

NOVEMBRE 2014

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



Louvain médical

ACTUALITÉS : Triplixam®, une triple association pour l'hypertension artérielle résistante

Nouveaux anticoagulants oraux

RECHERCHE : Prévenir la dissémination des métastases osseuses

REVUE : La digitale: actualités

Cirrhose et coagulation

MALADIE RARE : Sarcoïdose osseuse

CAS CLINIQUES : Delirium sous pantoprazole

Obstruction intestinale

INFOS FACULTAIRE : Le Réseau Santé Louvain

Pradaxa®

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



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

www.louvainmedical.be



**Sommaire
Novembre 2014**

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

APPORT D'UNE TRIPLE ASSOCIATION FIXE PERINDOPRIL-INDAPAMIDE-AMLODIPINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE

JP Lengelé 627

LE TEMPS ET L'EXPÉRIENCE AU PROFIT DES NOUVEAUX THÉRAPEUTIQUES ANTICOAGULANTS ORAUX

C. Hermans, Ch. Scavée 634

RECHERCHE ET CANCER : ACTUALITÉS

DÉCOUVERTE D'UNE STRATÉGIE CAPABLE D'EMPÊCHER LA DISSÉMINATION DES MÉTASTASES CANCÉREUSES

P. Sonveaux 639

REVUE

DANGERS ET VERTUS DE LA DIGITALE

Ch. Scavée 646

LA COAGULATION SANGUINE DU PATIENT CIRRHOTIQUE REVISITÉE : MODALITÉS ET IMPLICATIONS EN 2014

G. Crochet, C. Hermans 653

MALADIE RARE

SARCOÏDOSE OSSEUSE : À PROPOS D'UN CAS PRÉSENTANT UNE ATTEINTE OSSEUSE EXTENSIVE, OBJECTIVÉE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE ET RÉGRESSIVE SOUS TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

M. Doyen, J. Malghem, C. Galant,
F. Lecouvet, F. Houssiau 663

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. UETAER, 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. REYNART
E. COCHE	F. HOUSIAU	D. RODENSTEIN
I. COLIN	J. JAMART	PH. SELVAIS
CH. DAUMERIE	P. LALOUX	E. SOKAL
L. DELAUNOIS	M. LAMBERT	C. SWINE
C. DELCOURT	J. LEBACQ	D. TENNSTEDT
O. DESCAMPS	CH. LEFEBVRE	J.P. THISSEN
O. DEVUYST	B. LENGELE	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. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY	R.J. OPSOMER	FR. ZECH
C. HERMANS	A. PASQUET	S. GRANDJEAN
M. LAMBERT	D. VANPEE	

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

CAS CLINIQUES

DELIRIUM SOUS PANTOPRAZOLE DANS UN SERVICE DE PSYCHIATRIE

C. Ardanza-Trevijano, J.-Ph. Heymans 670

AN UNUSUAL CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION

P. Kisoka, G. Mavrogenis, A. Slimani, P. Warzée 674

INFO FACULTAIRE

LE RÉSEAU SANTÉ LOUVAIN

P. Rouard, M. Nickmilder, D. Vanpee,
D. Jacquemin, P. Deceuninck 678

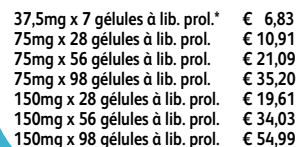
DIRECTIVES 683



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



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



essentials
we do more than just copy



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Eflexor –Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée, Eflexor –Exel 75 mg gélules à libération prolongée, Eflexor –Exel 150 mg gélules à libération prolongée **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Eflexor-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. Eflexor-Exel 75 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Eflexor-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. Eflexor-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. Eflexor-Exel 75 mg : Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Eflexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4. DONNEES CLINIQUES 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. **Trouble panique** Il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie 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. **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 soussé 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'une adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/min, 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 des 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 immédiate peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate 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 sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes 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). **4.4 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 (≥ 1/10000, < 1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique** **Fréquence indéterminée**: Thrombocytopénie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie régénérative, neutropénie, pancytopénie **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**: Hypomagnésémie **Affections psychiatriques** **Fréquent** : Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux **Peu fréquent** : Hallucinations, désorientation, 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, Parasthésies, Hypertonie **Peu fréquent** : Ataxie/Agitation, psychomotricité, Syncopé, Myoclonies, Troubles de la coordination et de l'équilibre **Rare** : dysgueusie **Fréquence indéterminée**: Convulsions Syndrome Neuroleptique Malin (SNM), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidales incluant dystonie et dyskésie, Dyskésie tardive **Affections oculaires**. Troubles visuels, incluant vision troubles, 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** Palpitations Tachycardie 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 gastrointestinales** **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** : Hyperhidration (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 musculosquelettiques** **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 indétermin**

Recommandé
ESC²

Prix applicables
depuis le 01/01/2014:
5 mg, 56 cp.: € 54,33
7,5 mg, 56 cp.: € 54,33



Procoralan®

dans l'insuffisance cardiaque:

Prévient les hospitalisations^{1,2,3,5} - Améliore la survie^{1,3} - Améliore les symptômes^{1,2,3,4,6}

1 PRISE
LE MATIN
+
1 PRISE
LE SOIR

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Procoralan 5mg - Procoralan 7.5mg comprimés pelliculés.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Procoralan 5mg: Un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 63,91 mg. Procoralan 7.5mg: Un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,085 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté 61,215 mg. Pour la liste complète des excipients, voir le Résumé des caractéristiques du produit.

FORME PHARMACEUTIQUE: Procoralan 5mg: Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "HR" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. Procoralan 7.5mg: Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7.5" sur une face et "HR" sur l'autre face.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES: Traitement de la maladie coronaire: Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée: chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants, ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique: L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêta-bloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie: Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg.

Traitement de la maladie coronaire: La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après trois à quatre semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent.

Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique: Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent.

Population particulière: Sujets âgés: Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour; c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire.

Patients atteints d'insuffisance rénale: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min. Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population.

Patients atteints d'insuffisance hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique.

Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Il n'existe pas de données disponibles. Mode d'administration: Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, une le matin et une le soir au cours des repas.

CONTRE-INDICATIONS: - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 battements par minute avant le traitement - Choc cardiogénique - Infarctus aigu du myocarde - Hypertension sévère (>90/50 mmHg) - Insuffisance hépatique sévère - Maladie du sinus ("sick sinus syndrome") - Bloc sino-auriculaire - Insuffisance cardiaque instable ou aigue - Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) - Angor instable - Bloc auriculo-ventriculaire du 3ème degré (BAV III) - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelinavir, ritonavir) ou la néfazodone - Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI: Mises en gardes spéciales: Arythmies cardiaques: L'ivabradine n'est donc pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques interférant avec le fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. Les patients insuffisamment cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire et une dyschronisation ventriculaire doivent être surveillés attentivement.

Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème degré: L'ivabradine est déconseillée.

Bradycardie: L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 bpm avant le début du traitement. Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient

en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent.

Association avec les inhibiteurs calciques (par ex. vérapamil et diltiazem): L'utilisation n'est pas recommandée.

Chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV: l'ivabradine doit être utilisée avec précaution.

Accident vasculaire cérébral (AVC): l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC.

Fonction visuelle: L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinopathie pigmentaire.

Précautions particulières d'emploi: Patients hypotendus: l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients.

Fibrillations auriculaires - Arythmies cardiaques: une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine.

Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT: L'utilisation de l'ivabradine doit être évitée. Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur: la pression artérielle doit être surveillée.

Excipients: Les comprimés contiennent du lactose.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:

Associations contre-indiquées: inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Associations déconseillées: Médicaments allongeant l'intervalle QT, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi: Diurétiques hypokaliémiques (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, jus de pamplemousse, inducteurs du CYP3A4.

FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT: contre-indiqué.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES: L'apparition possible de phénomènes lumineux transitoires doit être prise en compte.

EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité: L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 14 000 patients. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament.

Effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à <1/10); peu fréquent (≥ 1/1.000 à <1/100); rare (≥ 1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles).

Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: Peu fréquent: Eosinophilie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition: Peu fréquent: Hyperuricémie.

Affections du système nerveux: Fréquent: Céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement - Sensations vertigineuses, pouvant être liées à la bradycardie. Peu fréquent: Syncope, pouvant être liée à une bradycardie.

Affections oculaires: Très fréquent: Phénomènes lumineux (phosphènes). Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Diplopie - Troubles de la vision.

Affections de l'oreille et du labyrinthe: Peu fréquent: Vertiges.

Affections cardiaques: Fréquent: Bradycardie - Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré (BAV I) - allongement de l'intervalle PQ à l'ECG - Extrasystoles ventriculaires. Peu fréquent: Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires. Très rare: Fibrillation auriculaire - Bloc auriculo-ventriculaire du 2nd degré et du 3ème degré - Maladie du sinus.

Affections vasculaires: Fréquent: Pression artérielle non contrôlée. Peu fréquent: Hypotension, pouvant être liée à une bradycardie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: Dyspnée.

Affections gastro-intestinales: Peu fréquent: Nausées - Constipation - Diarrhée - Douleur abdominale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: - Angio œdème - Rash. Rare: - Erythème - Prurit - Urticaire.

Affections musculo-squelettiques et systémiques: Peu fréquent: Crampes musculaires.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: - Asthénie, pouvant être liée à une bradycardie - Fatigue, pouvant être liée à une bradycardie. Rare: - Malaise, pouvant être lié à une bradycardie. Investigations: Peu fréquent: - Elevation de la créatininémie - Allongement de l'intervalle QT à l'ECG. * Evénement issu de notification spontanée: fréquence calculée à partir des données des études cliniques.

Description de certains effets indésirables: Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoirement augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent être décrits comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées, ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement, après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement ou après le traitement, une majorité (77,5 %) disparaît pendant le traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes. Une bradycardie a été rapportée par 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement. 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm.

Déclaration des effets indésirables suspects: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@agg-afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. SURDOSAGE.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES: L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker. If qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque.

PRESENTATION: Blisters aluminium/PVC dans des boîtes en carton. Taille de conditionnement: Boîte-calandrier contenant 56 comprimés pelliculés.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes cedex - France.

NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: Procoralan 5mg: EU/1/05/316/001-007. Procoralan 7.5mg: EU/1/05/316/008-014.

DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 08/2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>.

CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION: Médicament soumis à prescription médicale.

Pour une information complète, se référer au RCP.

► **APPORT D'UNE TRIPLE ASSOCIATION FIXE
PERINDOPRIL-INDAPAMIDE-AMLODIPINE DANS
LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION
ARTÉRIELLE RÉSISTANTE**

JP Lengelé

Louvain Med. 2014; 133 (9): 627-633

L'hypertension artérielle est un problème majeur de santé publique. Malgré les thérapeutiques modernes, un tiers des patients traités n'atteint pas les objectifs tensionnels. La simplification thérapeutique par l'association fixe de médicaments est une option pour améliorer le contrôle tensionnel. Cette approche permet de limiter les problèmes de compliance et d'inertie thérapeutique. À cette fin, une combinaison de Périndopril, Indapamide et Amlodipine est désormais disponible. Au-delà de l'efficacité de ces molécules utilisées en mono/bithérapie (abaissement tensionnel et réduction du risque cardio-vasculaire), leur triple association permet d'atteindre plus fréquemment l'objectif tensionnel chez les hypertendus réfractaires à un traitement antérieur.

► **LE TEMPS ET L'EXPÉRIENCE AU PROFIT DES
NOUVEAUX THÉRAPEUTIQUES ANTICOAGU-
LANTS ORAUX**

C. Hermans, Ch. Scavée

Louvain Med. 2014; 133 (9): 634-638

En 2009 étaient publiés les résultats tant attendus et révolutionnaires de l'étude RELY démontrant l'efficacité du Dabigatran Etexilate ou Pradaxa® pour prévenir les accidents thrombo-emboliques chez les patients en fibrillation auriculaire. Le Pradaxa® s'inscrivait alors dans l'Histoire comme le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique « Les nouveaux anticoagulants oraux » (NOACs), rapidement étoffés par d'autres molécules et validés depuis dans un large nombre d'indications thrombotiques tant veineuses qu'artérielles.

Les 5 années écoulées depuis la publication de RELY, les résultats d'autres études et surtout l'accumulation rigoureuse de données épidémiologiques d'utilisation du Pradaxa® dans la vraie vie en dehors des études cliniques offrent désormais l'opportunité unique de refaire le point et de démontrer que les espoirs n'ont pas été déçus.

► **DÉCOUVERTE D'UNE STRATÉGIE CAPABLE
D'EMPÊCHER LA DISSÉMINATION DES MÉTAS-
TASES CANCÉREUSES**

P. Sonveaux

Louvain Med. 2014; 133 (9): 639-645

Le cancer est une pathologie évolutive au cours de laquelle les cellules cancéreuses sont très tôt soumises à des stress métaboliques, particulièrement l'hypoxie. Les *switchs* glycolytique, angiogénique et métastatique peuvent être considérés comme trois adaptations successives des cellules cancéreuses à leur environnement hypoxique, suggérant que le métabolisme tumoral influence l'angiogenèse et le processus métastatique cancéreux. Lors d'une étude récente (Porporato PE et al., *Cell Rep* 2014; 8: 754-66), nous avons identifié que le superoxyde mitochondrial, une espèce radicalaire produite en excès lorsque la mitochondrie dysfonctionne, favorise la dissémination des métastases. Son inactivation par des agents spécifiques tels que le mitoTEMPO et le mitoQ constitue une approche nouvelle et prometteuse pour la prévention thérapeutique de la dissémination des métastases cancéreuses. L'efficacité de la stratégie a été démontrée dans des modèles murins, y compris dans un modèle de cancer du sein humain naturellement métastatique chez la souris, et nécessite des études précliniques plus approfondies avant de pouvoir être confirmée en situation clinique.

► LA COAGULATION SANGUINE DU PATIENT CIRRHOTIQUE REVISITÉE : MODALITÉS ET IMPLICATIONS EN 2014

G. Crochet, C. Hermans

Louvain Med. 2014; 133 (9): 653-662

Compte tenu des manifestations cliniques (hémorragies après rupture de varices œsophagiennes) et des anomalies biologiques (allongement des tests de coagulation, thrombopénie), les cliniciens considèrent fréquemment que la cirrhose entraîne un risque accru de complications hémorragiques, avec comme conséquences le recours fréquent aux supports transfusionnels, souvent préventivement (plasma frais, concentrés plaquettaires) et l'évitement des agents antithrombotiques. Les accidents hémorragiques des patients cirrhotiques sont toutefois rarement primitivement dus à un défaut hémostatique. En outre, les complications thrombo-emboliques veineuses dans ce contexte ne sont pas inhabituelles. Les tests biologiques de routine de la coagulation, avant tout sensibles aux déficits en facteurs, surestiment en effet le risque hémorragique de la cirrhose. Ces tests ne sont pas influencés par les multiples altérations pro-hémostatiques (élévation du facteur von Willebrand, réduction des inhibiteurs de la coagulation) que développent les patients cirrhotiques. Il est aujourd'hui établi que le patient cirrhotique manifeste un nouvel équilibre instable de sa balance hémostatique qui peut non seulement majorer le risque de complications hémorragiques mais aussi et surtout thrombotiques. Cet article résume les mécanismes et implications cliniques et thérapeutiques des troubles de la coagulation associés à la cirrhose du foie.

► DANGERS ET VERTUS DE LA DIGITALE

Ch. Scavée

Louvain Med. 2014; 133 (9): 646-652

La digoxine, extraite d'une plante appelée *digitalis lanata*, fut découverte par W. Withering. Cette substance est toujours inscrite dans l'arsenal thérapeutique du praticien. Elle est à ce titre recommandée par les sociétés scientifiques européennes et américaines pour réduire les symptômes de patients en insuffisance cardiaque, quel qu'en soit le stade, et dans la fibrillation auriculaire. La fenêtre thérapeutique de la digitale est étroite et pour cette raison elle doit être utilisée prudemment, entre-autre chez les sujets âgés. Des essais cliniques ont démontré que la digitale permettait de réduire les taux d'hospitalisations liés à l'insuffisance cardiaque, toutefois sans amélioration de la survie. Par ailleurs des rapports scientifiques récents font état d'une toxicité apparente de la substance conduisant à des surcroits de mortalité. Les recommandations scientifiques attirent l'attention sur le niveau plasmatique de digoxine qui dès 2.0ng/ml est à considérer comme toxique. Mais certains patients peuvent manifester des signes cliniques d'intoxication avant d'atteindre ces taux, particulièrement en présence d'une hypokaliémie.

► SARCOÏDOSE OSSEUSE : À PROPOS D'UN CAS PRÉSENTANT UNE ATTEINTE OSSEUSE EXTENSIVE, OBJECTIVÉE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE ET RÉGRESSIVE SOUS TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

M. Doyen, J. Malghem, C. Galant,
F. Lecouvet, F. Houssiau

Louvain Med. 2014; 133 (9): 663-669

Nous rapportons le cas d'une patiente connue pour une sarcoïdose pulmonaire et oculaire qui développe, après suspension de la corticothérapie, une atteinte squelettique axiale et appendiculaire symptomatique et particulièrement extensive avec des lésions hépatospléniques. Le diagnostic fut confirmé par des biopsies hépatique et osseuse. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) était l'examen le plus sensible pour évaluer l'atteinte squelettique alors que la tomographie par émission de positrons (TEP) restait négative. L'originalité du cas réside dans la richesse de l'iconographie et dans la démonstration de la réversibilité des lésions osseuses.

► DELIRIUM SOUS PANTOPRAZOLE DANS UN SERVICE DE PSYCHIATRIE

C. Ardanza-Trevijano, J.-Ph. Heymans

Louvain Med. 2014; 133 (9): 670-673

Nous avons traité dans notre hôpital un cas de delirium survenu environ deux semaines après l'instauration d'un traitement par pantoprazole, que nous avons vu disparaître complètement suite à la diminution de cette médication. Le pantoprazole avait été prescrit dans le service de gastro-entérologie pour le traitement d'un ulcère antrale Forrest grade III, huit jours avant le transfert du patient dans notre service de psychiatrie. Le patient nous est transféré pour une consolidation d'un sevrage d'alcool. A son admission, il se présente déprimé avec des moments d'inattention. Après quelques jours passés dans notre service, le patient développe un tableau confusionnel aigu qui durera environ un mois, accompagné d'agitation, de désorientation spatio-temporelle, d'idées paranoïdes et d'hallucinations auditives et visuelles. Nous assistons à une rémission complète de ce tableau confusionnel et à une amélioration de l'humeur suite à la diminution de moitié de la dose de pantoprazole.

► AN UNUSUAL CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION

P. Kisoka, G. Mavrogenis, A. Slimani, P. Warzée

Louvain Med. 2014; 133 (9): 674-676

Une cause rare d'occlusion intestinale

Le syndrome de l'artère mésentérique supérieure est une cause rare d'occlusion intestinale proximale caractérisée par la compression du troisième duodénum entre l'aorte et l'artère mésentérique supérieure. Cette compression survient en général dans les suites d'un amaigrissement substantiel associé à la fonte de la graisse rétropéritonéale et péri-duodénale et subséquemment à une diminution de l'amplitude de l'angle aorto-mésentérique. Le troisième duodénum se retrouve alors pris en tenaille dans cette pince mésentérique. Le diagnostic repose sur l'association d'un syndrome occlusif intestinal et d'une imagerie compatible. Le traitement initial est médical. En cas d'échec, la chirurgie est requise.

