ce score reste cependant imparfait car il inclut des paramètres sub-

jectifs comme le compte articulaire douloureux et l'évaluation de la maladie par le malade ; il doit dès lors faire l'objet d'une interprétation et d'une analyse des composantes objectives et subjectives du score DAS.

L'imagerie médicale de base est essentielle pour le diagnostic et l'évaluation. Les radiographies des mains et des pieds seront répétées annuellement lors des 5 premières années afin de s'assurer de l'absence de destruction progressive. Les différents paramètres radiologiques de la PR sont le gonflement des tissus mous, l'ostéoporose périarticulaire, les érosions, le pincement de l'articulation, le désalignement, les subluxations, l'ankylose et la formation de kystes intraosseux. Afin de définir l'évolution, divers scores sont proposés dans la littérature (Sharp, Larssen, Van der Heijde..). L'apport de l'échographie est très intéressant pour l'évaluation car elle permet de détecter de manière plus sensible l'inflammation synoviale et les érosions précoces. C'est également un outil de suivi pour analyser la réponse ou l'échappement thérapeutique mais l'interprétation des images doit souvent reposer sur un rhumatologue formé et expérimenté à cet outil.

L'évaluation doit également inclure une radiographie de thorax (surtout chez les fumeurs qui sont plus fréquents dans la PR), une ostéodensitométrie, une évaluation des capacités physiques, un bilan fonctionnel des articulations et des questionnaires d'évaluation plus spécifique comme l'Abilhand. Le rhumatologue peut aussi évaluer certains facteurs pronostiques de la maladie. Parmi ceux-ci, on retiendra la présence de gènes de prédisposition (DR1, DR4), de marqueurs auto-immuns (FR élevé, anticitrulline), de marqueurs inflammatoires (CRP, Compte articulaire élevé) et de signes radiologiques précoces.

LE TRAITEMENT

La littérature récente nous indique qu'une prise en charge précoce et plus intensive permet de retarder l'évolution de la PR. On recense 6 objectifs thérapeutiques: la douleur, l'inflammation, la qualité de vie, la protection radiologique, l'absence d'effets secondaires et la prise en charge des maladies associées (risque cardiovasculaire, ostéoporose...).

La première médication pendant la phase de diagnostic et d'évaluation repose sur un traitement des symptômes par AINS ou par glucocorticoïdes à faibles doses (prednisolone inférieure à 10 mg par jour). Une fois le diagnostic établi, le patient bénéficiera d'un traitement de fond dont le premier choix sera la prise hebdomadaire de Methotrexate. La dose initiale peut être d'emblée de 15 mg par semaine associé à 5 mg d'acide folique le lendemain. En cas d'échec après 6 mois d'évaluation, le

methotrexate pourra être associé ou remplacé par d'autres traitements de fond tel que la sulfasalazine, l'hydroxychloroquine ou le leflunomide.

L'introduction d'inhibiteurs spécifiques du système immunitaire (TNF, IL6, Lymphocytes) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde représente un enrichissement essentiel de l'arsenal thérapeutique contre cette maladie systémique chronique inflammatoire. De nombreux travaux fondamentaux et cliniques ont démontré l'intérêt de bloquer ces cibles afin de permettre une amélioration très significative des paramètres histologiques, biologiques, cliniques et radiologiques. Cinq inhibiteurs du TNF sont actuellement disponibles et commercialisés en Belgique pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et pour d'autres maladies systémiques inflammatoires telles que les spondylarthropathies: l'Etanercept (Enbrel®), l'Adalimumab (Humira®), l'Infliximab (Remicade®), le Certozilumab (Cimzia®) et le Golimumab (Simponi®). Les autres biothérapies sont l'Abatacept (Orencia®) qui est un agent thérapeutique permettant de bloquer le signal costimulateur du lymphocyte T, le Tocilizumab (Roactemra®) qui est un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL6 et le Rituximab (Mabthera®) qui est lui un anticorps dirigé contre le lymphocyte B.

L'inhibition spécifique d'autres cytokines proinflammatoires est toujours en cours d'investigation (anti-IL1b, anti-IL6, Anti-IL17...).

L'admission au remboursement est cependant défini par des critères restrictifs accordés à des patients réfractaires à 15 mg par semaine de methotrexate ayant déjà échoué à une autre thérapeutique de fond et présentant une maladie active et évolutive sur le plan inflammatoire.

Dans les études cliniques, ces agents se sont révélés d'une bonne efficacité aussi bien dans les formes précoces que dans les formes déjà très évoluées de la polyarthrite rhumatoïde, où cette efficacité peut encore être renforcée en combinaison avec le methotrexate. Un bénéfice clinique peut fréquemment s'observer rapidement chez de nombreux patients. La réponse se manifeste par une diminution des tuméfactions et douleurs articulaires, l'amélioration de l'état général ainsi que par l'amélioration des paramètres inflammatoires de laboratoire tels que la CRP, l'anémie et la thrombocytose d'origine inflammatoire. Cependant dans les formes sévères, on ne peut atteindre une rémission prolongée que dans environ 15% des cas. 15% des patients ne répondent absolument pas au traitement et chez les 70% restant on observe des réponses partielles, ce qui doit être considéré comme un succès, en particulier dans ces formes sévères et jusque là réfractaires. La progression des destructions articulaires peut être significativement retardée ou même stoppée. L'utilisation

précoce de ces agents chez des patients présentant une PR débutante a été rapportée avec un bénéfice surtout marqué sur la prévention des destructions articulaires.

L'observation de l'évolution à long terme sur plusieurs années permet de montrer que ces biothérapies sont en mesure d'entraîner à long terme une modification du cours de la maladie, respectivement de stopper la progression du processus de destruction articulaire. Ces traitements sont toujours associés à la prise de méthotrexate mais une réduction de la dose ou une interruption peut être proposée en cas de rémission prolongée.