► LE RÉSEAU SANTÉ LOUVAIN

P. Rouard, M. Nickmilder, D. Vanpee,
D. Jacquemin, P. Deceuninck

Louvain Med. 2014; 133 (9): 678-682

Le Réseau Santé Louvain (RSL) regroupe au sein d'une structure mixte, participative et pluridisciplinaire les protagonistes de la vie hospitalière issus de plus de 30 hôpitaux, des fédérations hospitalières ainsi que de l'Alliance Nationale des Mutualités Chrétiennes autour de l'Université catholique de Louvain (U.C.L.) et de son Secteur des Sciences de la Santé.

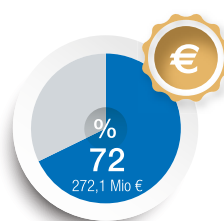
L'objectif principal est d'offrir aux patients des soins de qualité, à la pointe de la science et fondés sur la reconnaissance du malade en tant que personne à part entière.

Le respect de cet objectif permet de garantir aux médecins stagiaires et candidats généralistes ou spécialistes une formation de haut niveau (Commission formation), mais aussi d'appuyer la mise en place de stratégies « qualité » adaptées (Commission qualité) et de fournir une réflexion éthique sur les pratiques dans le domaine des soins de santé (Commission éthique).



Le médicament de **qualité** au **prix le plus bas**

72%
des médicaments Apotex
sont les moins chers
des génériques en Belgique **



■ Le moins cher en Belgique
■ Disponible en Belgique



www.apotex.com/be



APPORT D'UNE TRIPLE ASSOCIATION FIXE PERINDOPRIL-INDAPAMIDE-AMLODIPINE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉSISTANTE

JP Lengelé ⁽¹⁾ ⁽²⁾

L'hypertension artérielle est un problème majeur de santé publique. Malgré les thérapeutiques modernes, un tiers des patients traités n'atteint pas les objectifs tensionnels. La simplification thérapeutique par l'association fixe de médicaments est une option pour améliorer le contrôle tensionnel. Cette approche permet de limiter les problèmes de compliance et d'inertie thérapeutique. À cette fin, une combinaison de Périndopril, Indapamide et Amlodipine est désormais disponible. Au-delà de l'efficacité de ces molécules utilisées en mono/bithérapie (abaissement tensionnel et réduction du risque cardio-vasculaire), leur triple association permet d'atteindre plus fréquemment l'objectif tensionnel chez les hypertendus réfractaires à un traitement antérieur.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) concerne un milliard de personnes dans le monde, dont vraisemblablement deux millions de Belges (un adulte sur quatre). Sa prévalence devrait encore progresser de moitié endéans les dix ans (1, 2). Malgré les campagnes de sensibilisation au sein de la population, les efforts conjoints des médecins généralistes et spécialistes ainsi que les thérapeutiques modernes à notre disposition, l'HTA reste la première cause de survenue

d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, et d'accident vasculaire cérébral (1). Pour ce qui concerne l'étiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale, seul le diabète dépasse l'HTA en fréquence (3). La situation est préoccupante, puisque l'O.M.S projette qu'un quart des décès seront en lien direct avec l'HTA d'ici 2030 (1).

OBJECTIFS TENSIONNELS

Indéniablement, l'HTA est imparfaitement prise en charge. Les personnes qui en souffrent l'ignorent dans 50% des cas et de nombreux patients traités (30%) n'atteignent pas les objectifs de pression artérielle (PA) fixés par les recommandations internationales, dont celles de l'« European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology » (ESH/ESC) (4) résumées dans le tableau 1. L'existence de valeurs cibles à atteindre est indispensable, puisqu'elles étalonnent la prise en charge thérapeutique du praticien afin de réduire le risque cardio-vasculaire (RCV) du patient. Ces cibles tensionnelles sont réévaluées régulièrement au gré de l'amélioration des connaissances scientifiques et de la caractérisation la plus précise possible des niveaux de preuve existant (4).

Dans la pratique quotidienne, l'abaissement tensionnel obtenu n'est pas toujours à la hauteur de nos ambitions, et ce pour de multiples raisons que nous

Tableau 1. Valeurs cibles de pression artérielle dans la population générale et certains sous-groupes selon les recommandations 2013 de l'ESH/ESC

Groupes	Tension artérielle cible (PAS/PAD)
Population générale	≤ 140/90 mmHg
Patient âgés de 80 ans ou plus	≤ 150/90 mmHg
Patients diabétiques	≤ 140/85 mmHg
Maladie rénale chronique avec macroprotéinurie	≤ 130/80 mmHg

ESH/ESC : European Society of Hypertension/European Society of Cardiology ; **PAS** : pression artérielle systolique ; **PAS** : pression artérielle diastolique ; **mmHg** : millimètres de mercure.

MOTS-CLÉS ► Hypertension artérielle, Périndopril, Indapamide, Amlodipine, association fixe, compliance

évoquerons dans le prochain paragraphe. Quoi qu'il en soit, nos efforts ne sont pas vains, puisque une réduction des valeurs de PA, même incomplète, diminuera de toute manière le risque du patient de développer des maladies cardio-vasculaires. On sait en effet que le RCV lié à l'HTA est graduel. Citons l'exemple de la quatrième à la sixième décennie, où toute augmentation de 20 mmHg de systolique (ou, de manière équivalente, de 10 mmHg de diastolique) double le risque de décès d'origine cardio-vasculaire (5). À l'inverse, réduire la pression artérielle a un impact linéaire sur la réduction de survenue d'événements CV à de rares exceptions près (insuffisance cardiaque) (6).

POLYTHÉRAPIE, RÉSISTANCE, COMPLIANCE ET INERTIE THÉRAPEUTIQUE

Dans les grands essais cliniques (comme dans nos patientèles), une majorité d'hypertendus doit recourir à plusieurs classes thérapeutiques (deux à trois en moyenne) pour tenter d'atteindre l'objectif tensionnel souhaité (7,8). Malgré cette polythérapie, seulement une minorité d'entre eux parvient aux valeurs cibles qui étaient fixées (9). S'il est vrai que l'HTA peut-être difficilement contrôlable pour des raisons organiques (HTA secondaire, hyperactivité du système nerveux sympathique, obésité morbide, syndrome d'apnées obstructives du sommeil, ...), peu de patients sont clairement réfractaires à une thérapie bien menée. Rappelons que **l'HTA résistante** est définie par des valeurs de pression artérielle > 140/90 mmHg malgré des mesures hygiéno-diététiques bien respectées, associées à au moins trois molécules anti-

hypertensives de classes différentes et administrées à des doses adéquates (dont un diurétique, sans qu'il soit forcément un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde) (4, 10). La prévalence de l'HTA résistante serait de l'ordre de 5 à 30% selon les populations examinées et la méthode d'analyse de la PA (mesure au cabinet de consultation, auto-mesure, monitoring ambulatoire de la pression artérielle de 24 heures). En pratique, la prévalence effective devrait être de l'ordre de 10% (4, 11).

En effet, dans la majorité des situations, le caractère réfractaire n'est qu'apparent (non respect de la restriction sodée journalière de 6 grammes dans l'alimentation, consommation de substances hypertensiogènes telles que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la réglisse ou l'alcool, traitement médicamenteux insuffisant, ...) (12). L'HTA est aussi pseudo-résistante en cas de manque d'observance du patient (environ 30% des personnes traitées pour une HTA ne prennent pas régulièrement leur traitement hypotenseur), et/ou d'inertie thérapeutique du soignant (60 à 75% des patients hypertendus connus sont traités mais un patient traité sur trois n'atteint pas les objectifs). Sans entrer dans les détails, comment expliquer cela ?

L'**adhésion thérapeutique** (synonyme : compliance, observance) est influencée par des caractéristiques propres (i) au patient, (ii) à la maladie chronique et (iii) à la thérapie elle-même, sans parler des facteurs liés aux soins de santé en général ou au médecin en particulier (notamment le rapport de confiance du patient avec son thérapeute) (13,14). Le tableau 2 résume quelques causes potentielles

Tableau 2. Facteurs susceptibles d'influencer l'observance thérapeutique en lien avec le(s) médicament(s) (adapté des réf. 10 et 14)

- Coût
- Efficacité (subjective ou objective)
- Traitement associé (polymédication)
- Tolérance (effets secondaires)
- Nombre de prise journalière
- Galénique (taille du comprimé, ...)
- Mode d'action du produit (ex : diurétique)
- Possibilité de tester la molécule via l'échantillonnage
- Expérience positive ou non du produit dans l'entourage
- Démarche administrative préalable (ex : remboursement en catégorie Bf)
- Avis du pharmacien, presse « grand public » sur la molécule prescrite

du manque d'observance en lien spécifique avec le(s) médicament(s). Pour ce qui concerne le retard d'intensification d'un traitement (synonyme d'**inertie thérapeutique**), les causes en sont multiples et intriquées : des causes liées au médecin bien sûr (surestimation de l'efficacité du soin actuel et sous-estimation du risque résiduel encouru, justifications non pertinentes de l'absence d'intensification du traitement, crainte de sur-traiter, ou de générer des effets indésirables, manque de temps à consacrer à son patient, manque de connaissance/d'organisation pratique visant à atteindre les objectifs thérapeutiques), mais aussi des causes liées au patient (dénier de la maladie, refus d'intensifier le traitement, ...) et enfin des causes liées au système de soins de santé (15).

Les données épidémiologiques les plus récentes (Belgique, Angleterre, ...) sont éclairantes sur l'impact antérieur et actuel de ses deux grands écueils (l'incompliance et l'inertie thérapeutique) qui ralentissent notre lutte contre l'HTA. Une étude anglaise montre que les efforts combinés des médecins et des pouvoirs publics dans la prise en charge de l'HTA sont récompensés. En 2011, si seulement 58% des patients hypertendus anglais sont pris en charge, ce sont désormais deux tiers d'entre eux qui atteignent les valeurs tensionnelles souhaitées, soit deux fois plus qu'en 1994, avec une progression linéaire de ce paramètre sur cette période d'évaluation. (16).

Pour ce qui nous concerne plus directement, les premiers résultats de l'étude COME STAI (**C**ommon control of **h**ypertension and **t**herapeutic **a**ttitudes in Belgium and Luxembourg) ont été présentés oralement lors du congrès 2014 de la société européenne d'hypertension. Il s'agissait d'une étude observationnelle s'intéressant au contrôle effectif de l'HTA réalisée auprès d'un échantillon de 516 médecins généralistes durant les cinq premiers mois de l'année 2013. Dans cette analyse incluant plus de 10.000 patients consécutifs, 8 consultations sur 10 n'aboutissaient pas à une modification du traitement alors qu'un tiers des patients hypertendus n'atteignait pas les objectifs. Seulement 46% de la cohorte recevaient deux molécules anti hypertensives ou plus. Pour ce qui concerne le sous-groupe des patients hypertendus non contrôlés, un sur trois voyait son traitement intensifié durant cette période s'il avait moins de 70 ans, un sur quatre au delà (17).

Tous les médecins concernés par le traitement de l'HTA doivent interpréter ces chiffres comme un signal à (i) informer et accompagner plus encore le patient hypertendu et (ii) appliquer autant que possible des stratégies thérapeutiques modernes, dont l'utilisation d'associations à doses fixes de deux ou trois médicaments antihypertenseurs.

LA SYNERGIE POUR LUTTER CONTRE L'INCOMPLIANCE

La **synergie** est un mot qui trouve ses racines du grec συν « avec » et εργον « travailler ». Emile Littré l'introduit dans la seconde édition de son *Dictionnaire de la langue française* (1873-1877) et la définit comme « l'association de plusieurs organes pour l'accomplissement d'une fonction » (www.littre.org/definition/synergie). Au XX^e siècle, au-delà de son sens physiologique, le concept s'étend et peut désormais s'appliquer à la sociologie, mais aussi à la chimie, biologie, génétique, écologie, toxicologie et pharmacologie (www.larousse.fr/dictionnaires/francais/synergie).

En médecine, le concept d'association médicamenteuse synergique ne date pas d'hier. Aux Etats-Unis, une triple combinaison fixe était déjà proposée dans les années 60, associant la réserpine, l'hydrochlorothiazide et l'hydralazine. À titre informatif, cette triple thérapie un peu obsolète est toujours disponible là-bas actuellement (18)! Lorsque l'on regarde rétrospectivement l'évolution des associations fixes usuelles en Belgique, sur base des données fournies par le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (C.B.I.P.) et les Folia Pharmacotherapeutica (www.cbip.be), on constate que ce sont tout d'abord des bithérapies à base de bêta-bloquants et diurétiques (et même bêta-bloquants et anticalciques) qui voient le jour dès le début des années 1980. Dans les années 1990, des associations d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétiques sont disponibles, suivies par les IEC/anticalciques durant les années 2000 (ceci étant aussi le cas pour les sartans couplés à un anticalcique ou un diurétique apparenté aux thiazidiques). En 2009, l'inhibiteur de la rénine est proposé en association avec l'hydrochlorothiazide, son association triple avec un anticalcique et diurétique n'étant pas disponible sur le marché belge.

Enfin, après 2010, des triples thérapies associant un sartan (olmesartan ou valsartan), de l'amlodipine et de l'hydrochlorothiazide furent disponibles. Jusqu'il y a peu de temps, aucune triple thérapie fixe à base d'un IEC n'existait. Mais ceci n'est plus le cas à présent.

IEC + DIURÉTIQUE + ANTICALCIQUE : TROIS EN UN !

Depuis le premier octobre 2014, la triple combinaison de Périndopril, Indapamide et Amlodipine est disponible en Belgique, commercialisée par le laboratoire Servier sous le nom de Triplixam®, remboursée en catégorie B (tableau 3). Les molécules associées sont un IEC, un diurétique apparenté aux thiazides, et un antagoniste calcique de structure dihydropyri-

Tableau 3. Dosages de Triplixam® commercialisés en Belgique*			
	Perindopril Arginine	Indapamide	Amlodipine Bésylate
Triplixam® 5/1,25/5	5 mg	1,25 mg	5 mg
Triplixam® 5/1,25/10	5 mg	1,25 mg	10 mg
Triplixam® 10/2,5/5	10 mg	2,5 mg	5 mg
Triplixam® 10/2,5/10	10 mg	2,5 mg	10 mg

*Le dosage 2,5/0,625/5 est enregistré mais non disponible.

dinique. Rappelons brièvement quelques propriétés pharmacologiques principales de ces composants déjà bien connus, avec un résumé complet des caractéristiques du produit (RCP) téléchargeable sur le site de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) (www.fagg-afmps.be/fr/).

Le Périndopril arginine est, via son métabolite actif (Périndoprilat), une molécule qui bloque le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ce qui empêche la transformation de l'angiotensine 1 en angiotensine 2, et de ce fait réduit les résistances vasculaires périphériques et l'inflation volémique. La demi-vie d'élimination du principe actif est d'environ 17 heures, permettant d'obtenir un état d'équilibre en 4 jours. Effets indésirables principaux : toux (5%), angioedème (<1%), insuffisance rénale aiguë ou hyperkaliémie, notamment en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou d'inhibition du SRAA par d'autres classes thérapeutiques. Contre-indication absolue en cas de grossesse (19).

L'Indapamide est un diurétique apparenté aux thiazidiques, avec une action sur le néphron au niveau du co-transporteur sodium/chlore du tube contourné distal. Il exerce un effet natriurétique et, dans une moindre mesure, augmente l'excrétion urinaire des ions potassium et magnésium. Outre son effet diurétique initialement marqué, puis plus discret en phase chronique, son action hypotensive s'exerce aussi par ses propriétés de vasodilatation artérielle. Il semble présenter un profil assez neutre sur le plan lipidique par rapport aux autres thiazidés. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 14 et 24 heures. Effets indésirables principaux : métabolique (hypokaliémie, hyperuricémie, ...), insuffisance rénale aiguë éventuelle via le mécanisme de la déshydratation (19).

L'Amlodipine bésylate est un antagoniste du canal calcique de type L (voltage-dépendant lent) de la famille des dihydropyridines (DHP) qui participe à la régulation de la contraction musculaire lisse cardiaque et vasculaire. En inhibant le transfert membranaire du calcium dans les cellules, cet anticalcique diminue notamment les résistances périphériques vasculaires

et la consommation en oxygène du myocarde. L'effet de cette classe thérapeutique est non seulement antihypertenseur, mais aussi antiangoreux, même si les DHP ont une action plus importante sur les canaux vasculaires que cardiaques. La demi-vie d'élimination est de 35 à 50 heures. Effets secondaires principaux : palpitations, bouffées vasomotrices, oedème des membres inférieurs (ce dernier événement indésirable étant atténué par l'association à un inhibiteur du SRAA et/ou un diurétique) (19).

L'UNION FAIT LA FORCE, À L'ÉVIDENCE !

Les sociétés européennes d'hypertension et de cardiologie proposent une monothérapie chez les patients légèrement hypertendus (grade 1) ou à faible RCV (4), plusieurs études ayant fait la preuve de l'efficacité d'une monothérapie antihypertensive en terme de réduction des événements CV au sens large (20, 21). Le débat du choix de la meilleure molécule initiale semble moins sensible qu'auparavant, vu l'absence d'un maître-achat absolu entre les inhibiteurs du SRAA, les anticalciques, les diurétiques thiazidiques et les bêta-bloquants. Pour ce qui concerne cette dernière classe thérapeutique, elle n'est probablement pas prioritaire dans la population générale, comme le rappelle les recommandations anglaises et françaises (figure 1) (22-24). De toute manière, le choix individualisé du premier traitement hypotenseur sera dicté par le profil spécifique de chaque patient (âge, race, comorbidités, ...) et tiendra compte, comme évoqué plus haut, de la compliance thérapeutique. On sait en effet que l'initiation d'un traitement par IEC ou sartan est associée à une observance (et persistance) plus élevée que celle d'un bêta-bloquant ou un diurétique, et cela pour des raisons de tolérance et/ou d'efficacité (les antagonistes calciques étant en position intermédiaire). Il est aussi important de privilégier des molécules dont la durée d'action permet une prise journalière unique (23).

Au sein des médicaments influençant le SRAA, les avantages sur la morbi-mortalité des IEC par rapport aux antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) restent controversés (25, 26). Une méta ana-

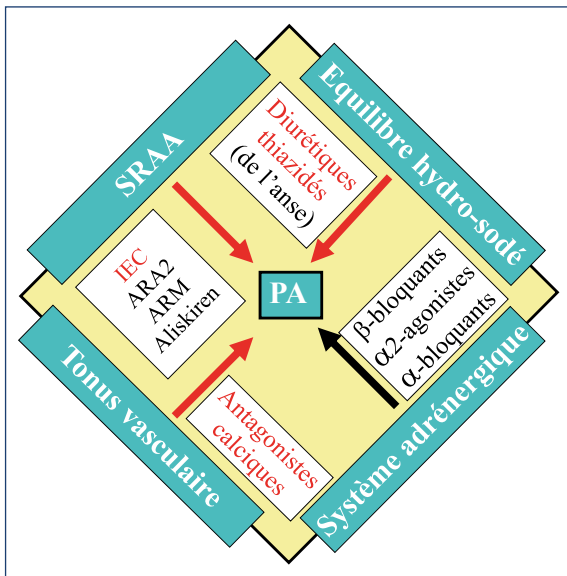


Figure 1 ► Mécanismes de régulation de la pression artérielle (PA) associés aux principaux agents pharmacologiques qui les contrecarrent (adapté de réf. 24).