En général, ces agents sont bien tolérés. Mais ces médicaments peuvent augmenter le risque d'une infection bactérienne ou virale. Une tuberculose ancienne peut être réactivée, raison pour laquelle on recommande une anamnèse rigoureuse, un examen radiologique thoracique et une intradermo-réaction à la tuberculine avant d'initier le traitement. De même, une infection virale active (HIV, hépatite) devrait être exclue. Au début d'un traitement par injection sous cutanée, il est possible d'observer des irritations cutanées bénignes au lieu d'injection, qui disparaissent avec la poursuite du traitement. Paradoxalement, la survenue d'un psoriasis peut être

favorisée par les agents biologiques bloquant le TNF. Dans un petit pourcentage de cas, on trouve des autoanticorps principalement anti-ds-DNA dont la survenue est exceptionnellement associée à un syndrome lupé et qui disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement. De plus, l'Infliximab peut induire des anticorps anti-chimère et par delà des réactions perfusionnelles. La fréquence d'apparition de ces anti-corps peut être nettement diminuée par l'administration concomitante de méthotrexate. Jusqu'ici, on n'a observé aucune augmentation de la fréquence de tumeurs malignes sous ces traitements. Certains cancers hématologiques tels que des lymphomes ont été rapportés mais leur fréquence ne semble pas supérieure à celle observée précédemment au cours de la PR.

Le principal obstacle à l'utilisation des biothérapies en clinique est leur coût immense par rapport aux DMARD conventionnels: un traitement d'une année revient à près de 15000 €. À l'opposé, il faut prendre en considération les économies réalisables grâce à l'introduction précoce des inhibiteurs du TNF, dont on peut attendre une substantielle réduction des frais médicaux pour le traitement à long terme d'une maladie chronique, de même qu'une réduction des handicaps consécutifs aux destructions articulaires.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. L'anamnèse et l'examen clinique sont essentiels pour le diagnostic de la PR.
2. La recherche des ACPA est recommandée en cas de suspicion clinique.
3. L'évaluation et le plan thérapeutique adressé par le rhumatologue est indispensable pour tous les malades.
4. Les nouveaux traitements sont recommandés pour les formes sévères et nécessitent une surveillance des infections par le médecin généraliste.

RÉFÉRENCES

1. Boissier MC, Semerano L, Challal S, Salden-berg-Kermanac'h N, Falgarone G.. Rheumatoid arthritis : From autoimmunity to synovitis and joint destruction. *J Autoimm* 2012;39:222-28.
2. Mc Queen FM. Imaging in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:499-522.
3. Verstappen SMM. Outcomes of early rheumatoid arthritis – The WHO ICF framework. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:555-570.
4. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, *et al.*. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 516-28.
5. Durez P, Nzeusseu Toukap A, Lauwerys BR, Manicourt DH, Verschueren P, *et al.* A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1069-74.

SUMMARY

Identification and early management of rheumatoid arthritis are essential to prevent the long-term consequences of the disease. An improved knowledge of pathophysiology, a better clinical evaluation, and the introduction of new therapies have changed the outcome of rheumatoid arthritis in 2014.

KEY WORDS

Rheumatoid arthritis, diagnosis, evaluation, treatment.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Patrick Durez n'a pas de conflit d'intérêt pour cet article.

Correspondance :
PR PATRICK DUREZ
Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint Luc
Service de Rhumatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : patrick.durez@uclouvain.be

medical publishing

...our knowledge is your success!

CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

Nos services

Medical writing

Rédaction de publications médicales en anglais

Medical editing

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

Medical translation

Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

Quelques références

Facultés de médecine

Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

Journaux

European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.



Dr Gabrielle

CREMER CONSULTING

CREMER CONSULTING SARL

Dr Gabrielle Cremer
14 rue Sleidan · F-67000 STRASBOURG
Tél. +33 3 88 35 14 72
info@cremerconsulting.com
www.cremerconsulting.com

LA MINARTHROSCOPIE DIAGNOSTIQUE : AU CŒUR DE L'ARTHRITE

B. Lauwerys

L'arthroscopie à l'aiguille est une technique minimalement invasive, permettant d'obtenir des biopsies synoviales de multiples sites articulaires. Les études histologiques réalisées sur ces biopsies montrent des caractéristiques se recoupant largement d'un type d'arthrite à l'autre. A l'inverse, les signatures moléculaires retrouvées au sein des prélèvements sont un reflet direct des mécanismes pathogéniques impliqués dans l'atteinte inflammatoire, et sont de ce fait différentes d'une maladie à l'autre, voire d'un malade à l'autre. Les études réalisées sur les biopsies synoviales permettent également de comprendre les effets des traitements sur les processus impliqués dans la pathogénie de l'arthrite. A terme, ces résultats ouvrent des perspectives concernant l'utilisation des biopsies synoviales en pratique clinique, avec un but diagnostique (de quel type d'arthrite s'agit-il ?) et/ou théranostique (comment la traiter ?), en ligne avec les développements actuels d'une « médecine personnalisée ».

INTRODUCTION

Les progrès dans les traitements des pathologies rhumatismales inflammatoires offrent des réelles perspectives d'arriver à une rémission complète de la maladie, et d'offrir à nos patients la possibilité de mener une vie normale sans handicap résiduel. Pour arriver à ce but, cependant, divers obstacles demeurent, qui concernent essentiellement 1) le diagnostic précoce et correct (en particulier de la polyarthrite rhumatoïde), 2) l'identification de marqueurs de sévérité de la maladie, permettant d'orienter le traitement vers des médicaments d'emblée plus incisives, et 3) l'identification de marqueurs spécifiques de réponse au traitement, permettant d'éviter aux patients de recevoir des médicaments auxquels ils ne répondront pas.

Ces questions sont des sujets brûlants en rhumatologie, et diverses stratégies sont mises en place (p.ex. la mise au point des critères EULAR/ACR 2010 permettant un diagnostic précoce de la polyarthrite rhumatoïde) dans le but d'améliorer notre prise de

décision, dans l'optique de l'individualiser en fonction des caractéristiques propres à chaque patient. Cette approche « personnalisée » de la prise en charge des patients a déjà fait pas mal de chemin en oncologie, où des algorithmes décisionnels sont développés à partir de l'identification de marqueurs trouvés « in situ » dans le tissu tumoral. On assiste à des développements similaires en rhumatologie, où l'on voit que les informations trouvées dans le tissu synovial de patients souffrant d'arthrite sont susceptibles d'apporter une aide considérable au diagnostic et à la prise de décisions thérapeutiques, en se basant sur une nouvelle taxonomie "moléculaire" des pathologies rhumatismales inflammatoires. C'est dans cette optique que la technique d'« arthroscopie à l'aiguille » a été développée, permettant d'obtenir du tissu synovial de manière minimalement invasive, chez des patients ambulatoires.

ARTHROSCOPIE À L'AIGUILLE

La technique d'arthroscopie à l'aiguille est pratiquée dans plusieurs centres académiques en Europe et aux Etats-Unis, depuis la fin des années 1990. Elle est généralement réalisée en ambulatoire, et sous anesthésie locale, chez des patients de tout âge, y compris pédiatrique. Le site de prélèvement le plus fréquent est le genou, dans lequel un guide est introduit via une incision latérale de 5 millimètres, permettant d'introduire d'abord une optique afin de visualiser l'articulation. Par la suite, la même entrée est utilisée pour réaliser des biopsies (d'un diamètre de 3 à 5 millimètres), avant de rincer et éventuellement infiltrer l'articulation (Figure 1).

Depuis peu, les sites de prélèvements se multiplient, et chevilles, poignets, voire même métacarpo- et métatarso-phalangiennes peuvent être biopsiées grâce au développement de sondes et pinces à biopsies miniatures, et au guidage concomitant du prélèvement par échographie (*ultrasound-guided biopsy* – voire à ce sujet les vidéos sur le site www.synovialbiopsy.com, créé par le groupe de C. Pitzalis à Londres). La technique est bien supportée, et grevée de peu de complications en raison de son



Figure 1. Les biopsies synoviales sont prélevées chez des patients ambulatoires par mini-arthroscopie. Après avoir visualisé la cavité synoviale au travers d'une voie d'entrée unique (8 mm), l'opérateur prélève les biopsies en vue d'études histologiques et transcriptomiques. La procédure est réalisée sous anesthésie locale.

caractère minimalement invasif (moins de 0.5% de complications infectieuses ou hémorragiques, sur les plus de mille procédures réalisées dans notre centre).

UNE NOUVELLE TAXONOMIE « MOLÉCULAIRE » DE L'ARTHRITE ?

Les modifications histologiques observées dans le tissu synovial de patients souffrant d'arthrite sont bien connues : hypervascularisation, infiltration du tissu conjonctif par des cellules inflammatoires et prolifération des fibroblastes de surface, responsables des dommages aux structures cartilagineuses et osseuses (ce qu'on appelle le « pannus synovial » dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde). Ces caractéristiques varient d'une pathologie à l'autre ; notons par exemple l'hypervascularisation marquée en cas de rhumatisme psoriasique, ou la prolifération floride des fibroblastes de surface dans la polyarthrite rhumatoïde. Ces différences d'une pathologie, ou d'un groupe de pathologies, à l'autre ne sont cependant pas discriminantes, et les variations interindividuelles empêchent d'utiliser les caractéristiques histologiques de la synovite dans une démarche à proprement parler diagnostique. Le pathologiste sera tout au plus capable de faire la différence entre une arthrite d'allure inflammatoire et des pathologies dégénératives, et encore, on est parfois surpris de la composante inflammatoire présente dans les biopsies arthroscopiques.

Si l'histologie synoviale aide peu au diagnostic différentiel dans l'arthrite débutante ou l'arthrite indifférenciée, il n'en va pas de même des profils moléculaires identifiés au sein de la synoviale qui, eux, sont intrinsèquement liés à la pathogénie et à l'évolution de la maladie sous-jacente. Nous avons ainsi réa-

lisé des études transcriptomiques (c'est-à-dire des études d'expression des gènes) de haut débit chez des patients souffrant de diverses pathologies inflammatoires (1). Les micropuces que nous utilisons permettent d'étudier de manière simultanée l'expression de 50.000 ARN messagers (transcrits) différents, au sein d'un même échantillon. Les analyses effectuées par la suite permettent de visualiser comment les ARN surexprimés dans une biopsie, se regroupent au sein d'un même processus pathogénique ou satellite, et d'identifier ainsi une « signature moléculaire » propre à chaque échantillon.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la signature moléculaire la plus couramment retrouvée correspond à une activation lymphocytaire T et B. Dans les spondylarthropathies, et plus encore dans l'arthrose, c'est une signature d'activation des fibroblastes qui apparaît comme la plus caractéristique (cette signature est également présente mais de manière relativement moins importante dans la polyarthrite rhumatoïde). Notons dans le lupus une signature interféron, c'est-à-dire l'expression simultanée de nombreux gènes induits par les interférons de type I. Bien entendu, il existe aussi d'importantes variations interindividuelles, et nos travaux récents indiquent par exemple que l'activité de la maladie (typiquement plus faible en cas d'arthrite débutante ou indifférenciée) a une influence importante sur les taux d'expression des gènes. Cependant, le potentiel de discrimination offert par l'identification de ces profils moléculaires nous a paru suffisamment important pour en étudier la contribution au diagnostic chez des patients atteints d'arthrite indifférenciée. Un projet BioWin (Région Wallone) a ainsi mené au développement du RheumaKit (www.rheumakit.com), une micropuce de basse densité qui, en association avec quelques paramètres cliniques sélectionnés, délivre un diagnostic précoce chez des patients atteints d'arthrite indifférenciée avec une performance supérieure à 90% (Figure 2).

Ces développements sont particulièrement intéressants, mais on peut cependant se poser la question si la meilleure manière d'utiliser ce type d'information est bien d'essayer de la faire coller à des étiquettes cliniques, qui sont en elles-mêmes peu contributives. Que cherche-t-on à savoir ? Si le/la patient(e) souffre d'une polyarthrite rhumatoïde (concept très large et hétérogène, et puis quoi ?), ou bien s'il/elle souffre d'une arthrite chronique, hautement sévère, susceptible de répondre à un traitement par méthotrexate en association avec un agent bloquant le TNF-alpha ? En fait, nos travaux montrent que l'information collectée dans le tissu synovial permet également d'obtenir une vision spécifique de la sévérité et du potentiel de réponse au traitement de la pathologie présentée par un patient donné, une information dont la pertinence est au moins aussi, si pas plus, pertinente qu'un label diagnostique.