SRAA = système rénine angiotensine aldostérone
IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion
ARA2 = antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
ARM = antagoniste du récepteur minéralocorticoïde.

lyse publiée en 2012 et concernant près de 160.000 patients (la plupart hypertendus) suggère qu'un traitement à base d'IEC apporte une réduction du risque relatif (-10%) de la mortalité toutes causes confondues, avec un effet neutre des ARA2 (27). Si l'on voulait relancer ce débat intéressant, il faudrait envisager des études prospectives qui compareraient, dans une cohorte de patients à haut RCV, l'effet sur la morbi-mortalité de la prescription d'un IEC ou d'un sartan en triple association fixe (avec anticalcique et thiazidique).

Et lorsqu'une seule molécule ne suffit pas ? Auparavant, les experts proposaient une approche uniquement séquentielle de la thérapeutique, avec une monothérapie instaurée et titrée en fonction de la réponse tensionnelle, avec ajout par la suite d'un second médicament, et si nécessaire, d'un troisième ou quatrième. Depuis 2007, (et ceci a été confirmé en 2013), la bithérapie d'emblée (à doses faibles) est une des options proposées par l'ESH/ESC dans ses recommandations, notamment en cas d'HTA plus marquée ou de RCV plus important, ou bien sûr encore en cas d'échec de la monothérapie, si l'on ne souhaite pas augmenter la posologie du premier médicament ou changer de classe thérapeutique (4). Cette approche combinée n'a pas encore, à

ce jour, été comparée en terme de morbi-mortalité par rapport à l'approche séquentielle, et ceci devrait faire l'objet d'études prospectives dans le futur.

Les études ayant évalué l'intérêt d'une bithérapie ou trithérapie sont nombreuses, et il n'est pas possible de les évoquer toutes. L'association entre un inhibiteur du SRAA (dont l'IEC) et un diurétique thiazidé et/ou un antagoniste calcique apporte une grande synergie et tolérance, comme les études ASCOT-BP, PROGRESS, HYVET, ADVANCE et ADVANCE-ON ont pu le démontrer (28). D'autres associations (IEC-ARA2 par exemple) seront évitées dans la grande majorité des cas (26). L'utilisation couplée d'un anticalcique avec un diurétique est digne d'intérêt, même si les données sont moins robustes. (29).

PERINDOPRIL-INDAPAMIDE-AMLODIPINE : UN ACCORD PARFAIT ?

En solfège, un accord parfait est composé de trois notes : une fondamentale, une tierce et une quinte juste (exemple : do-mi-sol, ré-fa-la, fa-la-do, ...). Pour pouvoir juger de la qualité de l'accord entre les trois molécules associées dans le Triplixam®, il fallait un musicien ! C'est ainsi que l'étude **PIANIST** (Péridopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) a évalué 4731 patients hypertendus non contrôlés (pression artérielle moyenne initiale à $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ mmHg) à haut/très haut risque cardiovasculaire. Au sein de cette cohorte, 44% des patients recevaient déjà trois médicaments, voire plus. Dès l'inclusion, la thérapeutique usuelle a été remplacée par un traitement fixe associant 10 mg de Péridopril, 2,5 mg d'Indapamide et 5 à 10 mg d'Amlodipine. Après quatre mois d'évaluation, cette étude observationnelle a permis de confirmer la tolérance, sécurité et efficacité de la triple combinaison, 72% des patients atteignant les valeurs cibles recommandées ($132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ mmHg à la fin de l'étude) ($p < 0,0001$). Le résultat est particulièrement frappant dans le sous-groupe recevant antérieurement trois médicaments ou plus, puisque 71,2% de ceux-ci atteignaient l'objectif tensionnel à la fin de l'étude (30).

EN PRATIQUE, QUE RETENIR

Une association de Péridopril-Indapamide-Amlodipine (Triplixam®) est disponible. Seule trithérapie fixe avec un IEC*, ce traitement optimisera le contrôle tensionnel et facilitera l'observance thérapeutique. Quatre dosages logiques permettent une prescription individualisée des trois principes actifs, ceux-ci ayant déjà démontré leur efficacité en mono/bithérapie en terme de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. (*Information vérifiée le 17/11/2014 via le site internet du CBIP).

RÉFÉRENCES

1. World Health Organization. A global brief on hypertension | Why hypertension is a major public health issue. World Health Organization, Geneva, 2013. (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/).
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
3. Kramer A, Stel V, Zoccali C, Heaf J, Ansell D, Grönhagen-Riska C *et al.* An update on renal replacement therapy in Europe: ERA-EDTA Registry data from 1997 to 2006. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3557-3566.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
6. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
7. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl.5A): 30S-38S.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M *et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
9. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461-1464.
10. Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1441-1444.
11. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart* 2012; 98: 254-261.
12. Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18: 619-626.
13. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497.
14. Scheen AJ, Giet D. Non compliance to medical therapy; causes, consequences, solutions. *Rev Med Liege* 2010; 65: 239-245.
15. Scheen AJ. Inertia in clinical practice: causes, consequences, solutions. *Rev Med Liege* 2010; 65: 232-238.
16. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* 2014; 383: 1912-1919.
17. Van de Borne P, Missault L, Persu A, Van Mieghem W. the common control of hypertension and therapeutic attitudes in Belgium and Luxembourg study (come stai). *J Hypertens* 2014; 32 (Suppl.1): e93 (7A.08).
18. Yamout H, Bakris GL. Evidence-based triple antihypertensive therapy yields lower mortality in older patients with diabetes mellitus. *Hypertension* 2014; 63: 220-221.
19. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart* (8th Edition). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2013.
20. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
21. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
22. NICE guidelines [CG127]. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. (www.nice.org.uk/Guidance/CG127).
23. Blacher J, Halimi JM, Hanon O, Mourad JJ, Pathak A, Schnebert B *et al.* Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension. *Presse Med* 2013; 42: 819-825.
24. Townsend RR. Attending rounds: a patient with drug-resistant hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2301-2306.
25. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26: 1282-1289.
26. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.

RÉFÉRENCES

27. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JJ, Fox K, Mourad JJ *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088-2097.
28. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hiraoka Y *et al.* Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension* 2014; 63: 259-264.
29. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157-2172.
30. Tóth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (perindopril-indapamide plus amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 137-145.

SUMMARY

Benefits of a triple fixed-dose Combination, PERINDOPRIL-INDAPAMIDE-AMLODIPINE, in the management of Resistant arterial hypertension.

Hypertension represents a major public health problem. Despite modern therapies, one-third of patients treated do not reach target blood pressure levels. The use of fixed-dose combination therapy simplifies the treatment regimen while being a valid option to improve blood pressure control. This approach reduces problems pertaining to compliance and therapeutic inertia. To this end, a combination of perindopril, indapamide and amlodipine is now available. The efficacy of these molecules used as mono/bitherapy has been well documented, as they are instrumental in reducing both blood pressure and cardiovascular risk. Moreover, this triple association has been shown to achieve blood pressure targets, even among patients with uncontrolled hypertension on prior therapy.

KEY WORDS

Arterial hypertension, Perindopril, Indapamide, Amlodipine, fixed-dose combination, compliance.

AFFILIATIONS

- (1) Service de Néphrologie, Grand Hôpital de Charleroi (GHdC), Gilly, Belgique
- (2) Service de Cardiologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

NOTES

Remerciements aux Docteur Anne Pittie et Docteur Yvette Botson pour leur relecture attentive du texte et conseils toujours précieux au quotidien.

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Jean-Philippe Lengelé a bénéficié d'honoraires au titre de consultant ou conférencier des firmes Bayer, Daiichi-Sankyo, Menarini, Pfizer et Servier.

Correspondance :
Dr. JEAN-PHILIPPE LENGELÉ, MD

Service de Néphrologie
Grand hôpital de Charleroi (GHdC)
Site Saint-Joseph
Rue de la Duchère, 6
BE 6060 Gilly, Belgium
Téléphone: +32-71-107478
Fax: +32-71-107475
Email: j.lengele@ghdc.be

LE TEMPS ET L'EXPÉRIENCE AU PROFIT DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

C. Hermans, Ch. Scavée (1)

En 2009 étaient publiés les résultats tant attendus et révolutionnaires de l'étude RELY démontrant l'efficacité du Dabigatran Etexilate ou Pradaxa® pour prévenir les accidents thrombo-emboliques chez les patients en fibrillation auriculaire. Le Pradaxa® s'inscrivait alors dans l'Histoire comme le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique « Les nouveaux anticoagulants oraux » (NOACs), rapidement étouffés par d'autres molécules et validés depuis dans un large nombre d'indications thrombotiques tant veineuses qu'artérielles.

Les 5 années écoulées depuis la publication de RELY, les résultats d'autres études et surtout l'accumulation rigoureuse de données épidémiologiques d'utilisation du Pradaxa® dans la vraie vie en dehors des études cliniques offrent désormais l'opportunité unique de refaire le point et de démontrer que les espoirs n'ont pas été déçus.

L'ÉTUDE RELY REVISITÉE

Dans l'étude RELY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), le dabigatran a été comparé au *gold standard* de l'époque qu'est la warfarine (1). 18.113 patients ont été répartis à l'aveugle pour recevoir de façon aléatoire et équilibrée soit l'un des deux dosages de dabigatran (110 et 150mg, 2x/j), soit de la warfarine ajustée à l'INR cible de 2.5. Le suivi a duré en moyenne 1,5 an. En dépit d'un suivi de qualité, seuls 64% des patients sous warfarine ont maintenu leur INR entre 2 et 3, ce qui est clairement mieux que ce que l'on rencontre dans la pratique quotidienne (environ 50%). Cette comparaison avait clairement tourné à l'avantage du dabigatran. Ainsi, le dabigatran 150mg 2x/j a réduit de 34% ($p < 0,001$) le risque d'AVC et d'embolie systémique en comparaison à la warfarine ajustée (analyse de supériorité). En analyse de non-infériorité, le dabigatran 110mg 2x/j a fait au moins aussi bien que la warfarine. Si l'on se focalise sur les AVC, on voit que le dabigatran 110 et 150mg 2x/j abaissent respectivement de 69% et de 74% le risque relatif d'AVC hémorragiques (vs. warfarine). De plus, et c'est

une des particularités du dabigatran (150mg), celui-ci réduit aussi le risque d'AVC ischémique ($RR = 0,76$, $p = 0,03$). Le dabigatran fait donc bien ce que l'on attend de lui: réduire l'incidence des AVC chez les patients porteurs d'une FA.

Sur le plan de la sécurité, cette étude n'a pas démontré d'excès d'hémorragies majeures sous dabigatran 150 mg mais une diminution de celles-ci sous dabigatran 110mg. Si une augmentation des hémorragies gastro-intestinales sous dabigatran 150mg a été constatée, les hémorragies intracrâniennes (110mg et 150mg) et les hémorragies menaçant le pronostic vital (110 et 150 mg) étaient moins nombreuses sous dabigatran. À la lecture de ces résultats, il faut se rappeler que dans RE-LY les patients étaient répartis au hasard entre les deux dosages sans tenir compte de leur âge ou de leur risque hémorragique.

Une particularité de l'étude RE-LY est d'avoir étudié de manière extensive les deux dosages du dabigatran (6.015 patients dans le bras 110mg/j et 6.076 dans le bras 150). Autrement dit, **les deux dosages bénéficient de la même documentation et du même niveau de preuve.**

Sur base de ces résultats, le dabigatran a été **approuvé dans plus de 100 pays** en prophylaxie thrombo-embolique chez les patients porteurs d'une FA.

APRÈS RELY, LA CONFIRMATION DE RELY-ABLE

5.851 patients (soit 48%) de la cohorte initiale de RELY ont continué à être suivis et ce 2,3 années de plus (médiane). Les taux d'AVC et d'embolie systémique ont été de 1,46 et 1,60%/an respectivement sous dabigatran 150 et 110mg 2x/j. Sur le plan de la sécurité, on a observé des taux d'hémorragies majeures de respectivement 3,74 et 2,99%/an (différence significative), des taux de décès de respectivement 3,02 et 3,10%/an et des taux d'AVC hémorragiques de respectivement 0,13 et 0,14%/an (Figure 1).

2013 RELY-ABLE®: Avantages maintenus à long terme

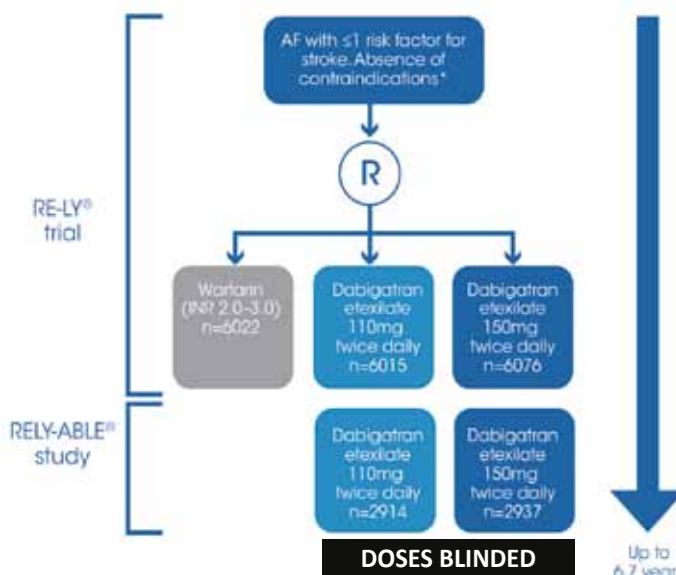
Étant donné la nature chronique de la FA et l'importance vitale de l'anticoagulation à vie, il est essentiel que les avantages thérapeutiques soient maintenus à long terme



Extension multi-centrique à long terme du traitement par Dabigatran des patients atteints de fibrillation auriculaire

Les patients prenant du dabigatran etexilate ont été suivis pendant 4.3 années après l'achèvement de l'essai RE-LY®

Les patients ont continué à recevoir la même dose de dabigatran etexilate que pendant l'essai RE-LY®



1. Connolly SJ, et al. *Circulation*. 2013;128:237-43.

Figure 1

Ainsi, les données de l'étude d'extension apparaissent cohérentes avec les résultats initiaux. En particulier, elles confirment les très faibles taux d'hémorragies intracrâniennes – la complication la plus dramatique du traitement anticoagulant – et d'AVC hémorragiques observés sous dabigatran.

Parmi les NOACs, seul le dabigatran dispose de données de suivi sur une aussi longue période, ce qui est un atout considérable dans le cadre du traitement d'une maladie chronique.

LE PRADAXA® : UN DOUBLE BÉNÉFICE

Il est légitime d'explorer quels auraient été les résultats de RE-LY si, plutôt que de répartir aléatoirement les patients entre les deux dosages de dabigatran, on avait choisi la dose en fonction de chaque cas.

C'est pour répondre à cette question qu'une analyse *post-hoc* des données de RE-LY a été réalisée (3). Cette analyse a pris en compte uniquement les patients qui respectaient les indications de la notice. Celle-ci recommande le dosage de 150mg 2x/j aux patients âgés de moins de 80 ans, sans risque accru de saignement (HAS-BLED score < 3) et ne recevant

pas de vérapamil, et le dosage de 110mg 2x/j aux autres patients. Ces patients sous dabigatran (4.296 patients sous 150mg, et 1.708 sous 110mg, soit un total de 6.004 patients) ont été comparés à ceux traités par warfarine (n = 6.022). Cette façon de répartir les patients entre les deux dosages de dabigatran est semblable à celle utilisée dans les essais ROCKET-AF (rivaroxaban) et ARISTOTLE (apixaban).

Globalement, des taux inférieurs d'AVC et d'embolies systémiques (-26%), d'AVC hémorragiques (-78%), de décès (-14%) et de décès d'origine vasculaire (-20%) ont été enregistrés chez les patients sous dabigatran. Sur le plan de la sécurité, ces mêmes patients ont expérimenté moins de saignements majeurs (-15%), de saignements potentiellement létaux (-17%), d'hémorragies intracrâniennes (-72%) et de saignements en général (-14%) en comparaison avec ceux qui ont été traités par warfarine. Au total, le traitement par dabigatran est associé à une augmentation significative de 16% du bénéfice clinique net (AVC/ embolie systémique, saignements majeurs).

Autrement dit, lorsque l'on respecte aussi les recommandations de la notice, la prescription de dabigatran se traduit par un double bénéfice: une meilleure efficacité ET une meilleure sécurité!

LE PRADAXA® DANS LA VIE RÉELLE : LE REGISTRE DANOIS

Des données «*real life*» bien documentées complètent utilement les études randomisées contrôlées qui servent à documenter les indications des médicaments. Une équipe danoise a revu les données des statistiques pharmaceutiques de son pays. Elle a identifié 4.978 patients en FA qui ont reçu du dabigatran en prévention des complications thrombo-emboliques de leur trouble du rythme et les a appariés à 8.936 patients qui recevaient de la warfarine pour la même indication. De cette comparaison, il ont conclu que 1) les taux d'AVC (et d'embolies systémiques) étaient semblables dans les deux groupes, avec cependant une mortalité plus basse sous dabigatran, 2) la fréquence des hémorragies majeures ne différait pas d'un traitement à l'autre, mais les saignements intracrâniens étaient remarquablement plus rares avec les deux dosages de dabigatran, 3) les infarctus du myocarde ont été plus rares sous dabigatran. Les auteurs pointent le fait que l'excès d'hémorragies signalé peu après la mise à disposition du dabigatran n'a pas été retrouvé dans leur travail. Celui-là s'expliquerait par un biais de reporting (effet «Weber», selon lequel les effets secondaires des nouveaux médicaments sont plus fréquemment signalés que ceux des molécules plus anciennes) ainsi que par un non-respect des contre-indications. L'excès d'infarctus trouverait également son origine dans

ce biais. Les auteurs posent également l'hypothèse selon laquelle l'absence de bénéfice thrombo-embolique s'expliquerait au moins en partie par le profil de risque inférieur de la population danoise (CHADS2 score de 1,2, versus 2,1 dans RE-LY, avec des taux d'événements inférieurs et donc des différences plus difficiles à mettre en évidence).

LES BÉNÉFICES DU PRADAXA® PARMIS 134.000 PATIENTS CONFIRMÉS PAR LA FDA (5)

Les incidents survenus en début de carrière du dabigatran – des hémorragies et quelques infarctus du myocarde – ont incité la FDA à mettre sur pied un programme de surveillance de la molécule. Celui-ci a inclus une étude observationnelle de bénéficiaires d'assurance-maladie (Medicare) menée chez plus de 134.000 patients âgés d'au moins 65 ans et comparant le dabigatran à la warfarine. Cette nouvelle étude a confirmé que, chez les nouveaux utilisateurs d'anticoagulants, l'utilisation du dabigatran est associée à un risque plus faible d'AVC ischémiques, d'hémorragies cérébrales et de mortalité. Cette étude a également corroboré un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales majeures, mais aussi un risque similaire d'infarctus du myocarde en comparaison avec la warfarine (Figures 2 et 3).