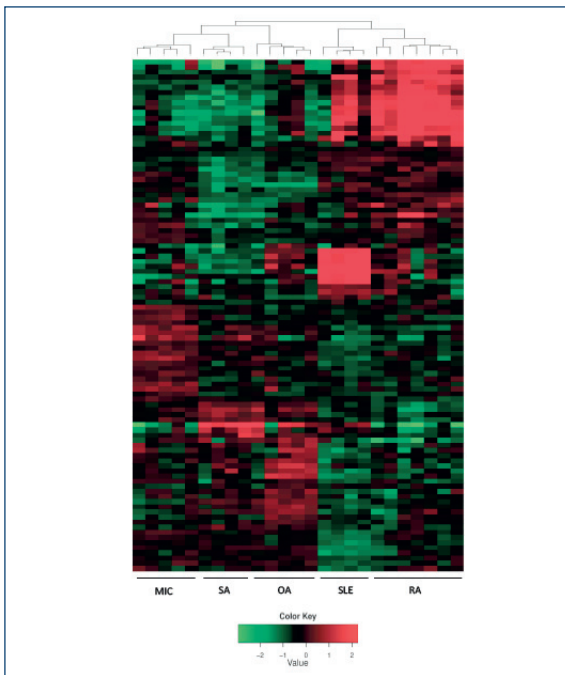


Figure 2 : empreintes moléculaires identifiées chez des patients souffrant d'arthrite. Chaque colonne représente des échantillons synoviaux provenant d'individus souffrant de goutte (MIC), de rhumatisme psoriasique (SA), d'arthrose (OA), de lupus érythémateux (SLE) ou de polyarthrite rhumatoïde (RA). Chaque ligne représente un gène dont l'expression est indiquée par une couleur (rouge sur-exprimé ; vert sous-exprimé). Sur base des données d'expression, un algorithme informatique est capable de regrouper les patients correctement selon la pathologie sous-jacente (clustering au sommet du graphe).

EFFETS MOLÉCULAIRES DES TRAITEMENTS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

La réponse aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde est très variable d'un individu à l'autre. Parmi les patients traités par agents de première ligne (comme le méthotrexate), 70% présentent une réponse clinique (bonne ou modérée), alors que les 30% restants nécessiteront un traitement additionnel, par exemple par agents biologiques. L'administration de ceux-ci entraînent des profils de réponse très similaires : 20 à 30% des patients présentent une bonne réponse, 30 à 40% une réponse modérée, tandis que 30% ne répondent pas, nécessitant l'essai d'un autre agent.

La sévérité de la maladie joue probablement un rôle dans la réponse thérapeutique (certains patients avec une maladie très sévère ne répondent à aucun traitement de manière optimale), mais il existe aussi des effets spécifiques, certains patients ne répondant pas à un mais bien à un autre traitement. À l'heure actuelle, cependant, il n'existe pas de moyen de prédire la réponse thérapeutique, et les stratégies de traitement sont donc prises par essais et par erreurs,

ce qui est modérément efficace en termes médicaux et économiques.

Nous avons réalisé des études transcriptomiques de haut débit sur des biopsies synoviales de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, obtenues prospectivement avant et après instauration de traitements déterminés (2-5). De cette manière, nous avons pu identifier les voies moléculaires ciblées dans le tissu synovial par ces médicaments. C'est ainsi que nous avons pu montrer que des traitements aussi variés que le méthotrexate, le tocilizumab (anticorps anti-IL-6Récepteur) et le rituximab (anticorps déplaçant les lymphocytes B) diminuent de façon très similaire l'expression des gènes impliqués dans l'activation lymphocytaire T et B dans le tissu synovial. À l'inverse, l'adalimumab, un agent bloquant le TNF-alpha, montre des effets moléculaires très différents, caractérisés par une profonde diminution de l'expression de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (probablement celle des fibroblastes synoviaux) (Figure 3). Ces observations uniques ouvrent des nou-

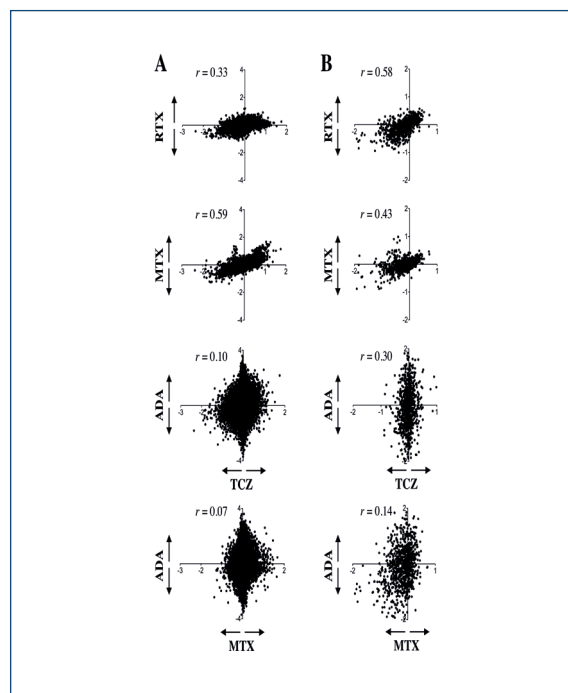


Figure 3 : Effets moléculaires comparés de traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Des biopsies synoviales ont été prélevées avant et 3 mois après instauration d'un traitement par rituximab (RTX), méthotrexate (MTX), adalimumab (ADA) ou tocilizumab (TCZ). Les effets des traitements sur tous les gènes (environ 50.000) sont montrés (un point en négatif est diminué par le traitement, un point en positif est augmenté par le traitement). Contrairement à l'adalimumab, une molécule inhibée par le méthotrexate ou le rituximab a également de fortes chances d'être inhibée par le tocilizumab.

velles perspectives sur la possibilité de sélectionner les traitements en fonction des profils moléculaires que l'on cherche à inhiber chez un patient individuel. Nos données s'intègrent par ailleurs très bien dans le cadre de l'expérience clinique accumulée au sujet de ces médicaments. On connaît par exemple l'efficacité meilleure du tocilizumab ou du rituximab chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, en comparaison aux spondylarthropathies séronégatives, ce qui correspond bien avec l'effet de ces traitements sur les réponses T et B, particulièrement sur-exprimées dans la polyarthrite rhumatoïde et moins dans les spondylarthropathies. Il est également tentant de mettre en rapport les effets cliniques synergiques du méthotrexate et des agents bloquant le TNF avec le fait que ces molécules ciblent des voies moléculaires différentes dans la synovite rhumatoïde, alors que ce n'est pas le cas du méthotrexate et du tocilizumab, pour lesquels il n'y a pas de forte évidence de synergie clinique.