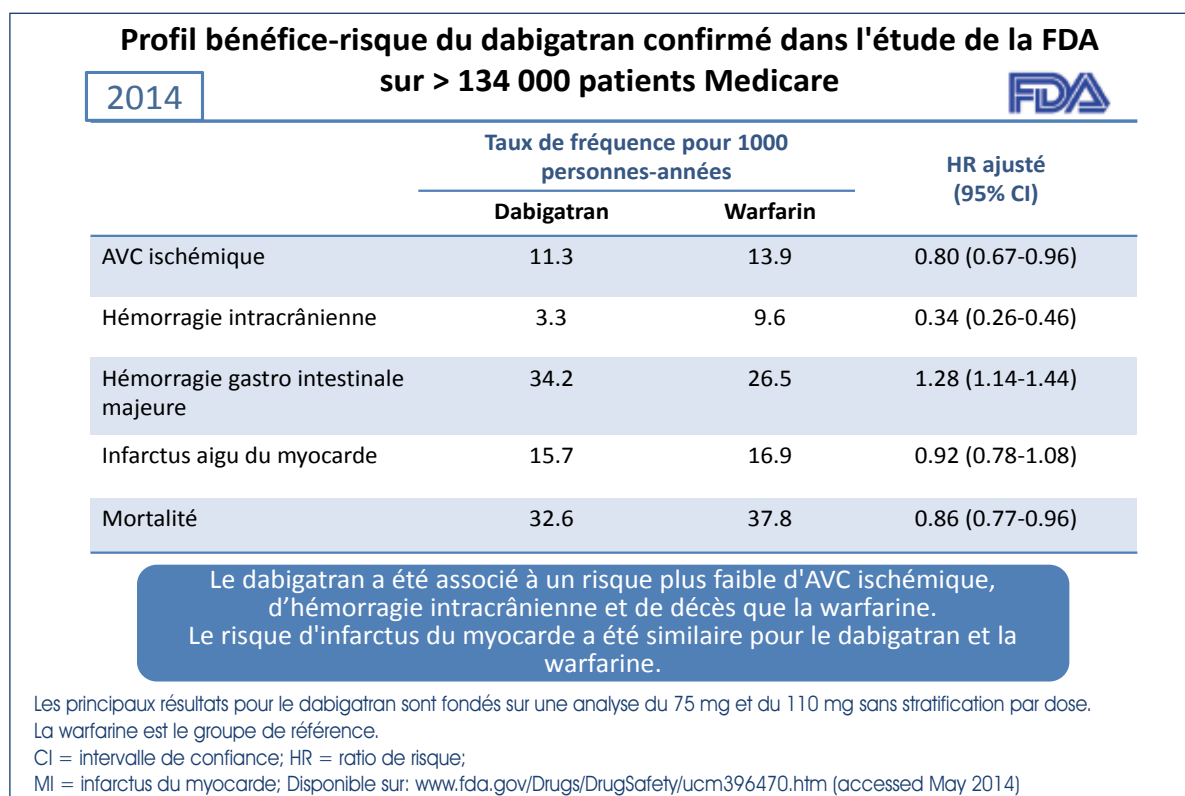
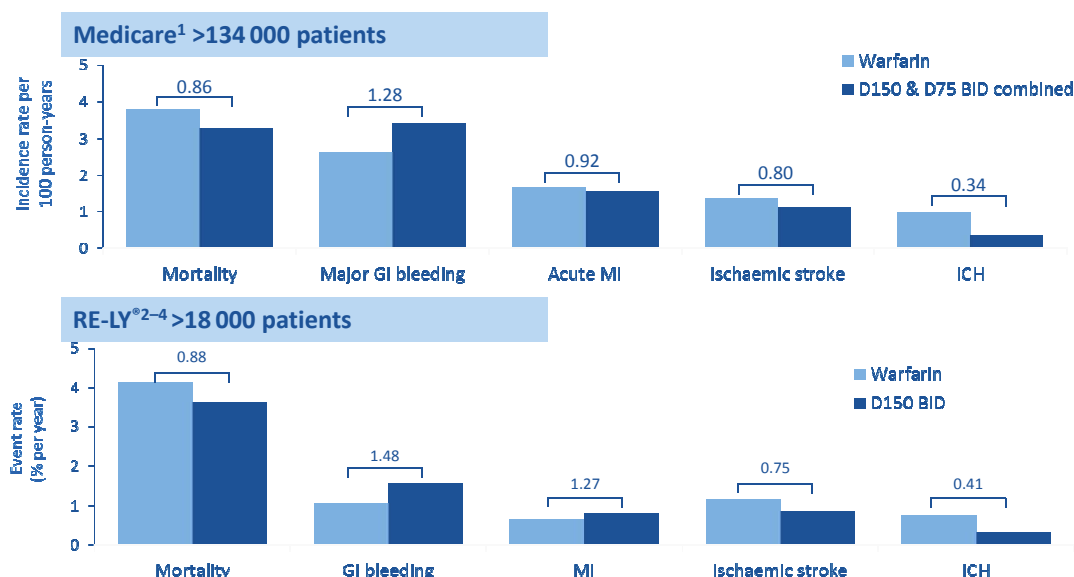


Figure 2

Profil favorable bénéfice-risque du dabigatran confirmé dans une étude indépendante de la FDA sur > 134 000 patients



Aux Etats-Unis, les doses autorisées pour le dabigatran etexilate sont de 150 mg deux fois par jour et 75 mg deux fois par jour pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire.

Les chiffres sur les barres indiquent les ratios vs warfarine

Le 110 mg deux fois par jour, recommandé dans la notice pour les patients âgés de 80 ans ou plus, ainsi que pour les patients traités de façon concomitante par du vérapamil, s'est révélé aussi efficace que la warfarine dans la prévention des AVC ou d'embolie systémique dans RE-LY®, qui était un essai PROBE (prospective, randomized, open-label with blinded endpoint evaluation)

¹ www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm.

² Connolly SJ et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51; ³ Connolly SJ et al. *N Engl J Med*. 2010;363:1875-6; ⁴ Pradaxa®: EU SPC 2014

Figure 3

CONCLUSIONS

Si plus de cinq ans après la publication de RELY, le qualificatif de « Nouvel Anticoagulant Oral » devient désuet sinon inapproprié, il n'en reste pas moins que les nouveaux anticoagulants et le Pradaxa® en particulier ne cessent de nous livrer des nouvelles informations pertinentes. L'étude RELY-ABLE, le registre danois et surtout la vaste étude de la FDA confirment

l'efficacité et la sécurité du Pradaxa® non seulement au cours d'une période de plus de cinq ans mais aussi dans la vraie vie, en dehors du cadre strict et parfois artificiel des études cliniques. Ces données devraient rassurer le corps médical parfois sceptique et les patients souvent anxieux de se soumettre à des traitements nouveaux, récents et peu validés. Le Pradaxa® a franchi ce cap.

RÉFÉRENCES

1. SJ Connolly, et al. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
2. SJ Connolly, et al. *Circulation* 2013;128:237-43.
3. GYH Lips, et al. *Thrombosis and Haemostasis* 2014;111:933-42.
4. TB Larsen, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73.
5. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm

SUMMARY

Time and experience in favour of new oral anticoagulant agents

In 2008, the long-awaited and revolutionary results of the RELY study were published, demonstrating the efficacy of dabigatran etexilate (Pradaxa®) in preventing thromboembolic events when given to patients with atrial fibrillation. Pradaxa® was the first agent of a new therapeutic class "new oral anticoagulants" (NOACs) to be approved and validated for a wide number of indications in venous or arterial thrombosis prevention and treatment.

The experience gained over the 5 years that have elapsed since the RELY publication, the results from other studies, and particularly the rigorous accumulation of epidemiological data pertaining to the drug's use in the real-world setting outside clinical studies now offer the unique opportunity to update the Pradaxa® status, thereby demonstrating that our expectations have not been disappointed.

KEY WORDS

Atrial fibrillation, anticoagulation, thrombosis, dabigatran etexilate

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Pr. Christophe Scavée
Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc,
Service de pathologie cardio-vasculaire, Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs ont reçu des honoraires de la Société Boehringer Ingelheim au titre d'expert ou de consultant.

DÉCOUVERTE D'UNE STRATÉGIE CAPABLE D'EMPÊCHER LA DISSÉMINATION DES MÉTASTASES CANCÉREUSES

P. Sonveaux

Le cancer est une pathologie évolutive au cours de laquelle les cellules cancéreuses sont très tôt soumises à des stress métaboliques, particulièrement l'hypoxie. Les *switchs* glycolytique, angiogénique et métastatique peuvent être considérés comme trois adaptations successives des cellules cancéreuses à leur environnement hypoxique, suggérant que le métabolisme tumoral influence l'angiogenèse et le processus métastatique cancéreux. Lors d'une étude récente (Porporato PE et al., *Cell Rep* 2014; 8: 754-66), nous avons identifié que le superoxyde mitochondrial, une espèce radicalaire produite en excès lorsque la mitochondrie dysfonctionne, favorise la dissémination des métastases. Son inactivation par des agents spécifiques tels que le mitoTEMPO et le mitoQ constitue une approche nouvelle et prometteuse pour la prévention thérapeutique de la dissémination des métastases cancéreuses. L'efficacité de la stratégie a été démontrée dans des modèles murins, y compris dans un modèle de cancer du sein humain naturellement métastatique chez la souris, et nécessite des études précliniques plus approfondies avant de pouvoir être confirmée en situation clinique.

INTRODUCTION

L'hypoxie tumorale impacte le métabolisme des cellules cancéreuses

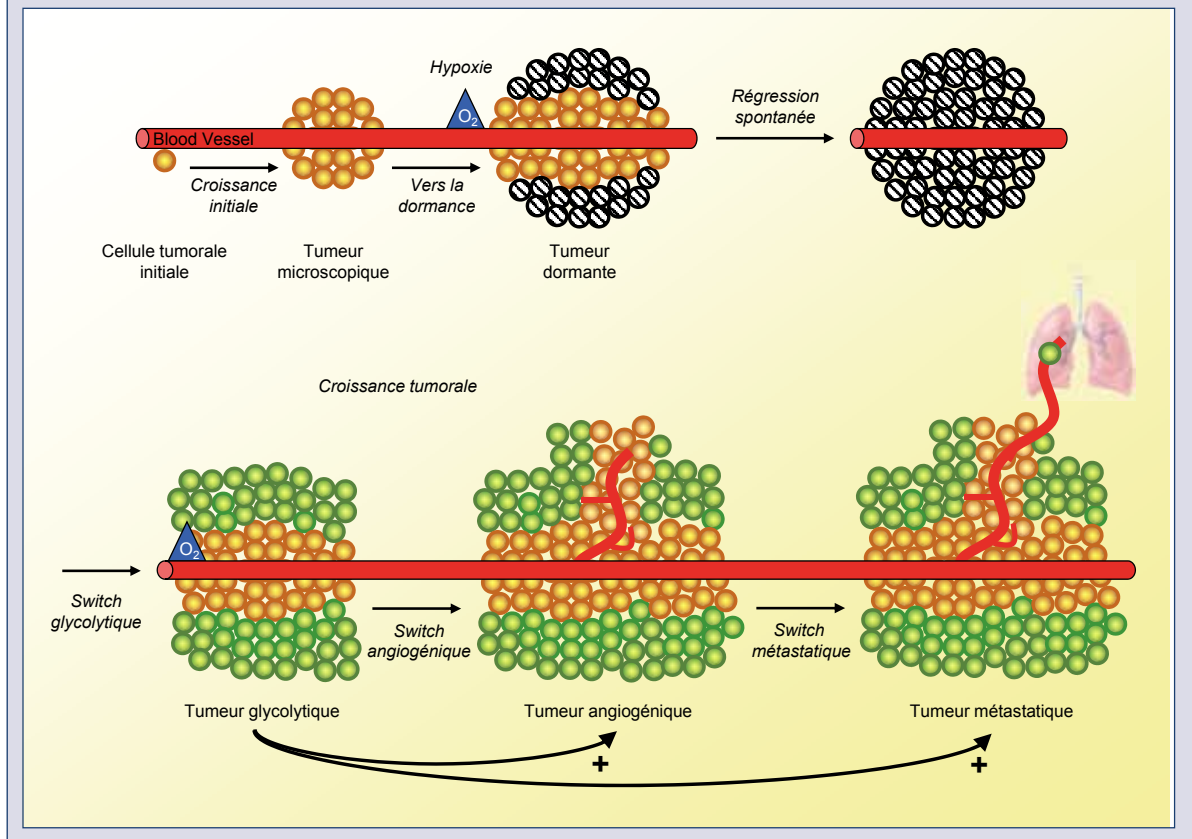
Très tôt au cours de leur développement, la plupart des tumeurs solides sont confrontées à une crise métabolique inhérente à un défaut d'apport sanguin en oxygène combiné à une activité métabolique cellulaire exacerbée (**Figure 1**). Cette hypoxie a des origines multiples (1). Lors de la phase initiale de la croissance d'une tumeur, alors que cette tumeur n'est encore que de taille microscopique, l'hypoxie peut être largement expliquée par le fait que l'oxygène est consommé par les couches superposées de cellules cancéreuses proches des vaisseaux sanguins, rendant donc cette ressource moins disponible pour les cellules cancéreuses qui prolifèrent à

distance. On parle alors d'hypoxie radiale limitée par la diffusion. Plus tard lors de l'histoire biologique de la tumeur, l'hypoxie non seulement perdure mais peut aussi s'aggraver. Par exemple, lorsque les cellules cancéreuses à la marge de la tumeur extraient une quantité importante de l'oxygène véhiculé par les globules rouges dans les artérioles afférentes, les cellules cancéreuses en aval du vaisseau sanguin nourricier en sont privées (hypoxie longitudinale). De plus, la réorganisation fonctionnelle et structurelle bien souvent chaotique du réseau vasculaire tumoral lors du processus d'angiogenèse produit des vaisseaux immatures souvent incapables de véhiculer les globules rouges de façon optimale.

Confrontées au manque d'oxygène, les cellules cancéreuses hypoxiques des tumeurs naissantes sont sujettes à une crise métabolique à laquelle elles sont initialement incapables de faire face. En effet, en tant qu'accepteur d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, l'oxygène est nécessaire au bon fonctionnement de la phosphorylation oxydative permettant d'extraire un maximum d'énergie au départ du glucose (cataplérose). Lors du processus oxydatif, le glucose est catabolisé en pyruvate par la voie de la glycolyse et le pyruvate entre ensuite dans la mitochondrie où il alimente le cycle de Krebs pour une production maximale totale de 38 molécules d'ATP par molécule de glucose (**Figure 2**). Lorsque l'oxygène vient à manquer, la glycolyse seule doit assurer les besoins énergétiques de la cellule. Or, cette voie n'a un rendement que de 2 molécules d'ATP par molécule de glucose et, faute d'adaptation, ne suffit donc pas à assurer la survie et la prolifération cellulaires. La tumeur entre alors dans une phase de dormance caractérisée par un équilibre dynamique entre la survie des cellules cancéreuses correctement oxygénées et la mort de celles qui sont hypoxiques.

Au fil du temps, l'hypoxie instaure une pression de sélection de type Darwinienne favorisant l'émergence de cellules cancéreuses capable d'accomplir leur agenda agressif en s'affranchissant, dans une très large mesure, du besoin métabolique d'oxygène (**Figure 1**). Pour ce faire, des programmes transcrip-

Figure 1 - Agenda évolutif de la progression tumorale.



La croissance d'une tumeur est associée très tôt à la survenue d'une hypoxie marquant l'entrée de la tumeur en dormance, un état caractérisé par un équilibre dynamique entre la prolifération des cellules cancéreuses correctement oxygénées et la mort de celles qui sont hypoxiques. Si la plupart de ces tumeurs microscopiques sont éliminées naturellement par l'organisme, trois adaptations consécutives à l'hypoxie sont associées au caractère agressif des tumeurs : les *switchs* glycolytique, angiogénique et métastatique. Sur base de l'hypothèse que le *switch* glycolytique précède les adaptations ultérieures, nous avons montré que le métabolisme des cellules cancéreuses influence et stimule l'angiogénèse et le processus métastatique.

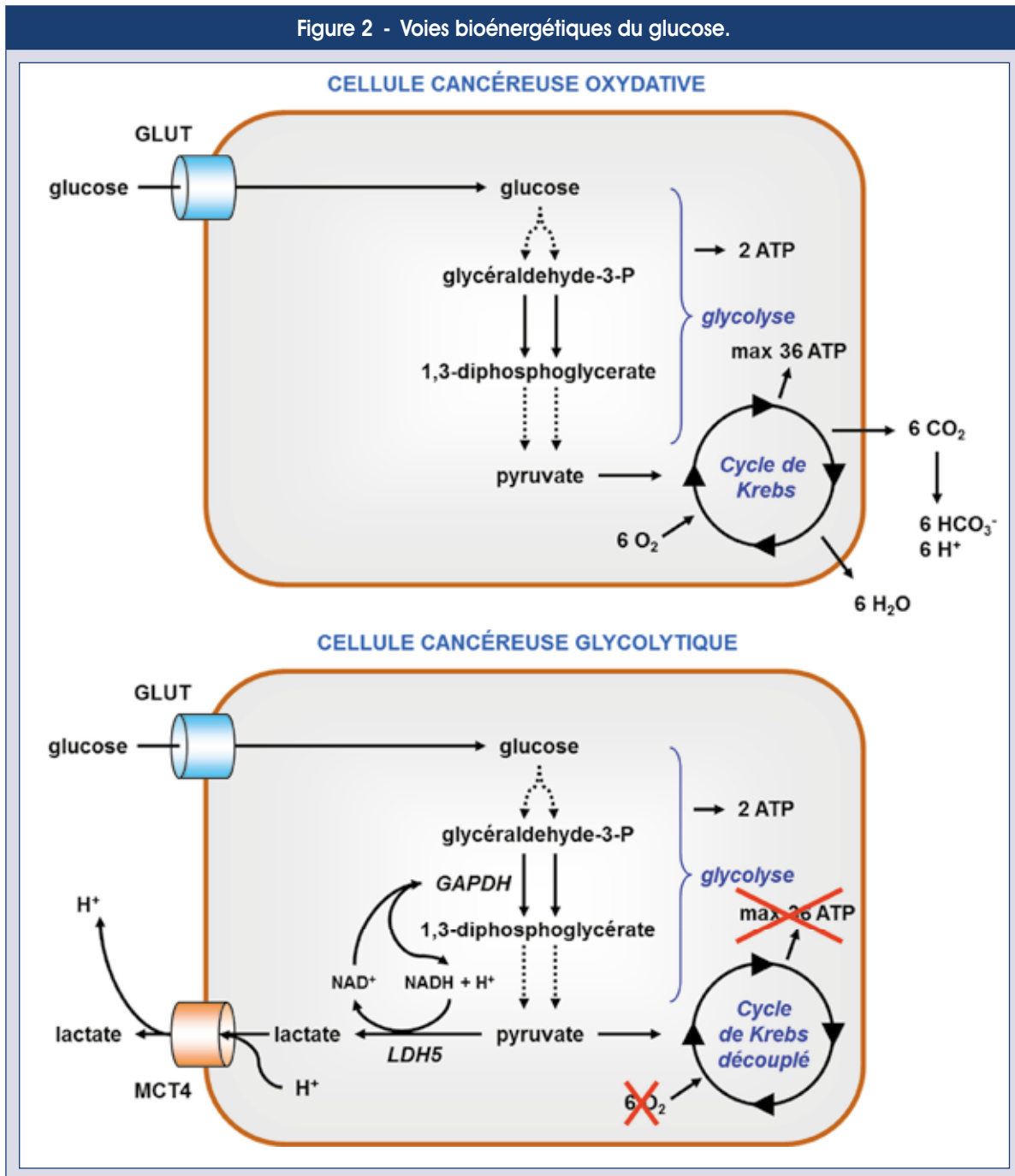
tionnels initiés par des facteurs de transcription sensibles à l'hypoxie et/ou au stress métabolique (HIF-1, c-Myc, NF- κ B, ...) coopèrent afin d'accélérer la vitesse de la glycolyse en induisant une augmentation de l'expression des transporteurs membranaires du glucose (GLUTs), une surexpression de la plupart des enzymes de la glycolyse parmi lesquelles des isoformes embryonnaires insensibles à la répression allostérique de l'effet Pasteur sont ré-exprimées (HK2, PK-M2), une induction de la lactate déshydrogénase 5 (LDH5/LDHA) permettant la conversion du pyruvate en lactate, et une augmentation de l'expression du transporteur de monocarboxylates de type 4 (MCT4) qui facilite l'export d'acide lactique, le produit final de la glycolyse (2). La sécrétion d'acide associée à ce *switch* glycolytique facilite la progression tumorale parce qu'elle permet littéralement de ronger les tissus sains (3).