Prendre les décisions thérapeutiques sur base de critères individuels est donc envisageable chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, et des

initiatives multicentriques voient actuellement le jour afin de déterminer au mieux les modalités de cette approche. En raison de la pertinence de l'information collectée dans le tissu synovial sur le fonctionnement des traitements de la polyarthrite, il est probable que les stratégies basées sur l'analyse de tissu synovial se révéleront les plus efficaces dans cette perspective.

CONCLUSION

L'étude du tissu synovial chez les patients souffrant d'arthrite a généré des concepts utiles à notre compréhension de la pathogénie des maladies rhumatismales. Nos travaux montrent qu'elles permettent également de développer des stratégies cliniques de diagnostic et de guidance thérapeutique susceptibles d'améliorer la prise en charge des ces affections. Au vu de ces développements, il n'est pas illusoire de penser que, dans un avenir proche, le prélèvement sous contrôle échographique et l'analyse de biopsies synoviales feront partie de l'arsenal diagnostique et théranostique du rhumatologue.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les biopsies synoviales obtenues par mini-arthroscopies seront de plus en plus utilisées en clinique, afin de mieux établir le diagnostic chez les patients souffrant d'arthrite débutante, mais également afin d'évaluer la sévérité de la maladie et définir les traitements dans une optique de « médecine personnalisée ».

RÉFÉRENCES

1. Nzeusseu Toukap A, Galant C, Theate I, Maudoux AL, Lories RJU, Houssiau FA, Lauwerys B. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1579-88.
2. Badot V, Galant C, Nzeusseu Toukap A, Theate I, Maudoux A-L, Van den Eynde BJ, Durez P, Houssiau FA, Lauwerys BR. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R57.
3. van de Veerdonk FL, Lauwerys BR (co-1st author), Di Padova F, Marijnissen RJ, Koenders MI, Gutierrez-Roelens I, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the T helper 17 response. *Arthritis Rheum* 2011; 63 : 1507-16.
4. Gutierrez-Roelens I, Galant C, Theate I, Lories R, Durez P, Nzeusseu-Toukap A, Van den Eynde B, Houssiau FA, Lauwerys BR. Rituximab treatment induces the expression of genes involved in healing processes in the synovium. *Arthritis Rheum* 2011; 63 : 1246-54.
5. Ducreux J, Durez P, Galant C, Nzeusseu Toukap A, Van den Eynde B, Houssiau FA, Lauwerys BR. Global molecular effects of tocilizumab therapy in the rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 15-23.

SUMMARY

Needle arthroscopy is a minimally invasive technique that is used to obtain synovial biopsies from patients with arthritis. Histological studies performed on synovial tissue reveal features that largely overlap from one arthritis type to the other. By contrast, molecular signatures identified in synovial biopsies are directly associated with the pathogenic mechanisms involved in the inflammatory process and are therefore different depending on the underlying disorder. Molecular studies on synovial biopsies also provide insight into the molecular targets that are modified by the different therapies. In the future, these results open exciting perspectives for using synovial biopsies during standard clinical procedures, aiming at better determining the diagnosis, potential severity and required therapy in patients with arthritis ("personalized medicine").

KEY WORDS

Arthritis, rheumatoid arthritis, synovial biopsy.

Correspondance :
Pr BERNARD R. LAUWERYS, MD, PhD.
Université catholique de Louvain
Pôle de pathologies rhumatismales
Institut de Recherche Expérimentale Clinique
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Service de Rhumatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : bernard.lauwerys@uclouvain.be

MY FAMILY OFFICE

INDEPENDENT WEALTH ADVISORS

De l'intérêt de travailler avec un partenaire résolument du côté du client

Qui sommes-nous ?

My Family Office est une équipe à taille humaine de professionnels issus du monde économique et financier. Exclusivement dévouée à ses clients, elle les aide dans la supervision de leurs portefeuilles / actifs financiers et l'organisation de leur patrimoine.

Notre rôle est de veiller à ce que tous les prestataires en charge de votre patrimoine travaillent de manière harmonieuse au service de **sa préservation**, de **son développement** et de **vos intérêts**.

Pour remplir cet objectif, nous vous aidons, **en toute indépendance**, à sélectionner et à coordonner les prestataires (*banquiers, gestionnaires, assureurs, fiscalistes, notaires, experts-comptables, ...*) les plus appropriés pour répondre à vos attentes.

Que faisons-nous ?

Après avoir diagnostiqué votre situation tant privée que professionnelle, vos contraintes et vos objectifs patrimoniaux, **My Family Office** vous seconde pour déterminer ou affiner votre stratégie.

En pratique, nous nous proposons d'établir un état des lieux des **vos actifs mobiliers** :

- ▶ Inventaire de vos portefeuilles, analyse de leur profil de risque, de leurs performances passées et de leur structure tarifaire ;
- ▶ Détermination du profil consolidé souhaité et vérification de son adéquation avec la réalité de vos portefeuilles ;
- ▶ Conseils en matière de réallocation de certains actifs et de rationalisation de la répartition de vos avoirs et spécialisation des mandats auprès des différents gérants ;

Dans un second temps, nous supervisons l'exécution à long terme de la stratégie retenue en vous aidant à la faire évoluer selon votre propre contexte. Trimestriellement, un rapport consolidé de l'ensemble de vos portefeuilles financiers et la comparaison des performances de ceux-ci avec le marché vous est fourni.

Ce **tableau de bord de vos actifs** est à la base des discussions pour aborder certaines thématiques patrimoniales :

- ▶ Mode de détention, définition d'une stratégie de structuration ou de transmission de vos biens ;
- ▶ Supervision et coordination de la gestion du patrimoine familial, analyse des crédits en cours ou à conclure, ...
- ▶ Philanthropie et investissement social ;
- ▶ Assistance dans la détention de vos œuvres d'art, de vos collections.