L'effet Warburg

Lorsque les cellules cancéreuses s'affranchissent du besoin métabolique d'oxygène en accélérant le flux

glycolytique et en coopérant avec les cellules cancéreuses oxydatives voisines (4), elles restaurent non seulement une production d'ATP optimale assurant leur survie, mais elles y trouvent aussi un avantage prolifératif. En effet, le cycle de Krebs étant libéré de son rôle bioénergétique, il peut servir à la biosynthèse lipidique en produisant et en exportant des intermédiaires tels que le citrate et le malate (anaplérose). La glutamine, un substrat mitochondrial alternatif au pyruvate, jouerait un rôle clé dans ce processus (5). De plus, la glycolyse est sujette à un contrôle allostérique au niveau de la pyruvate kinase M2 (PK-M2), lui permettant tantôt de fonctionner en mode bioénergétique (lorsque les intermédiaires métaboliques en amont s'accumulent), tantôt en mode biosynthétique (lorsque les intermédiaires métaboliques en aval répriment l'activité de la PK-M2) (6). Pour la biosynthèse, les squelettes de carbone dérivés du glucose sont transférés depuis la glycolyse vers des voies annexes telles que celle des pentoses phosphates (pour la génération de ribose et donc d'acides nucléiques) et les voies de production d'acides aminés. L'utilisation normoxique par les cellules cancéreuses

Figure 2 - Voies bioénergétiques du glucose.



Lorsqu'il entre dans les cellules eucaryotes par les transporteurs GLUT, le glucose est pris en charge par la glycolyse, aboutissant à la formation de 2 molécules de pyruvate et à la génération de 2 molécules d'ATP. Dans les cellules cancéreuses oxydatives, les 2 molécules de pyruvate entrent dans le cycle de Krebs qui alimente la phosphorylation oxydative pour une production additionnelle d'au maximum 36 molécules d'ATP. Dans les cellules cancéreuses hypoxiques ou de phénotype Warburg, les 2 molécules de pyruvate servent à la synthèse de 2 molécules de lactate par la lactate déshydrogénase 5 (LDH5/LDHA), restaurant le pool de NAD⁺ nécessaire au maintien de la glycolyse. Une accélération du flux glycolytique est nécessaire à la survie et à la prolifération de ces cellules. Le lactate, produit final de la glycolyse, est exporté avec un proton via le transporteur de monocarboxylates MCT4.

de la glycolyse découplée du cycle de Krebs porte le nom de son découvreur (7), Otto Warburg, lauréat du prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1931 pour sa découverte de la nature et du mode opératoire des flavoprotéines.

HYPOTHÈSE D'UN CONTRÔLE MÉTABOLIQUE DU PROCESSUS MÉTASTATIQUE DES TUMEURS

Le *switch* glycolytique, l'angiogenèse et le processus métastatique peuvent être perçus comme trois

stratégies évolutives permettant aux cellules cancéreuses de s'adapter à un environnement métabolique défavorable (**Figure 1**). Puisque l'hypoxie tumorale est un paramètre qui s'établit très tôt lors du développement tumoral et parce que le *switch* glycolytique est nécessaire à la survie même des cellules cancéreuses hypoxiques, notre laboratoire étudie l'hypothèse selon laquelle le métabolisme tumoral influence et favorise l'angiogenèse et le processus métastatique des tumeurs. Ayant montré que le lactate est un agent signalétique qui active les voies de l'angiogenèse dépendant de l'IL-8, du VEGF et du bFGF (8-10), nous avons ensuite testé si l'effet Warburg favorisait le processus métastatique. Notre hypothèse était basée sur le fait que la plupart des métastases cliniques sont détectables par la tomographie par émission de positrons (PET-scan) utilisant un traceur radiopharmaceutique analogue du glucose, le 2-déoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose (¹⁸F-FDG) (11, 12). Elles sont donc d'avidas consommatrices de glucose. Dès lors, nous avons testé si les cellules progénitrices métastatiques étaient de phénotype Warburg, c'est-à-dire capable de conserver un haut flux glycolytique malgré un passage par le sang oxygéné.

EXPLOITATION DE LA SÉLECTION NATURELLE AFIN DE DÉTERMINER LE PHÉNOTYPE MÉTABOLIQUE DES CELLULES PROGÉNITRICES MÉTASTATIQUES

Pour caractériser le comportement métabolique des cellules progénitrices métastatiques, malgré l'existence de modèles précliniques de cancers métastatiques, nous étions confrontés au problème de la rareté de ces cellules au sein de la population tumorale. En effet, des études chez l'Homme montrent qu'environ un million de cellules tumorales par gramme quittent la tumeur primaire et atteignent la circulation sanguine chaque jour (13), alors que la réalité clinique indique une occurrence métastatique peu fréquente. En d'autres termes, seules quelques rares cellules parmi la population des cellules cancéreuses circulantes possèdent toutes les caractéristiques requises (migration, invasion, résistance à l'anoïkis [survie en suspension] et aux attaques du système immunitaire, capacité d'extravaser et caractéristiques de cellules souches) pour réussir un processus métastatique complet.

Afin de contourner la difficulté, nous avons imaginé d'enrichir la population de cellules progénitrices métastatiques en faisant appel à une sélection naturelle accélérée (14). A cette fin, nous avons soumis des cellules humaines de cancer du col de l'utérus (SiHa) à une sélection sériée du caractère invasif sur *transwells in vitro*, au cours de laquelle les cellules cancéreuses les plus invasives ont été sélectionnées par un enrichissement progressif. Les cellules

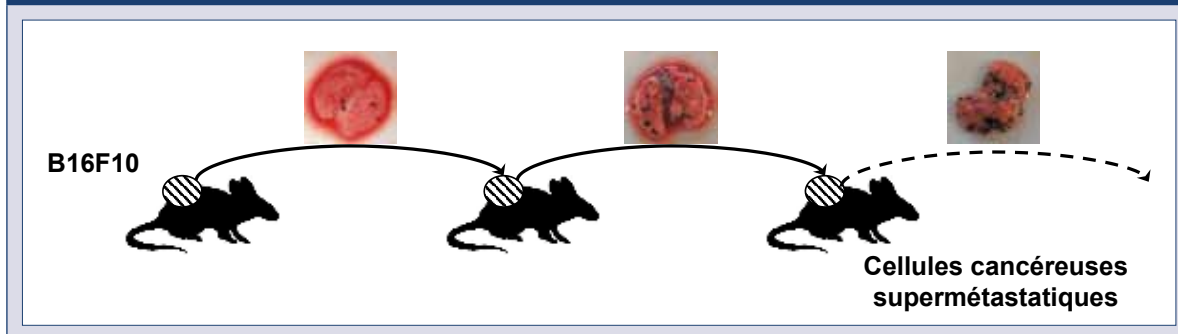
de départ étaient oxydatives et peu invasives, et les cellules-filles obtenues se sont avérées être superinvasives. Afin de reproduire au mieux le processus métastatique, nous avons également sélectionné des cellules progénitrices métastatiques directement *in vivo*, dans un modèle de mélanome murin (B16F10). Les cellules de départ, peu métastatiques, ont été injectées de façon orthotopique dans la peau de souris d'où elles ont généré quelques métastases pulmonaires (**Figure 3**). Celles-ci ont été microdisséquées et utilisées de façon sériée pour la génération de tumeurs primaires caractérisées par une activité métastatique croissante, une activité migratoire et invasives accrues, et une plus grande clonogénicité *in vitro* (réflétant à la fois la survie cellulaire en anoïkis et le caractère souche des cellules). Nous avons qualifié les cellules-filles de supermétastatiques. Les deux stratégies de sélection ont été répétées en parallèle afin de générer plusieurs phylogénies de cellules isogéniques, nous permettant d'éviter le biais d'acquisition de mutations sporadiques.

La comparaison pairée de l'activité métabolique des cellules parentes et des cellules superinvasives et supermétastatiques a révélé que les cellules cancéreuses les plus agressives n'étaient pas de phénotype Warburg. Au contraire, elles étaient caractérisées par une activité accrue du cycle de Krebs caractérisée notamment par une surproduction de succinate, un donneur d'électrons au complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette surcharge du cycle de Krebs était de nature à transférer à la chaîne respiratoire un excès d'électrons, une situation au cours de laquelle la production d'ATP mitochondriale était préservée et le surplus d'électron était éjecté de la chaîne respiratoire pour former du superoxyde (O₂^{•-}), une espèce radicalaire dérivée de l'oxygène (**Figure 4**) (15). Nous avons dès lors émis l'hypothèse qu'une production anormalement élevée de superoxyde mitochondrial puisse favoriser le processus métastatique.

DÉMONSTRATION QUE LE SUPEROXYDE MITOCHONDRIAL FAVORISE LE PROCESSUS MÉTASTATIQUE CANCÉREUX

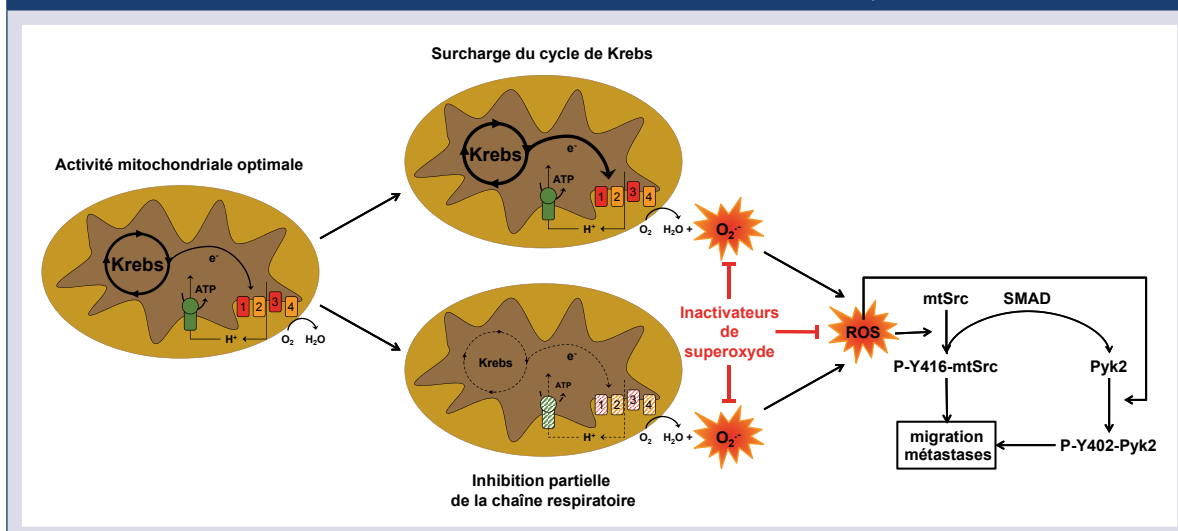
Afin de vérifier notre hypothèse, sur base des travaux d'Ishikawa *et al.* (16) qui avaient montré qu'une mutation inactivant partiellement le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale favorisait le développement de métastases dans des modèles murins, nous avons ciblé successivement chacun des complexes de la chaîne au moyen d'agents pharmacologiques ou de petits ARN interférents (siRNAs). Dans tous les cas, une inhibition partielle de la chaîne, de nature à créer un goulot d'étranglement et donc une fuite d'électrons et la production de superoxyde mitochondrial (15), favorisait la migration des cellules cancéreuses (14). Mieux, l'induction

Figure 3 - Modèle de sélection naturelle de cellules cancéreuses supermétastatiques
(adapté de Porporato PE et al., *Cell Rep* 2014; 8: 754-66).



Au départ, une tumeur primaire cutanée a été établie chez des souris syngéniques avec des cellules d'un mélanome murin B16F10 faiblement métastatique. Les métastases générées de façon spontanée au niveau des poumons, peu nombreuses, ont été microdisséquées et utilisées pour la génération série de tumeurs primaires à activité métastatique progressivement enrichie. Cette stratégie a permis la comparaison ultérieure de cellules cancéreuses isogéniques peu versus supermétastatiques.

Figure 4 - Représentation schématique de la contribution du superoxyde mitochondrial au processus métastatique cancéreux et de son inhibition thérapeutique
(adapté de Porporato PE et al., *Cell Rep* 2014; 8: 754-66 et de Porporato PE & Sonveaux P, *Mol Cell Oncol* 2014; doi: 10.4161/23723548.2014.968043).



Au moins deux phénotypes mitochondriaux, une surcharge du cycle de Krebs et une inhibition partielle de l'expression/activité des complexes de la chaîne respiratoire, sont associés à une production de superoxyde mitochondrial dans une fenêtre de dose qui favorise le processus métastatique. L'excès de superoxyde mitochondrial active la voie Src-SMAD-Pyk2 qui exécute le programme métastatique. En conséquence, l'inactivation du superoxyde mitochondrial par des agents sélectifs tels que le mitoTEMPO et le mitoQ bloque la prise et la dissémination métastatiques, tel que démontré dans des modèles murins, y compris dans un modèle de cancer du sein humain naturellement métastatique chez la souris.

expérimentale d'une augmentation de la production de superoxyde mitochondrial suffisait à promouvoir l'activité métastatique des cellules B16F10 *in vivo*, dans des modèles de prise métastatique (injection de cellules cancéreuses dans la veine de la queue de la souris) et de dissémination métastatique (injection orthotopique de cellules B16F10 partiellement déficientes pour la sous-unité UQCRB du complexe III de la chaîne respiratoire). Il est à noter que, dans ces

modèles expérimentaux, l'inhibition partielle de la phosphorylation oxydative était associée à une compensation glycolytique rappelant l'effet Warburg.

Nos résultats montraient donc que la mitochondrie contrôle le processus métastatique cancéreux lorsqu'elle produit un excès de superoxyde dans une fenêtre de dose subléthale (**Figure 4**), et ce indépendamment de la cause de cette dysfonction.

Afin d'identifier la voie de signalisation sous-jacente, nous avons effectué une série de *microarrays* avec 3 couples de cellules B16F10 peu métastatiques et supermétastatiques. L'analyse comparative de l'expression des gènes communément induits dans les 3 modèles a révélé que le superoxyde mitochondrial active la kinase Src dans la fraction mitochondriale des cellules les plus agressives, qui active à son tour les facteurs de transcription SMAD et l'effecteur final Pyk2, une kinase d'adhésion focale (**Figure 4**). Cette voie, qui correspond à une portion tronquée de la voie de signalisation du TGF- β (17), s'est avérée être nécessaire au processus métastatique dans nos modèles, ce qui n'exclut pas l'existence de voies supplémentaires telles que suggérées par l'analyse des *microarrays*.

VALIDATION PRÉCLINIQUE D'UN TRAITEMENT PRÉVENTIF DES MÉTASTASES CANCÉREUSES

Afin d'exploiter nos résultats à des fins thérapeutiques, nous avons imaginé que l'inhibition sélective du superoxyde mitochondrial puisse constituer une stratégie préventive des métastases. Pour la démonstration, nous avons utilisé le mitoTEMPO, un inactivateur expérimental de superoxyde adressé aux mitochondries (présence d'un groupe triphénylphosphonium [TPP]). Dans tous nos modèles, qu'il s'agisse des cellules produites lors des sélections naturelles ou de celles présentant des dysfonctions de la chaîne respiratoire induites expérimentalement, le mitoTEMPO s'est avéré être capable de bloquer la migration cellulaire *in vitro*. Chez la souris, son injection intrapéritonéale quotidienne (0.7 mg/Kg/jour) a permis de bloquer de façon quasi complète la prise et la dissémination métastatique spontanée des variants supermétastatiques de B16F10. Dans une situation plus proche de la clinique avec le modèle MDA-MB-231 de cancer du sein humain spontanément métastatique chez la souris, l'administration chronique de mitoTEMPO (0.7 mg/Kg/jour) a permis de bloquer de façon complète la dissémination des cellules métastatiques depuis la tumeur primaire orthotopique vers les poumons des animaux. Nous avons donc identifié une stratégie

thérapeutique nouvelle capable de prévenir la dissémination des métastases cancéreuses dans des modèles animaux (**Figure 4**).

PERSPECTIVES CLINIQUES

Alors que le mitoTEMPO est un agent purement expérimental, le mitoQ, correspondant au coenzyme Q10 greffé d'un groupe TPP d'adressage mitochondrial, est un médicament prototypique actuellement testé dans des essais cliniques de Phase II pour le traitement de la maladie de Parkinson et de l'hépatite C (18, 19). Dans ces pathologies, il cible une production surabondante de superoxyde mitochondrial responsable de la mort cellulaire. Ayant passé avec succès la Phase clinique I, le mitoQ pourrait donc être testé dans un avenir relativement proche comme agent préventif de métastases chez les patients cancéreux à risque. Avant, il est essentiel de vérifier expérimentalement chez l'animal que ce traitement n'interfère pas avec les thérapies conventionnelles que sont la chimio- et la radiothérapie. L'analyse préclinique de la réponse thérapeutique de différents types de tumeurs disséminant des métastases dans différents organes est également nécessaire avant de pouvoir affirmer, le cas échéant, que l'inactivation pharmacologique du superoxyde mitochondrial a un avenir clinique dépassant le cadre de notre étude.