Grâce à une **approche impartiale** garantie par notre **indépendance** (nous ne sommes rémunérés que par nos clients) nous travaillons uniquement à la défense de **vos intérêts**. Dès lors, nous sommes en mesure de vous conseiller de **façon totalement neutre** dans un univers dans lequel nous disposons d'une grande expertise.

Nous sommes également à l'affût des modifications réglementaire ou fiscales qui pourrait avoir un impact sur votre patrimoine.

Pourquoi nous contacter ?

Vous êtes spécialisé dans un domaine professionnel particulier, la finance est importante pour vous mais ne parle pas votre langage. Vous souhaitez un conseiller totalement indépendant pour vous aider à construire des solutions à partir de vos besoins, alors contactez-nous !

**Véritable architecte de votre patrimoine, My Family Office rationalise
votre actif le plus précieux : le TEMPS !**

CONTACTS

Rodolphe de Changy

+352 26.26.26.86 • +352 621.325.110 - 2, rue de l'Eau • L-1449 Luxembourg
rdc@myfamilyoffice.lu • www.myfamilyoffice.lu

LES AUTOANTICORPS DANS LES MALADIES RHUMATISMALES

F.A. Houssiau

L'auteur rappelle, pour l'omnipraticien, les principes généraux qui doivent régir les demandes de réalisation et l'interprétation des résultats de tests sérologiques auto-immunitaires rhumatismaux. L'accent est mis sur des aspects pratiques, utiles au quotidien. La relation entre sensibilité et spécificité d'un test sérologique est discutée.

La recherche de certains autoanticorps est essentielle au diagnostic des maladies rhumatismales auto-immunes, comme les connectivites (le lupus érythémateux disséminé, la sclérose systémique, les myosites, le syndrome de Sjögren) (1), les vasculites (en particulier celles "à ANCA" dont la granulomatose avec polyangéite, jadis appelée maladie de Wegener) (2), la polyarthrite rhumatoïde (3) ou encore le syndrome antiphospholipide (4), comme l'illustre le Tableau à la page suivante. Dans certaines de ces pathologies, les autoanticorps sont non seulement des marqueurs diagnostiques mais aussi des acteurs, puisqu'ils jouent un rôle pathogène. Ainsi, les anti-ADN natif sont directement impliqués dans la physiopathologie de la néphropathie lupique; les anti-SSA/Ro et anti-SSB/La sont responsables d'un syndrome, très rare mais remarquablement illustratif, appelé lupus néonatal, secondaire au passage transplacentaire des autoanticorps maternels.

Plutôt que de rentrer dans des détails techniques et détailler toutes les pathologies où des autoanticorps peuvent être détectés, nous souhaitons mettre l'accent sur quelques principes généraux.

QUAND FAUT-IL DEMANDER - ET SURTOUT NE PAS DEMANDER – LA RECHERCHE DES AUTOANTICORPS ?

Le contexte clinique doit guider notre demande. C'est en présence d'arthrite, d'éruption cutanée inhabituelle, de fièvres prolongées ou récurrentes non expliquées, de syndrome multisystémique sévère (pulmonaire, rénal, pleural, péricardique, etc.), de manifestations thrombotiques, bref d'éléments cliniques objectifs et peu banals qu'il faut les recher-

cher. Souvent, la recherche d'autoanticorps est faite à mauvais escient. Les résultats égarent alors le clinicien et le patient. Imaginons une femme de 48 ans qui vous consulte pour des plaintes musculosquelettiques diffuses. Vous soupçonnez un syndrome polyalgique idiopathique diffus. À sa demande, vous ratissez large et des anticorps antinucléaires (FAN) sont détectés, en titre faible et sans spécificité antigénique. Vous passerez beaucoup de temps à banaliser ce résultat qui, entretemps, aura fait naître de grands (mais faux) espoirs: "On a enfin trouvé mon diagnostic"!

FAUT-IL ACCORDER DE L'IMPORTANCE À DES TITRES FAIBLES ?

Le titre est défini soit par la dernière dilution du sérum qui est encore positive dans le test utilisé, soit par des unités arbitraires. Seuls des titres élevés d'anticorps antinucléaires, anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP; anti-citrullinated cyclic peptides), anticardiolipine ou anti-protéinase 3 doivent être pris en considération, à quelques exceptions près, et toujours en présence d'un contexte clinique particulièrement relevant. Autrement dit, il faut banaliser un FAN à 1/80. L'auto-immunité (la rupture de tolérance au soi) est un phénomène extrêmement courant: nous avons tous quelques lymphocytes producteurs d'autoanticorps de faible affinité contre une myriade d'autoantigènes. On retrouve donc des autoanticorps (antinucléaires ou facteur rhumatoïde) chez de nombreux individus sains, *a fortiori* âgés, ou si leur système immunitaire est stimulé de façon chronique en raison d'une autre maladie inflammatoire ou d'infections chroniques ou récidivantes. On retrouve d'ailleurs très fréquemment des autoanticorps antinucléaires, en titre faible, chez les patients souffrant d'une dysthyroïdie auto-immune, en plus des autoanticorps antithyroïdiens. Chez les patients souffrant réellement de maladies auto-immunes rhumatismales, les titres sont élevés, voire très élevés, et les anticorps sont de haute affinité pour l'antigène, en raison d'un phénomène de sélection (par des mutations somatiques).

MOTS-CLÉS ► Rhumatismes inflammatoires, rhumatismes systémiques, autoanticorps, sérologie auto-immune.