REMERCIEMENTS

Ces travaux ont été financés par le Conseil Européen de la Recherche (ERC Starting Grant n°243188 TUMETABO), le Pôle d'Attraction Interuniversitaire UP7-03 (Belspo), une Action de Recherche Concertée de la Communauté Française de Belgique (ARC 09/14-020), la Fondation Belge contre le Cancer, le Fonds National de la Recherche Scientifique (F.R.S.-FNRS), le Fonds Joseph Maisin et les Fonds Spéciaux de la Recherche de l'UCL. Pierre Sonveaux est un Chercheur Qualifié du F.R.S.-FNRS. L'étude originale est dédiée à la mémoire d'Anne-Sophie Brouckaert, Pharmacienne.

RÉFÉRENCES

1. Dewhirst MW. Relationships between cycling hypoxia, HIF-1, angiogenesis and oxidative stress. *Radiat Res* 2009; 172: 653-65.
2. Porporato PE, Dadhich RK, Dhup S, Copetti T, Sonveaux P. Anticancer targets in the glycolytic metabolism of tumors: a comprehensive review. *Front Pharmacol* 2011; 2: 49.
3. Gatenby RA, Gawlinski ET. The Glycolytic Phenotype in Carcinogenesis and Tumor Invasion: Insights through Mathematical Models. *Cancer Res* 2003; 63: 3847-54.
4. Sonveaux P, Vegran F, Schroeder T, Wergin MC, Verrax J, Rabbani ZN, *et al.* Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 3930-42.

RÉFÉRENCES

- Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J Clin Invest* 2013; 123: 3678-84.
- Mazurek S. Pyruvate kinase type M2: A key regulator of the metabolic budget system in tumor cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 969-80.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-14.
- Vegran F, Seront E, Sonveaux P, Feron O. Lactate-induced IL-8 pathway in endothelial cells--response. *Cancer Res* 2012; 72: 1903-4.
- Sonveaux P, Copetti T, De Saedeleer CJ, Vegran F, Verrax J, Kennedy KM, *et al.* Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *PLoS ONE* 2012; 7: e33418.
- De Saedeleer CJ, Copetti T, Porporato PE, Verrax J, Feron O, Sonveaux P. Lactate Activates HIF-1 in Oxidative but Not in Warburg-Phenotype Human Tumor Cells. *PLoS ONE* 2012; 7: e46571.
- Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008; 49 Suppl 2: 24S-42S.
- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 1S-93S.
- Chang YS, di Tomaso E, McDonald DM, Jones R, Jain RK, Munn LL. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 14608-13.
- Porporato PE, Payen VL, Perez-Escuredo J, De Saedeleer CJ, Danhier P, Copetti T, *et al.* A mitochondrial switch promotes tumor metastasis. *Cell Rep* 2014; 8: 754-66.
- Wellen KE, Thompson CB. Cellular metabolic stress: considering how cells respond to nutrient excess. *Mol Cell* 2010; 40: 323-32.
- Ishikawa K, Takenaga K, Akimoto M, Koshikawa N, Yamaguchi A, Imanishi H, *et al.* ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science* 2008; 320: 661-4.
- Wendt MK, Schieman BJ, Parvani JG, Lee YH, Kang Y, Schieman WP. TGF-beta stimulates Pyk2 expression as part of an epithelial-mesenchymal transition program required for metastatic outgrowth of breast cancer. *Oncogene* 2013; 32: 2005-15.
- Snow BJ, Rolfe FL, Lockhart MM, Frampton CM, O'Sullivan JD, Fung V, *et al.* A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1670-4.
- Gane EJ, Weiler F, Orr DW, Keogh GF, Gibson M, Lockhart MM, *et al.* The mitochondria-targeted anti-oxidant mitoquinone decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients. *Liver Int* 2010; 30: 1019-26.

SUMMARY

Discovery of a strategy capable of blocking the metastatic dissemination in cancer

Cancer is a chronic disease during which cancer cells are confronted, at an early stage, with a metabolic crisis, primarily on account of hypoxia. Glycolytic, angiogenic, and metastatic switches may be considered to represent three consecutive adaptations of cancer cells to their hypoxic environment, suggesting that tumor metabolism influences and promotes both angiogenesis and tumor metastasis. In a recent study (Porporato PE, *Cell Rep.* 2014;8:754-66), we showed that mitochondrial superoxide, a radical species produced in excess upon mitochondrial dysfunction, promotes metastatic dissemination. Superoxide inhibition using specific agents such as mitoTEMPO and mitoQ is a novel and promising therapeutic approach for preventing metastatic cancer cell dissemination. The efficacy of the strategy was demonstrated in murine models, including in a model of naturally metastatic human breast cancer. However, additional preclinical studies are still required before this approach can be validated in clinical settings.

KEY WORDS

Cancer, metastasis, mitochondrial superoxide, mitoTEMPO, mitoQ

L'annonce de cette découverte a suscité de nombreuses et généreuses propositions de dons.

Les autorités de l'UCL invitent donc les donateurs et les mécènes qui souhaitent soutenir directement les recherches du Professeur Pierre Sonveaux à faire un don, fiscalement déductible, à la Fondation Louvain en précisant "Soutien Recherche Prof. Pierre Sonveaux".

Numéro de compte de la Fondation Louvain :
BE29 2710 3664 0164 - BIC: GEBABEBB

Correspondance :

Pr. PIERRE SONVEAUX

Université catholique de Louvain
Pôle de Pharmacologie
et de Thérapeutique (FATH)
Institut de Recherche Expérimentale
et Clinique (IREC)
Avenue E. Mounier 52 bte B1.53.09
B-1200 Bruxelles, Belgique.
E-mail : pierre.sonveaux@uclouvain.be

DANGERS ET VERTUS DE LA DIGITALE

Ch. Scavée

La digoxine, extraite d'une plante appelée *digitalis lanata*, fut découverte par W. Withering. Cette substance est toujours inscrite dans l'arsenal thérapeutique du praticien. Elle est à ce titre recommandée par les sociétés scientifiques européennes et américaines pour réduire les symptômes de patients en insuffisance cardiaque, quel qu'en soit le stade, et dans la fibrillation auriculaire. La fenêtre thérapeutique de la digitale est étroite et pour cette raison elle doit être utilisée prudemment, entre-autre chez les sujets âgés. Des essais cliniques ont démontré que la digitale permettait de réduire les taux d'hospitalisations liés à l'insuffisance cardiaque, toutefois sans amélioration de la survie. Par ailleurs des rapports scientifiques récents font état d'une toxicité apparente de la substance conduisant à des surcroits de mortalité. Les recommandations scientifiques attirent l'attention sur le niveau plasmatique de digoxine qui dès 2.0ng/ml est à considérer comme toxique. Mais certains patients peuvent manifester des signes cliniques d'intoxication avant d'atteindre ces taux, particulièrement en présence d'une hypokaliémie.

LA DIGOXINE DÉLÉTÈRE ? DES RÉSULTATS CONTRADICTOIRES

En 2012, tant la presse belge qu'internationale se faisaient l'écho des risques de décès encourus lors de la prise d'une substance vénérable utilisée depuis deux siècles dans l'insuffisance cardiaque et connue sous le nom de "digitale" (1). Cette information faisait suite à la publication en 2012

dans l'*European Heart Journal* d'un article faisant apparaître que la substance était potentiellement très dangereuse (2). En fait, il s'agissait des résultats tirés d'une sous-analyse de l'étude AFFIRM parue en 2004 et qui comparait deux stratégies de traitements dans la fibrillation auriculaire (FA) : contrôle du rythme ou de la fréquence ventriculaire. Le contrôle du rythme était assuré par la prise d'antiarythmiques (majoritairement l'amiodarone), le contrôle de la fréquence par la prise de substances réduisant la conduction du nœud auriculo-ventriculaire (bétabloquant, verapamil, diltiazem ou digoxine). La digoxine fut utilisée chez 2153 personnes au départ de l'étude (traitement initial). La sous-analyse démontrait un surcroit inquiétant non seulement de la mortalité toute cause sous digoxine (HR estimé à 1.41, 95% I.C. 1.19-1.67, $p < 0.001$), mais également de la mortalité cardiovasculaire (HR estimé à 1.35, 95% I.C. 1.06-1.71, $p = 0.016$), et aussi de la mortalité d'origine arythmique (HR estimé 1.61, 95% I.C. 1.12-2.30, $p = 0.009$) (Tableau 1). Rappelons toutefois que l'objectif d'AFFIRM n'était pas d'établir une comparaison directe entre les patients avec ou sans digoxine, et que l'analyse *post-hoc* fut par définition réalisée de façon rétrospective (Tableau 1).

Une controverse était soulevée plus tard par une nouvelle étude *post-hoc* d'AFFIRM, utilisant les mêmes données qu'en 2012 et qui démontrait cette fois que l'utilisation de la digoxine n'était plus associée à une majoration de risque (Tableau 2). Publiée en avril 2013, cette nouvelle analyse contrastait donc avec celle de 2012 par ses conclusions diamétralement opposées (3) (Tableau 2).

Tableau 1. Risques de décès sous digoxine (adapté de la réf. 2)

Évolution clinique	HR (IC 95%)	P value
Mortalité toutes causes	1.41 (1.19-1.67)	<0.0001
Mortalité cardio-vasculaire	1.35 (1.06-1.71)	0.01
Mortalité arythmique	1.61 (1.12-2.30)	0.009

Tableau 2. Évolutions cliniques analysées sous digoxine (adapté de la référence 3)

Évolution clinique	HR (IC 95%) et p value	P value
Mortalité toute cause	1.06 (0.83-1.37)	0.640
Mortalité cardio-vasculaire	1.13 (0.79-1.63)	0.494
Hospitalisation toutes causes	0.96 (0.85-1.09)	0.510

Les conclusions différentes observées entre ces deux études posent question, surtout quant aux analyses qui peuvent conduire à des conclusions opposées. L'explication réside probablement dans les outils statistiques choisis. En 2012 le risque de décès sous digoxine fut analysé en tant que « variable temporelle », sans tenir compte des raisons menant à arrêter ou redémarrer le traitement. Or une analyse qui ne tient pas compte des raisons qui mènent aux changements thérapeutiques (tant l'initiation que l'interruption temporaire ou définitive du traitement) peut rester aveugle à la véritable étiologie d'un décès observé, telle une insuffisance cardiaque (IC). Si un patient présentant un accès d'IC est mis sous digoxine mais décède, il est hautement probable que le décès soit secondaire à l'épisode d'IC ou de son étiologie plutôt que l'utilisation de la drogue elle-même. Dans ce cas particulier, connaître l'histoire du patient évite d'attribuer erronément le décès à l'utilisation d'une substance particulière. En 2013 lors du congrès de l'*American College of Cardiology*, des analyses issues d'un registre portant sur plus de 23.000 sujets confirmaient toutefois la présence d'un surcroît de mortalité sous digoxine (4). En effet, après moins d'un an de traitement, les taux de mortalité toute cause étaient doublés (RR 2.06, IC95% : 1.73-2.45), et plus particulièrement les risques arythmiques. Les décès seraient la conséquence d'une mort subite, survenant préférentiellement à domicile et non lors d'un séjour intra-hospitalier. Dans cette nouvelle analyse, les taux d'hospitalisation n'étaient toutefois pas différents. La vérité se trouve donc probablement au milieu du gué, la digoxine reste toxique dans certaines conditions cliniques, et requière une meilleure attention du praticien qu'il est important de rappeler. Il est à noter que la digoxine est toujours préconisée en cardiologie dans les recommandations américaines et européennes (5). Il est utile de rappeler que le contrôle de la réponse ventriculaire de patients en FA et en insuffisance cardiaque passe d'abord par la prescription de bêtabloquants (les anticalciques type verapamil, diltiazem sont contre-indiqués). Toutefois ce traitement bêtabloquant est parfois non efficace ou mal toléré. La digoxine peut être utilisée comme alternative (Classe Ib des recommandations européennes de 2012). (5). La digoxine peut également être rajoutée aux bêtabloquants pour renforcer le contrôle de la fréquence cardiaque (Classe Ib). Si

cette association n'est toujours pas efficace l'amiodarone peut être utilisée en remplacement d'une des deux autres molécules (Classe IIb, niveau évidence C).

ORIGINE DE LA DIGOXINE

Les glycosides cardiotoniques majorent la contractilité cardiaque et permettent un meilleur contrôle de la fréquence cardiaque dans l'IC compliquée de FA. Leur structure moléculaire est composée d'un noyau stéroïde à laquelle se rattache en position C-17 un cycle lactonique non saturé. Ces éléments constituent la 'génine' responsable de l'activité cardiotonique. La présence de résidus sucrés détermine ensuite sa solubilité. Ces molécules sont représentées essentiellement par des hétérosides que sont les digitaliques. La digitale est d'origine végétale et est extraite essentiellement d'une plante qui fleurit dans nos provinces boisées dès la fin du printemps et qui porte le nom de '*digitalis*'. La fleur est communément appelée « dé ou gant de Bergère » (en anglais floxglove). D'autres plantes contiennent également des glycosides cardiaques comme l'*Adonis Vernalis*, l'*Antiaris Toxicaria*, la *Convallaria Majalis*, l'*Erysimum Helveticum*, l'*Helleborus Niger*, le *Nerium Oleander*, etc... (Tableau 3). Certaines de ces plantes furent utilisées dès l'antiquité comme la *Melampodium* (*Helleborus*) dont le nom dérive de 'Melampus', personnage mythique grecque disposant de pouvoirs surnaturels. La substance fait partie de notre arsenal thérapeutique depuis des années et est commercialisée sous les noms de Lanoxin® (digoxine, Aspen) et de Lanitop® (metildigoxine, Eurocept).

RAPPEL HISTORIQUE

La digoxine a été extensivement étudiée depuis des temps très reculés. Dès le moyen âge elle fut utilisée tant comme poison, que comme remède efficace pour accélérer la guérison des plaies. Toutefois, son utilisation rationnelle à des fins médicales n'est reconnue qu'au 19^{ème} siècle.

Les molécules extraites et utiles en médecine sont de deux types (mêmes effets cardiaques, mais méta-

bolismes différents), et leurs caractéristiques sont reprises dans le tableau 4 :

- la digoxine (extraite de la variété 'lanata') ;
- la digitoxine (isolée par Claude Adolphe Nativelle au 19^{ème} siècle, et extraite de la variété 'purpurea').

Les 'anciens' étaient conscients des effets délétères potentiels de la molécule, comme les risques de mortalités chez certains sujets traités ou volontairement intoxiqués. Ces effets secondaires ont conduit les anglo-saxons à lui adresser quelques sobriquets comme Dead Man's Bells, ou encore Whitches' Gloves. Dès 1785, à Birmingham, un médecin botaniste du nom de William Withering (1741-1799), se mis à étudier la digitale dans l'IC ainsi que sa toxicité. Il mentionna dans ses écrits de l'époque que les extraits de digitale amélioraient l'état des patients souffrant d'œdèmes. Au 19^{ème} siècle, un médecin écrivait "de tous les sédatifs auxquels on puisse recourir, le plus efficace, le plus direct, c'est incon-

testablement la digitale, ce médicament comme je l'ai déjà dit est le véritable opium du Cœur". (6).

Il ne s'agit toutefois pas d'un sédatif ni d'un stupéfiant, car le glycoside ne partage aucunes propriétés des opiacés. On devra à Christian Skou (prix Nobel de chimie en 1997) la découverte dans les années 50 d'un canal transmembranaire appelé Na^+/K^+ ATPase, cible de la digoxine.

ACTION PHARMACOLOGIQUE DE LA DIGOXINE

La molécule inhibe de façon réversible un canal transmembranaire important appelé Na^+/K^+ ATPase, qui est un transporteur dont la fonction est d'assurer la polarité de la cellule, à savoir la différence de potentiel existant entre le milieu intra et extracellulaire. Ce canal qui utilise l'ATP produit par les mitochondries permet l'entrée de 2K^+ contre la sortie de 3Na^+ . Son inhibition inhibe donc la sortie du sodium qui voit en retour sa concentration cellulaire majorée. Le Na^+

Tableau 3. Glycosides cardiaques et voies d'élimination

Drogues utilisées en thérapeutique	Source	Métabolisme
Acetyldigoxine	Semi-synthétique (de digoxine)	Rénal
Digitoxine	Digitalis purpurea	Hépatique
Digoxine	Digitalis lanata	Rénal
Gitoformate	Digitalis purpurea	Hépatique
Gitoxine	Digitalis purpurea	Hépatique
Lanatoside C	Digitalis lanata	Rénal
Metildigoxine	Semi-synthétique (de digoxine)	Hépatique/Renal
Ouabaine	Strophantus gratus, Acokanthera schimperii, Acokanthera ouabalo	Rénal
Peruvoside	Nerium peruviana	Rénal
Proscillaridine	Drimia maritima	Rénal
Strophanthin-k	Strophantus kombe	Rénal

Tableau 4. Pharmacocinétique de la digoxine et digitoxine

Substance	Métabolisme	Liaison protéique	Temps de demi-vie
Digoxine	Excrétion rénale 85%	25%	1.6 jours
Digitoxine	Excrétion rénale 15% Selles 85%	97%	5 jours

doit être éjecté de la cellule par un autre transporteur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ dont la fonction habituelle (éjection de 1 calcium et entrée de 3 sodium) se trouve inversée, ce qui contribue directement à la majoration du calcium dans le cytosol. Cette augmentation du calcium déclenche une réaction intracellulaire (via les récepteurs à la Ryanodine RYR) qui conduit à libérer de grandes quantités de calcium stockés dans les réticulum sarcoplasmiques (effet boule de neige aussi appelé « *calcium induced calcium release* »). Cet effet assure en retour l'effet inotrope positif du traitement. Le pouvoir inotrope positif des glycosides cardiaques est d'ailleurs corrélé aux taux d'inhibition de l'ATPase. Lors de l'administration de doses faibles, la digoxine n'a pas d'impact sur la durée du potentiel d'action (PA). A des doses plus importantes, ce PA se raccourcit (réduction des périodes réfractaires), et le nombre de dépolarisations cellulaires est majoré, ce qui augmente le risque d'automatisme anormal (e.a. des extrasystoles). Par ailleurs, la conduction AV nodale est diminuée ce qui ralentit la conduction électrique des oreillettes vers les ventricules. D'autres effets spécifiques des glycosides ont été bien étudiés en particulier dans le Wolf-Parkinson-White (pré-excitation ventriculaire) et sont repris dans le tableau 5 (7).

Les digitaliques augmentent également le tonus vagal et par ce biais allongent la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire. Cet effet ralentit la cadence ventriculaire des sujets présentant des arythmies supra-ventriculaires comme de la FA ou du flutter atrial. Cette propriété est exploitée dans la stratégie de 'contrôle de la fréquence' de sujets en FA permanente.

UTILISATION DES GLYCOSIDES DIGITALIQUES

La substance améliore considérablement la qualité de vie des patients. De fait, en 1997, l'étude « DIG » (acronyme de Digitalis Investigation Group) ayant inclus des patients en rythme sinusal présentant une fraction d'éjection (FE) du VG $\leq 45\%$ démontrait que les taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque étaient réduits dans le bras des patients sous digoxine (26,8 % vs. 34,7 %, HR 0,72; 95% I.C : 0,66 to 0,79;

$P < 0,001$) toutefois sans influencer la mortalité globale (8). Dans la sous-analyse d'AFFIRM, il fut observé qu'environ 70% des gens prenaient ce traitement (2). Aujourd'hui, l'indication principale de la substance est le contrôle de fréquence ventriculaire de patients avec de l'IC et de la FA (5). En majorant la contraction cardiaque, les glycosides améliorent la vidange cardiaque et donc la fraction d'éjection ventriculaire. Nos anciens résumaient ces effets multiples sous l'appellation des **3 R**: elle **R**enforce la puissance du cœur, elle **R**alentit le rythme, elle **R**égularise le rythme. A cela s'ajoute un **E** correspondant à une augmentation de l'excitabilité du cœur. À noter que la régularisation du rythme correspond à une baisse de fréquence et non à une remise en rythme sinusal. À l'inverse, la digoxine en réduisant les périodes réfractaires atriales a même tendance à pérenniser la FA.

DOSAGE ET TOXICITÉ DIGITALIQUE

Tout comme la warfarine, le lithium ou la théophylline, les doses efficaces pour obtenir un effet clinique recherché sont très voisines des doses « toxiques » (fenêtre thérapeutique étroite). L'effet thérapeutique désiré est généralement obtenu avec des doses faibles de digoxine. Les comprimés de Lanoxin® sont les plus utilisés en Belgique. Une forme injectable existe et est employée dans les services d'urgences et de soins intensifs. La dose quotidienne *per os* est de 0,125 à 0,250mg/j selon l'âge, le poids, le sexe du patient. La digitalisation optimale est obtenue après une semaine de traitement environ ($5 \times t_{1/2}$) sans nécessité de dose de charge. Une digitalisation plus rapide peut être nécessaire lors de la prise en charge urgente d'une FA à réponse rapide. L'administration de 0,5mg I.V., avec relais *per os* de 0,250mg environ 8 et 16 heures plus tard permet généralement de contrôler une FA à réponse rapide. Les femmes, les sujets de petite taille, de faible poids ou les sujets âgés sont plus sensibles au traitement. Sur l'ECG, l'apparition d'une cupule digitalique (sous décalage arrondi du segment ST) indique la présence d'une imprégnation en digitale mais n'est pas un indicateur de toxicité. La dose habituelle est réduite de moitié chez le sujet âgé ou en cas d'IR (selon la valeur de fil-

Tableau 5. Propriétés électrophysiologiques de la digoxine

Réduction de la PR des faisceaux accessoires dans la pré-excitation: facilite la conduction
Réduction de la PR des oreillettes et majoration de leur excitabilité
Réduction de la PR des ventricules et majoration de leur excitabilité
Augmentation de la PR du nœud auriculo-ventriculaire

PR= période réfractaire

tration rénale). Dans certains cas la dose administrée peut être réduite jusqu'à parfois ½ comprimé 2-3 x/ semaine. Au cours d'un traitement par digoxine, la concentration du médicament dans le sang atteint environ 1-1,2 ng/ml (8 heures après la prise de 0,250mg). Les Recommandations américaines préconisent quant à eux des taux entre 0,5-0,9ng/ml ce qui est probablement plus sécuritaire (9). Ces taux correspondent généralement à la prise de 0,125mg/j de Lanoxin®. Les taux toxiques sont rencontrés dès 2ng/ml. Le prescripteur doit se souvenir qu'une intoxication n'est pas rare, et est potentiellement dangereuse car parfois mortelle. La dose létale est d'environ 5x supérieure à la dose thérapeutique minimale. La digoxine est éliminée par les reins, et sa toxicité en dépend directement (10). À noter que la plus grande fraction de la digoxine se lie aux tissus et que la dialyse n'est pas efficace pour l'éliminer de l'organisme. Le produit diffuse au niveau cérébral. Si la molécule est absolument incontournable et qu'aucune alternative pour le contrôle de la fréquence (par ex. bêta-bloquants) ne peut être trouvée, des mesures répétées des taux plasmatiques de digoxine peuvent se révéler utiles pour adapter les doses si un risque d'intoxication est à craindre. Le prescripteur adaptera les doses et restera toutefois très attentif à la présence d'une hypokaliémie, première cause d'intoxication digitale. Si les personnes âgées sont plus sensibles au médicament et demandent une surveillance clinique accrue, d'autres situations peuvent diminuer la tolérance du patient au traitement: syndrome coronarien aigu, hypoxémie (BPCO), hypomagnésémie, hypothyroïdie, choc électrique externe (cardioversion), hypercalcémie. Des cas d'ingestions accidentelles existent. La prise erronée de Nerium Oleander (infusion des feuilles confondues avec celles de l'Eucalyptus) a été rapportée, la prise de graines de Thevetia Peruviana a fait également l'objet de publications (11,12). En Turquie, la prise de 2 bulbes de « Urginea Maritima » a été suffisante pour causer la mort d'un patient (13). La digitoxine n'est pas influencée par la diminution de la fonction

rénale et a été un premier choix chez certains prescripteurs. Toutefois, sa demi-vie plus longue, son métabolisme hépatique très variable et ses effets cardiaques peu prévisibles ont conduit à son retrait du marché en Belgique. L'association de médicaments inhibant la glycoprotéine P comme l'amiodarone a un impact sur les taux plasmatiques de la digoxine comme rappelé dans le tableau 6.

Certaines interactions restent à déterminer sur le plan clinique. C'est le cas de certains antiacides, de résines hypocholestérolémiantes, d'agents anti-diarrhéiques qui peuvent réduire les taux plasmatiques de digoxine et influencer la kaliémie.

Une intoxication digitale est à craindre et à exclure devant tous patients traités et présentant des troubles digestifs variés comme des nausées, vomissements, ou diarrhées. Ces signes cliniques reflètent l'action médullaire du médicament. D'autres effets sur le système nerveux central sont également observés en cas de toxicité: confusion, vertiges, obnubilation, coma. Les effets visuels (vision des couleurs altérée) sont quant à eux plutôt rares. Sur le plan rythmique, on notera généralement la présence d'une irritabilité cardiaque exacerbée sous forme d'extrasystoles (54%), de tachycardies supra-ventriculaires paroxysmiques de type FA ou tachycardies atriales (33%), de bloc auriculo-ventriculaires de degrés variables (42%), de tachycardie sinusale (3.4%), ou de bradycardie sinusale voire blocs sino-auriculaires. Plus rarement le patient souffrira d'arythmies ventriculaires soutenues assez spécifiques de l'intoxication digitale comme les tachycardies ventriculaires bidirectionnelles. La digoxine peut causer des fibrillations ventriculaires dans des situations extrêmes. Dans le Wolf-Parkinson-White, compliqué d'une FA rapide, l'utilisation de digitale est contre-indiquée (réduction de la période réfractaire et accélération de la réponse ventriculaire). Une hospitalisation aux soins intensifs dans les cas d'intoxication sera souvent nécessaire. À des doses importantes, la digitale réduit

Tableau 6. Interactions de la digitale avec certains inhibiteurs de la glycoprotéine P

Inhibiteurs des glycoprotéines P	Majoration plasmatique de la digoxine (%)
amiodarone	70-100
clarithromycine	100-150
cyclosporine	10-80
itraconazole	35-80
propafénone	35-60
quinidine	100-200
vérapamil	40-80

la contractilité du muscle cardiaque et peut être la cause d'insuffisance cardiaque et d'états de choc. Certaines situations contre-indiquant la prise de digoxine sont reprises dans le tableau 8. Dans le cadre d'une cardiopathie hypertrophique obstructive par exemple, la digoxine conduit à une augmentation du gradient intra-ventriculaire (Tableau 7).

Tableau 7 - Contre-indications des digitaliques

Wolf-Parkinson-White (préexcitation antérograde)
Troubles significatifs de la conduction AV
Rétrécissement aortique sévère
Cardiomyopathie hypertrophique avec gradient élevé (risque de majoration du gradient)
Hypokaliémie non corrigée
Troubles du rythme ventriculaires sur cardiopathie • ESV • TV

EN CONCLUSION

Les propriétés inotropes et vagotoniques de la digoxine sont exploitées depuis des décennies pour traiter l'insuffisance cardiaque compliquée ou non de fibrillation auriculaire. Des données récentes suggérant un surcroît de mortalité des sujets traités par cette substance doivent attirer l'attention du praticien sur les risques d'intoxication. D'autres traitements de l'IC (bêta-bloquants) sont efficaces sur la FA et réduisent la mortalité. La sensibilité à la digoxine est exacerbée en présence d'une hypokaliémie et le taux sérique est plus élevé en cas d'insuffisance rénale. Les taux plasmatiques qui garantissent un rapport efficacité/sécurité optimal sont situés entre 0,5 et 0,9ng/ml.

RÉFÉRENCES

1. <http://www.lesoir.be/128324/article/actualite/fil-info/2012-11-28/digoxine-est-mortelle-pour-personnes-pr%C3%A9sentant-%E2%80%99arythmie-cardiaque>.
2. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, *et al.* Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J* 2012; DOI:10.1093/eurheartj/ehs348.
3. Gheorghiade M, *et al.* Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxine: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 1489-1497.
4. Freeman J *et al.* Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation : the Atrial-CVRN study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: E262.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847.
6. Bouillaud JB. *Traité clinique des maladies du cœur*. Brussels: H. Dumont, 1836:325-6.
7. Frits L *et al.* An 'account' of digitalis and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5 : 60A-68A.
8. The digitalis investigation group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
9. Yancy CW *et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 ; 128 : e240-e319.
10. Rea TD *et al.* Digoxin therapy and the risk of primary cardiac arrest in patients with congestive heart failure : effect of mild-moderate renal impairment. *J Clin Epidemiol* 2003 ; 56 : 646-50.
11. Haynes BE *et al.* Oleander tea herbal draught of death. *Ann Emerg Med* 1985 ; 14(4) :350-3.
12. De Silva HA *et al.* Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning. *Lancet* 2003; 361: 1935-8.
13. Tuncok Y *et al.* Urtica maritima toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995 ; 33(1) : 83-6.

SUMMARY

The risks and advantages of digitalis therapy

Digoxin was discovered by William Withering as an extract of the foxglove (*digitalis lanata*), a beautiful flower...and has been used in numerous patients in order to reduce either symptoms of heart failure (HF) with low ejection fraction or the ventricular rate of atrial fibrillation. For these indications, the drug is still listed in the current American and European guidelines. Due to its narrow therapeutic range, this medicinal product should be used with great caution, particularly in the elderly. Previous trials have revealed that digoxin therapy may at times be associated with a substantial reduction in HF hospitalizations, but without any benefit in terms of overall mortality. Moreover, recent data has suggested that the substance may even increase mortality. The guidelines refer to plasma levels of ≥ 2.0 ng/mL that should definitely be considered toxic, as the drug's benefits disappear and outcomes may worsen. Of note is that some patients may develop clinical signs of severe toxicity well before they reach the 2 ng/mL level, particularly in the event of hypokalemia.

KEY WORDS

Digoxin, atrial fibrillation, heart failure, digitalis toxicity

Correspondance :
Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de pathologie cardio-vasculaire
Responsable de l'Unité de Rythmologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : christophe.scavee@uclouvain.be

LA COAGULATION SANGUINE DU PATIENT CIRRHOTIQUE REVISITÉE : MODALITÉS ET IMPLICATIONS EN 2014

G. Crochet (1), C. Hermans (2)

Compte tenu des manifestations cliniques (hémorragies après rupture de varices œsophagiennes) et des anomalies biologiques (allongement des tests de coagulation, thrombopénie), les cliniciens considèrent fréquemment que la cirrhose entraîne un risque accru de complications hémorragiques, avec comme conséquences le recours fréquent aux supports transfusionnels, souvent préventivement (plasma frais, concentrés plaquettaires) et l'évitement des agents antithrombotiques. Les accidents hémorragiques des patients cirrhotiques sont toutefois rarement primitivement dus à un défaut hémostatique. En outre, les complications thrombo-emboliques veineuses dans ce contexte ne sont pas inhabituelles. Les tests biologiques de routine de la coagulation, avant tout sensibles aux déficits en facteurs, surestiment en effet le risque hémorragique de la cirrhose. Ces tests ne sont pas influencés par les multiples altérations pro-hémostatiques (élévation du facteur von Willebrand, réduction des inhibiteurs de la coagulation) que développent les patients cirrhotiques. Il est aujourd'hui établi que le patient cirrhotique manifeste un nouvel équilibre instable de sa balance hémostatique qui peut non seulement majorer le risque de complications hémorragiques mais aussi et surtout thrombotiques. Cet article résume les mécanismes et implications cliniques et thérapeutiques des troubles de la coagulation associés à la cirrhose du foie.

INTRODUCTION

Le foie joue un rôle majeur et bien établi dans le processus de coagulation sanguine. Compte tenu des anomalies biologiques de routine fréquemment documentées chez les patients cirrhotiques (thrombopénie, allongement des temps de coagulation), on a longtemps considéré que la cirrhose est associée à un risque accru de complications hémorragiques. Les implications sont multiples et non dénuées de risques, associant en pratique clinique quotidienne une surévaluation du risque hémorragique (recours

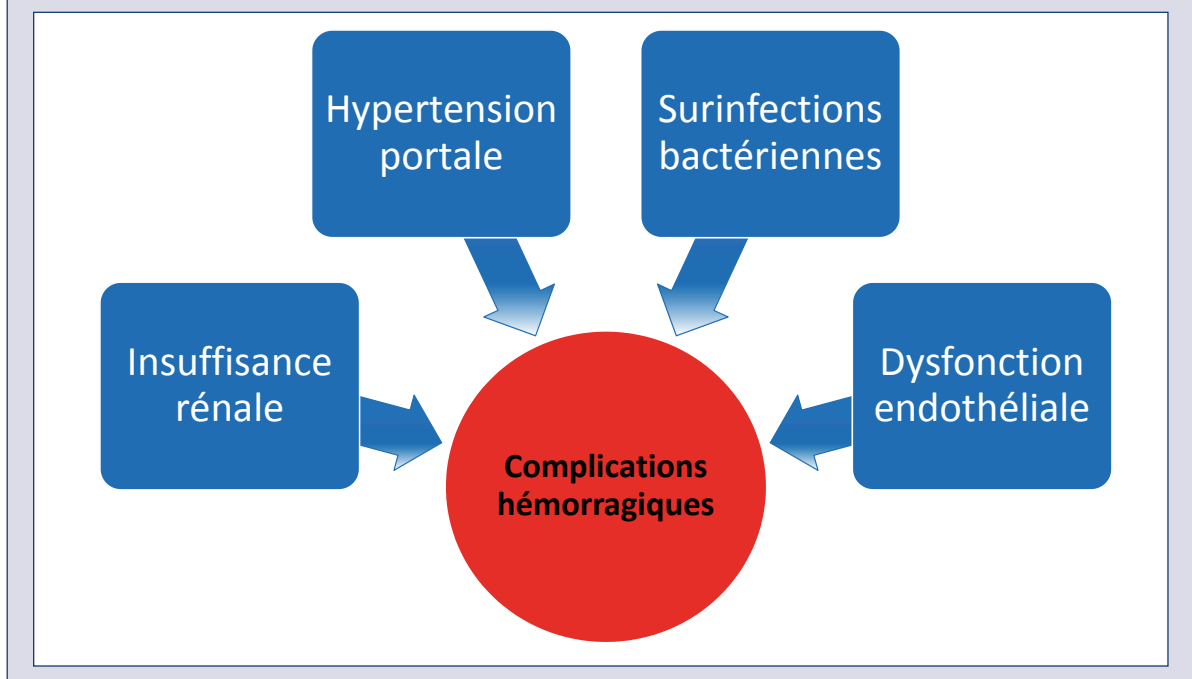
aux transfusions, évitement des anticoagulants) et une sous-estimation du risque thrombotique (absence de prévention anti-thrombotique). À la lumière des données cliniques et biologiques récentes, il est désormais établi que le patient cirrhotique développe un équilibre nouveau mais instable entre les divers acteurs du processus de coagulation, qu'il s'agisse de l'hémostase primaire, de la coagulation et de la fibrinolyse. Ceci se traduit par l'absence de réelle diathèse hémorragique que ce soit dans la vie quotidienne ou lors de gestes invasifs mais par un risque de complication thrombotique non négligeable.

Cet article propose de synthétiser les données les plus récentes dans ce domaine en mettant en lumière les limitations majeures de l'interprétation des tests de coagulation et en insistant sur les implications pratiques d'une bonne gestion des risques hémorragiques et thrombotiques du patient cirrhotique.

CIRRHOSE ET MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES

Les complications hémorragiques ne sont pas rares chez les patients cirrhotiques. Les hémorragies compliquant la rupture de varices œsophagiennes surviennent en effet chez environ 25% des patients ayant développé une cirrhose avancée, avec une mortalité avoisinant les 15-20% (1). Le degré de sévérité de la maladie hépatique serait un facteur de risque de saignement au départ de ces varices (2). La cirrhose avancée est également un facteur de risque indépendant de complications hémorragiques lors de gestes invasifs tels que la biopsie hépatique (3). Même s'il n'est pas exclu que les anomalies hémostatiques jouent un rôle prédisposant (4), les complications hémorragiques que présentent les cirrhotiques sont généralement favorisées sinon induites par d'autres causes telles que l'hypertension portale, les surinfections bactériennes, la dysfonction endothéliale et l'insuffisance rénale (5) plutôt que par des troubles de l'hémostase (Figure 1).

Figure 1 - Etiologies des événements hémorragiques chez le patient cirrhotique décompensé



CIRRHOSE ET MANIFESTATIONS THROMBOTIQUES

Souvent sous-estimées, les thromboses de la veine porte (TVP) ne sont pas rares parmi les patients cirrhotiques puisqu'elles affectent entre 10% et 25% des patients (6). Leur incidence semble augmenter avec la gravité de la cirrhose, passant de 1% chez le patient cirrhotique compensé à 25% chez le patient en attente d'une greffe hépatique (7). La stase sanguine dans le réseau porte due à l'hypertension portale pourrait expliquer ce grand nombre de thromboses (8). Une étude danoise montre que, outre les thromboses veineuses viscérales, les patients cirrhotiques présentent un risque significativement accru de maladie thromboembolique veineuse périphérique (thromboses veineuses profondes et/ou embolies pulmonaire) (9). Cette étude suggère que la stase sanguine n'est pas seule impliquée et que les anomalies hémostatiques pourraient être en cause. Les anomalies thrombophilliques comme la présence de la mutation Leiden du facteur V seraient d'ailleurs plus fréquentes chez les patients cirrhotiques développant une thrombose de la veine porte par rapport aux cirrhotiques sans thrombophilie (10).

CIRRHOSE ET TROUBLES DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

L'hémostase primaire repose sur l'adhésion plaquettaire aux vaisseaux sanguins et leur agrégation. On estime que 76% des patients cirrhotiques présentent une thrombocytopénie ($<140 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquettes)

dont 13% une thrombocytopénie modérée ($50-75 \times 10^3/\mu\text{L}$) et 1% une thrombocytopénie sévère ($<50 \times 10^3/\mu\text{L}$). Les mécanismes de cette thrombocytopénie ne sont que partiellement connus. L'hypertension portale responsable d'un hypersplénisme et d'une séquestration plaquettaire serait un intervenant majeur. S'y ajoutent une diminution de la production plaquettaire expliquée par un déficit de synthèse de la thrombopoïétine par le foie malade ainsi que par une inhibition de la synthèse plaquettaire par la moelle osseuse via des mécanismes propres à l'étiologie de la cirrhose (11). Enfin, la survie plaquettaire est également réduite suite à leur consommation par un processus de coagulation intravasculaire disséminée de bas grade qui toucherait jusque 30% des cirrhotiques (12).