Tableau			
Pathologie	Test sérologique	Technique	Commentaire
Polyarthrite rhumatoïde	Waalser-Rose	Agglutination	30% de faux positifs!
	Anti-CCP	ELISA	Très spécifique en présence d'un titre élevé et de signes cliniques
Lupus érythémateux disséminé	Hep-2 (FAN)*	IFI	Si négatif, un lupus actif est exclu!
	Anti-ENA screen*	IB, ELISA, LIA	Si positif, identifier spécifiquement l'anti-ENA
	> SSA/Ro	ELISA	Lupus cutané, articulaire, syndrome sec, lupus néonatal, etc.
	> SSB/La	ELISA	Lupus cutané, articulaire, syndrome sec, lupus néonatal, etc.
	> Sm	ELISA	Très spécifique du LED mais rare
	> RNP	ELISA	Acrosyndrome, doigts boudinés, etc.
	Anti-ADN	RIA, CLIFT, ELISA	RIA et CLIFT très spécifiques, associés à la néphropathie lupique
Syndrome de Sjögren	Hep-2 (FAN)*	IFI	65% des cas
	> SSA/Ro	ELISA	Pas spécifique du Sjögren
	> SSB/La	ELISA	Pas spécifique du Sjögren
Myosites	Hep-2 (FAN)*	IFI	50% des cas
	> Jo-1, PL7, etc. (tRNA synthétases)	ELISA	Syndrome anti-synthétase
	> Mi-2 (hélicase)	ELISA	Dermatopolymosite classique
	> SRP (signal recognition particle)	ELISA	Mauvais pronostic
	> PM-Scl	ELISA	Chevauchement avec la sclérose systémique
Sclérose systémique	Hep-2 (FAN)*	IFI	50% des cas
	> Centromère	ELISA	Forme limitée, hypertension artérielle pulmonaire
	> Scl-70	ELISA	Forme diffuse, davantage de complications pulmonaires et rénales
Vasculites à ANCA	ANCA*	IFI	100% par définition
	pANCA* (image périmucléaire)	IFI	Micropolyartérite, Churg/Strauss, etc.
	cANCA* (image cytoplasmique)	IFI	Surtout granulomatose avec polyangéite (ex- "Wegener")
	> PR3 (proteinase 3)	ELISA	Granulomatose avec polyangéite (ex- "Wegener")
	> MPO (myéloperoxydase)	ELISA	Micropolyartérite, Churg/Strauss, etc.
Syndrome antiphospholipide	Anticoagulant de lupus	Test de coagulation	Détection par des techniques de mélange plasmatique
	Anticardiolipine	ELISA	Négligez les taux faibles!
	Anti-β2 glycoprotéine 1	ELISA	La β2 glycoprotéine 1 est la cible principale des anticorps APL

Ce Tableau est incomplet. En particulier, il ne mentionne que les techniques les plus fréquemment utilisées et les principaux autoanticorps recherchés. Les tests d'orientation (qui testent plusieurs antigènes simultanément) sont indiqués par *.

IFI: immunofluorescence indirecte, IB: immunoblot; LIA: line immunoassay, CLIFT: *Crithidia Lucilliae* immunofluorescence test.

QUELLE EST LA DIFFÉRENCE ENTRE UN TEST D'ORIENTATION ET UNE RECHERCHE D'ANTICORPS SPÉCIFIQUES ?

Un test d'orientation est typiquement réalisé sur un substrat antigénique multiple, par exemple des cellules HEp-2 pour la détection des anticorps antinucléaires ou des neutrophiles fixés à l'alcool pour celle des anticorps anticytoplasme de neutrophiles (ANCA). Ces tests sont essentiels mais doivent, s'ils sont positifs, être complétés par une recherche de la spécificité antigénique, autrement dit par une détermination de la nature moléculaire de l'antigène contre lequel les anticorps du patient sont spécifiquement dirigés. La valeur diagnostique d'un test spécifique est bien plus élevée que celle d'un test d'orientation, plus souvent faussement positif.

LA TECHNIQUE UTILISÉE POUR RECHERCHER LES AUTOANTICORPS EST-ELLE IMPORTANTE ?

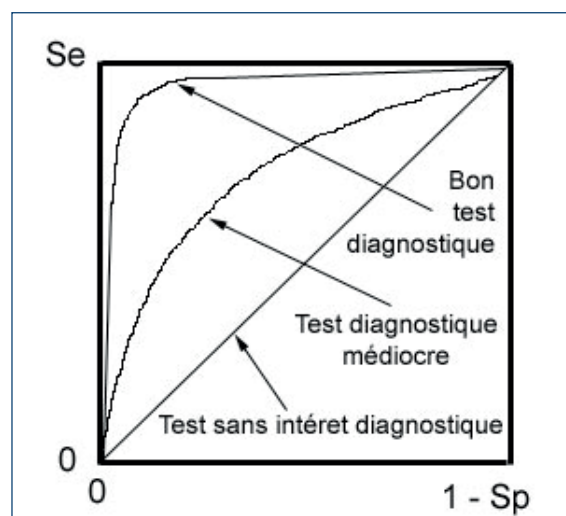
La détection des autoanticorps est beaucoup plus complexe que la détermination de la glycémie ou du taux d'hémoglobine... Les pièges techniques sont nombreux. Le principe essentiel est donc de valider, dans chaque laboratoire, les tests auto-immunitaires utilisés. Il existe heureusement des sera de référence, dont on sait qu'ils contiennent tel ou tel type d'autoanticorps et la majorité des laboratoires participent à des contrôles de qualité. Il faut en particulier se méfier de certains tests ELISA trop sensibles, en particulier pour la détection des anticorps anti-ADN associés au lupus. Dans cette pathologie, seuls le radioimmunoassay et le test sur *Crithidia lucilliae* (CLIFT; *Crithidia lucilliae* immunofluorescence test) sont réellement spécifiques.

COMMENT CONCILIER SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ ?

Idéalement, un test sérologique auto-immun devrait être parfaitement sensible (c'est-à-dire capable de détecter tous les malades) et parfaitement spécifique (c'est-à-dire ne détecter que les malades atteints de la pathologie concernée). Aucun test ne répond à ces deux critères. Plus précisément, la relation entre spécificité et sensibilité dépend du seuil de positivité du test. Prenons un exemple dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde. Un taux sérique d'anti-CCP ≥ 10 U est considéré comme positif, car au-delà de deux déviations standards. Si nous plaçons la valeur "positive" à 15, la sensibilité pour la polyarthrite sera très bonne mais la spécificité faible. Si nous la plaçons la barre à 250 U, la sensibilité sera plus faible (faux négatifs) mais la sensibilité excellente (peu de faux positifs). Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) aident à défi-

nir la meilleure valeur seuil d'un test sérologique qui représente le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. La technique a été mise au point pendant la seconde guerre mondiale pour discerner les signaux radars dans un bruit de fond...

Une courbe ROC (Figure) représente la sensibilité en ordonnée et $1 -$ la spécificité en abscisse. La courbe est construite point par point. Chaque point correspond à une valeur seuil dont vous avez déterminé la sensibilité et la spécificité pour la pathologie étudiée. Au plus l'aire sous la courbe est élevée, au meilleur est votre test.



Figure

FAUT-IL RÉPÉTER LES DOSAGES DES AUTOANTICORPS ?

Dans la majorité des situations, il n'y a pas lieu de répéter les dosages car beaucoup de tests, s'ils sont utiles au diagnostic, ne reflètent pas l'activité de la maladie. L'efficacité du traitement d'une polyarthrite rhumatoïde par le méthotrexate ou un agent bloquant le TNF se juge par l'activité clinique résiduelle (le score DAS28-CRP) et par l'évolution du dommage radiologique, mais pas par l'évolution du taux d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés. Il en va de même pour les anticorps antiphospholipide: l'intensité du traitement anticoagulant ne varie pas en fonction de leur titre. Il n'y a pas lieu de répéter régulièrement les dosages de la majorité des anticorps antinucléaires spécifiques, comme les anti-SSA/Ro, car les titres sont généralement très stables dans le temps. Cette règle générale connaît une exception magistrale, qui s'explique par le rôle pathogène direct des anticorps anti-ADN: leur dosage répété est souverain dans le suivi de la maladie lupique, principalement lorsqu'elle est compliquée de néphropathie.

LES AUTOANTICORPS PEUVENT-ILS APPARAÎTRE AVANT L'ÉCLOSION CLINIQUE DE LA MALADIE ?

Plusieurs études (et l'expérience clinique) ont démontré que les autoanticorps pouvaient être détectés dans le sérum bien avant que les symptômes de la maladie correspondante n'apparaissent, parfois plus de 10 ans avant ! La présence d'un autoan-

ticorps, même en titre élevé, ne permet donc pas de poser un diagnostic de rhumatisme systémique en l'absence de contexte clinique susceptible de rentrer dans le cadre nosologique correspondant. Si nous savons aujourd'hui que les anticorps peuvent précéder la clinique, nous ignorons le pourcentage d'individus porteurs d'autoanticorps qui finiront par développer la maladie auto-immune clinique.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. Ne demander la réalisation de tests sérologiques auto-immunitaires qu'en présence d'un contexte clinique relevant
2. Banaliser les titres faibles
3. Maîtriser les notions de sensibilité et de spécificité (courbes ROC)
4. Sauf exception, ne pas répéter les dosages

RÉFÉRENCES

1. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M *et al.* International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 17-23.
2. Kallenberg CG, Stegeman Ca, Abdulahad WH, Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: new possibilities for intervention. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 1176-87.
3. Moez S, John P, Bhatti A. Anti-citrullinated protein antibodies: role in pathogenesis of RA and potential as a diagnostic tool. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1669-73.
4. Willis R, Lakos G, Harris EN. Standardization of antiphospholipid antibody testing: historical perspectives and ongoing initiatives. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 172-7.

SUMMARY

The author reviews, for the general practitioner, the overall principles governing the prescription of serological tests for detecting autoantibodies associated with autoimmune rheumatoid disorders, along with the interpretation of test results. The focus is placed on practical aspects that are useful in daily practice. The relationship between a serological test's sensitivity and specificity is further discussed.

KEY WORDS

Autoantibodies, rheumatology, autoimmune serology.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur ne doit déclarer aucun conflit d'intérêt.

Correspondance :
Pr FRÉDÉRIC A. HOUSSIAU

Université catholique de Louvain.
Pôle de Pathologies rhumatismales
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Rhumatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : frederic.houssiau@uclouvain.be

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.

www.louvainmedical.be



Le titre sera accompagné de **mots-clefs et « key words »** et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. En note de bas de page, on mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s).

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

Il sera accompagné **d'un résumé circonstancié de 100 mots maximum et d'un « summary »**,

Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

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

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

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

Les **références bibliographiques (maximum 30)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

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

Exemple : Hermans C, Heidebüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etexilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. *Louvain Med* 2012; 131 (1): 5-10.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

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

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

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

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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65

Fax. 32 2 764.52.80

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

The text is to be typed in **1.5** line spacing, paginated and submitted by email.

It is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 words and by a summary in English.**

It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

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

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

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

Bibliographical references (maximum 30) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

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

Example: Hermans C, Heidbüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etexilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. Louvain Med 2012; 131 (1): 5-10.

Citing books: Buysschaert M. Diabétologie clinique. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: Diabétologie clinique, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief
of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

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

Dénomination : Xolair 75 mg solution injectable. Xolair 150 mg solution injectable. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution claire à opalescente, de couleur légèrement jaune à brune.

Indications thérapeutiques : Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère. La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 - 600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. **Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques :** Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100										
>100-200										
>200-300										375
>300-400										525
>400-500									450	600
>500-600									600	
>600-700		225								
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2

NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour établir une recommandation de posologie

dans les études d'efficacité contrôlées consultées avec Xolair. Sur la base des données cliniques, il est attendu un taux d'environ 16% de patients traités par Xolair présentant des événements indésirables. Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés susceptibles d'être liés au médicament ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit ; Rare : Angioedèmes ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue. **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Événements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. Les événements thromboemboliques artériels comprenaient : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91 - 1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24 - 5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume-Uni - EU/1/05/319/005+008. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 24.10.2013

BE1402172946 - 06/02/2014

Xolair® 75 mg PP: 207,65 €
Xolair® 150 mg PP: 398,26 €



Lorsqu'une association CSI + LABA* à forte dose ne suffit pas à assurer un contrôle suffisant et que les symptômes d'asthme allergique sévère s'aggravent...

**XOLAIR® VOUS
DONNE LE POUVOIR
DE CONTRÔLER**

**LE RISQUE
D'EXACERBATIONS^{1-5**}**

* CSI: corticostéroïde en inhalation; LABA: bêta₂-agoniste à durée d'action prolongée
** Toutes ces études cliniques portaient sur des patients âgés de 12 ans ou plus.

1 Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16. 2 Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-8. 3 Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). *Allergy* 2004;59:709-17. 4 Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90. 5 Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61. Erratum in: *Eur Respir J* 2001;18:739-40.

Xolair®
omalizumab