L'impact de cette réduction de la numération plaquettaire doit toutefois être relativisé. Mis à part la thrombopénie sévère, la thrombocytopénie n'est pas associée à une augmentation du risque de complications hémorragiques à partir des varices œsophagiennes ou d'autres localisations (11). Dans des conditions normales, les plaquettes ont un double rôle. Elles interviennent dans l'hémostase primaire et contribuent à la génération de thrombine par la cascade de la coagulation (5). Chez un patient cirrhotique, la baisse du nombre de plaquettes est compensée par une augmentation des concentrations du facteur VIII (FVIII) et du facteur de von Willebrand (FvW), qui joue un rôle majeur dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire de même que dans la protection du FVIII circulant. L'augmentation du FvW chez le cirrhotique serait due à la diminution de la

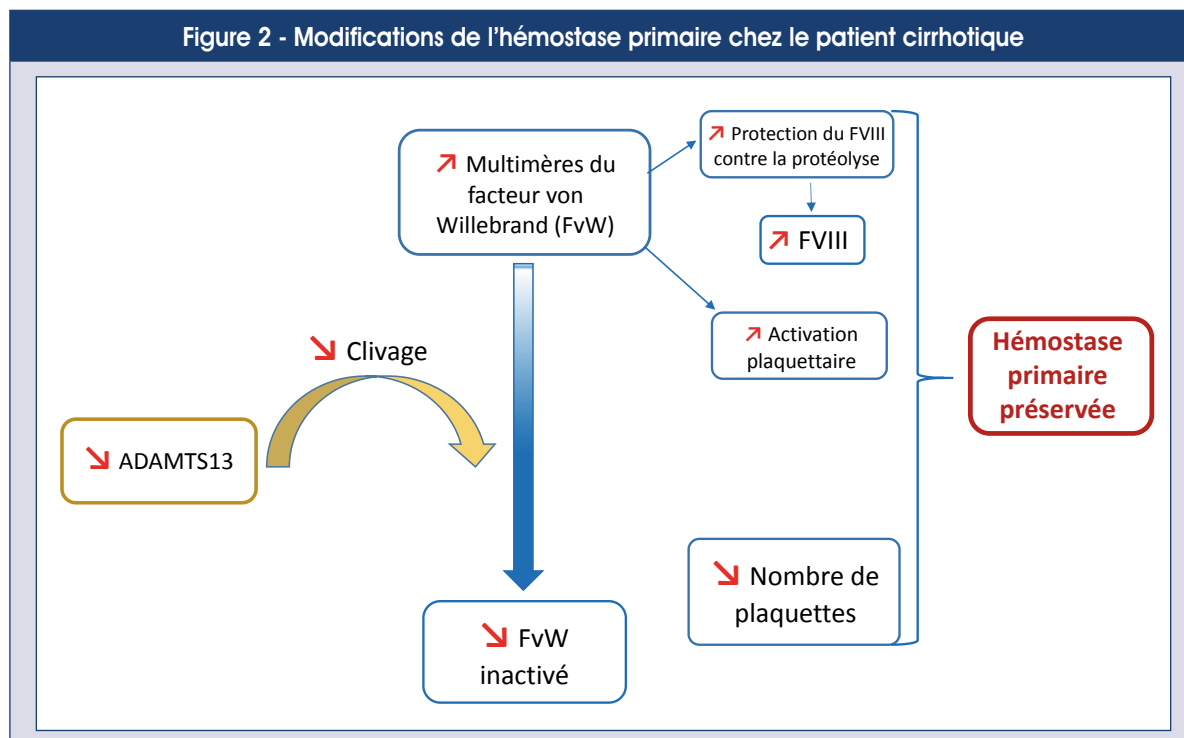
synthèse par le foie malade de la protéine ADAMTS 13 dont le rôle est de cliver les multimères de haut poids moléculaire du FvW qui participent activement à l'agrégation plaquettaire. Plus la maladie hépatique est avancée plus le niveau d'ADAMTS 13 dans le sang diminue et plus la concentration du FvW et secondairement de FVIII augmentent (12). La majoration de la concentration du FVIII serait en effet associée à celle du FvW qui jouerait un rôle protecteur contre la protéolyse du FVIII (13). L'augmentation des concentrations de ces deux facteurs contribuerait à maintenir une fonction plaquettaire normale malgré la réduction du nombre de plaquettes (5) (Figure 2).

CIRRHOSE ET CASCADE DE LA COAGULATION

L'hémostase secondaire consiste en la formation d'un caillot via la cascade de coagulation qui aboutit à la génération de thrombine assurant la conversion du fibrinogène en fibrine. Le foie est l'organe central pour la synthèse des différents facteurs de cette cascade. En effet, les hépatocytes interviennent dans la production du fibrinogène et des facteurs de la cascade de coagulation (à l'exception du FVIII et du FvW). Ainsi, dans la cirrhose, la concentration sanguine des différents facteurs pro-coagulants produits par les hépatocytes (à l'exception du FVIII et le FvW) diminue. Le dosage du FV, dont la synthèse n'est pas dépendante de la vitamine K, est d'ailleurs utilisé

pour évaluer le degré d'insuffisance hépatique. La concentration du FVIII augmente parallèlement à la progression de la cirrhose. Plusieurs raisons expliquent cette augmentation: majoration de la synthèse sous l'impact de l'IL-6 et probablement du TNF- α , réduction de son catabolisme hépatique suite à la synthèse réduite de la protéine liée au récepteur LDL, impliquée dans la clairance du FVIII, meilleure protection du FVIII par le facteur von willebrand dont la concentration est majorée.

Le foie synthétise aussi la protéine C, la protéine S et l'antithrombine III, les principaux inhibiteurs endogènes de la coagulation. Dans la cirrhose, la synthèse hépatique ainsi que les concentrations sanguines de ces trois inhibiteurs sont abaissées (12, 14, 15). Non seulement la concentration de la protéine C est réduite mais son activation en protéine C activée par la thrombomoduline est également altérée. Cette résistance à l'activation de la protéine C par la thrombomoduline augmenterait avec le degré de la cirrhose (14) (Figure 3). En quelque sorte, le patient cirrhotique développe une résistance à la protéine C activée comparable à celle, déterminée génétiquement, présente chez les patients porteurs de la mutation Leiden du Facteur V. Chez ces derniers, la mutation Leiden du FV le rend moins sensible à son inactivation par la protéine C activée. Chez les patients cirrhotiques, la réduction de la synthèse de la protéine C, la réduction de son activation suite à la réduction de la thrombomoduline et l'élévation du

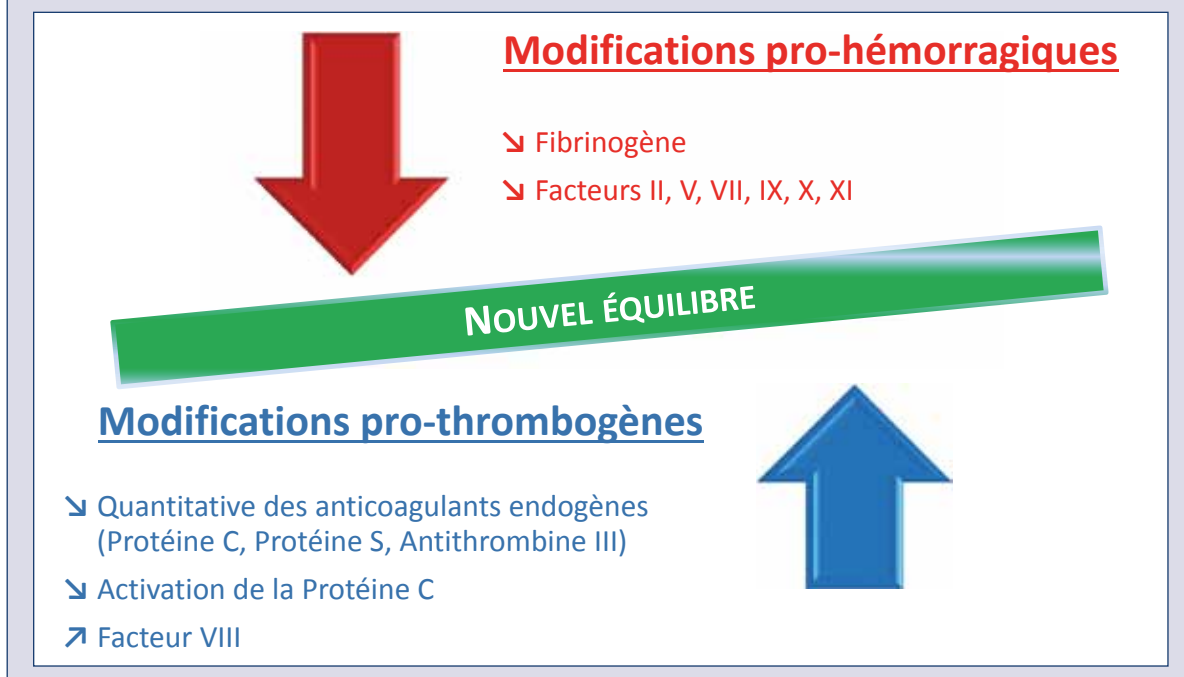


Les flèches rouges représentent la situation des différents acteurs dans la cirrhose (augmentés ou diminués)

FvW : Facteur de von Willebrand

FVIII : Facteur VIII

Figure 3 - Modification de l'hémostase secondaire chez le patient cirrhotique



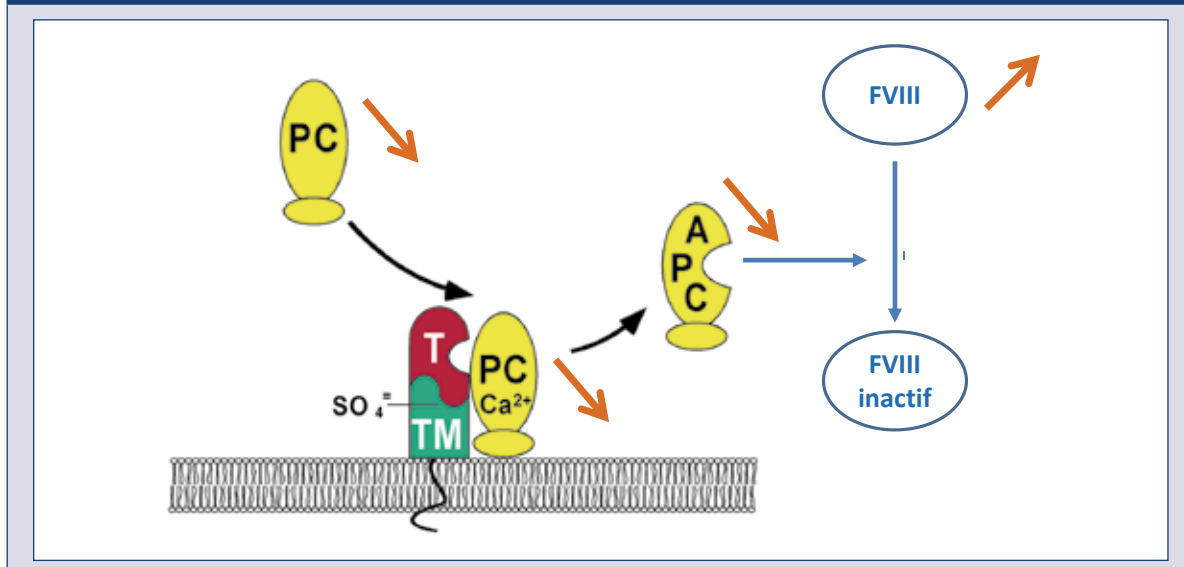
Les flèches représentent la situation des facteurs de la coagulation dans la cirrhose (diminués ou augmentés)

FVIII expliquent le développement d'un état de résistance acquis à la protéine C contribuant au risque thrombotique (Figure 4).

Comme mentionné ci-dessus, les plaquettes jouent un rôle majeur dans la génération de thrombine puisque c'est à leur surface phospholipidique que l'activation séquentielle des divers facteurs se fait. Étant donné que bien souvent la cirrhose est associée à une thrombocytopénie, il est logique de

penser qu'elle est donc aussi associée à une diminution de la génération de thrombine. En réalité, il a été démontré que la génération de thrombine chez le patient cirrhotique est à la limite inférieure de la normale à partir de 56×10^3 plaquettes / μL et qu'elle est égale à la médiane d'une population normale lorsque les plaquettes sont au-delà de 100×10^3 plaquettes / μL (16).

Figure 4 - impact de la réduction de la protéine C sur la génération de thrombine dans la cirrhose



PC : protéine C, APC : protéine C activée, T : thrombine, TM : thrombomoduline,

Le patient avec une cirrhose avancée, contrairement aux convictions souvent inspirées par les perturbations des tests de routine (allongement du TCA, réduction du fibrinogène), présente un état hypercoagulable comparable à celui retrouvé chez patients porteurs de la mutation Leiden du Facteur V (17). Les tests classiques évaluant la coagulation sanguine présentent des limites majeures d'interprétation chez le patient cirrhotique. En effet, si l'allongement des tests classiques reflète bien la réduction de divers facteurs, il n'est pas influencé par la réduction des concentrations des divers inhibiteurs (antithrombine III, protéines C et S) ni par l'élévation du FVIII et du FvW de même que par la résistance acquise à la protéine C que développent les patients cirrhotiques.

CIRRHOSE ET PERTURBATIONS DE LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse consiste en la dégradation sous l'action de la plasmine du caillot formé. L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) voit sa concentration augmenter chez le patient cirrhotique suite à une diminution de sa clairance hépatique et à une augmentation de sa libération par l'endothélium. De nombreuses protéines ayant un effet anti-fibrinolytique (l'alpha 2-antiplasmine, l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI) et le facteur XIII)

voient, quant à elles, leurs concentrations sanguines s'abaisser.

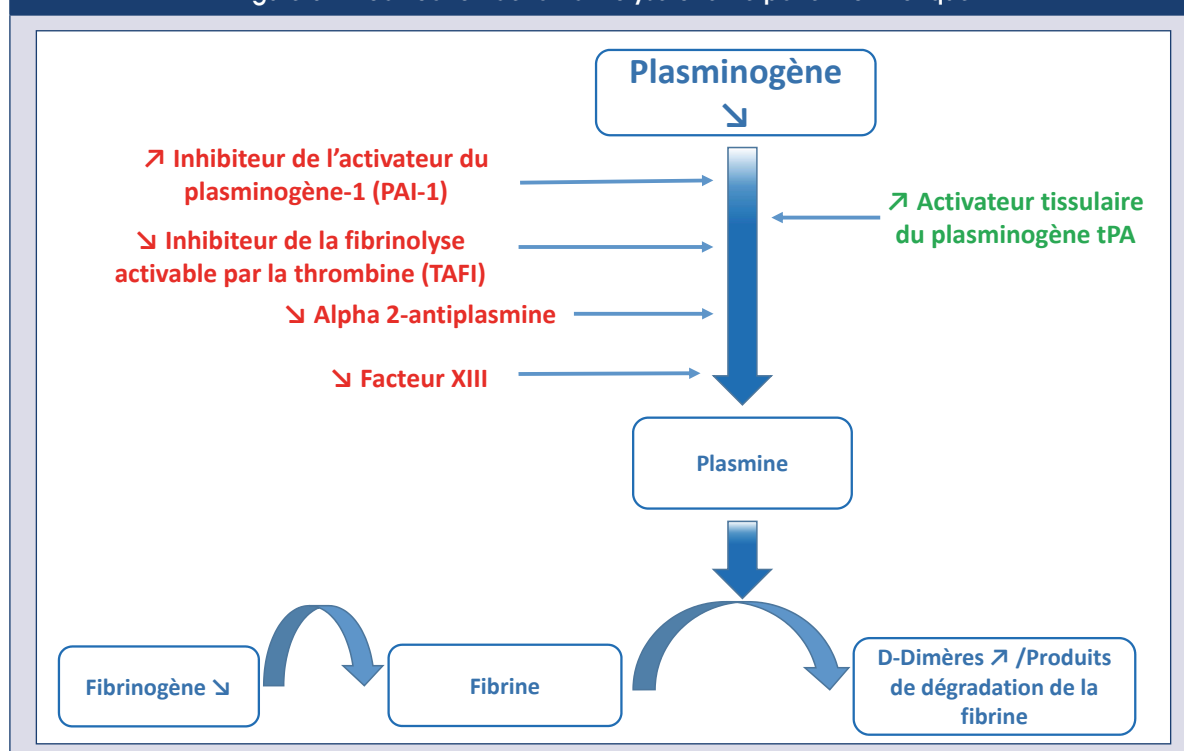
À l'instar du tPA, le principal inhibiteur du tPA, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) est augmenté dans la cirrhose, même si on estime que l'activité enzymatique du tPA serait relativement majorée par rapport à celle du PAI-1. Le plasminogène, quant à lui, synthétisé par le foie et sa concentration est souvent abaissée chez le cirrhotique (18) (Figure 5).

Même si une étude montre qu'une hyperfibrinolyse *in vitro* peut affecter jusqu'à 60% des patients cirrhotiques (19), il n'existe actuellement aucun test évaluant la fibrinolyse qui permettrait de stratifier le risque hémorragique des patients cirrhotiques (12). Ainsi, la fibrinolyse serait dans un équilibre fragile, facilement déstabilisable notamment par les endotoxines lors d'infections (20).

QUE MONTRENT LES TESTS DE ROUTINE CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE ?

Le bilan biologique de base explorant la coagulation du patient cirrhotique laisse suspecter une tendance hémorragique. En effet, le temps de prothrombine (TP) a tendance à s'allonger. L'*International Normalized Ratio* (INR) a tendance à s'élever. On observe

Figure 5 - Modification de la fibrinolyse chez le patient cirrhotique



Les flèches représentent la situation des facteurs de la fibrinolyse dans la cirrhose (diminués ou augmentés).

En vert : facteurs pro-fibrinolytiques.

En rouge : facteurs anti-fibrinolytiques.

souvent un allongement du temps de céphaline activé (TCA). Enfin le taux de fibrinogène et le taux de plaquettes sont fréquemment abaissés (Tableau 1).

Cependant, il existe une absence de corrélation entre les manifestations hémorragiques fréquentes (gastro-intestinales ou suite à des actes invasifs) et les perturbations des tests courants d'hémostase (5). De plus, des événements thrombotiques peuvent se produire chez les patients cirrhotiques alors que les tests plaident en faveur d'une tendance hémorragique (15). Cette discordance peut notamment être expliquée par le fait que ces tests sont avant tout sensibles à la baisse des facteurs pro-coagulants sans tenir compte de ceux participant à l'anticoagulation naturelle (Tableau 2). En outre, certains tests comme l'INR ne sont pas adaptés aux patients cirrhotiques, étant donné que leur calibrage est adapté aux patients sous anti-vitamine K (AVK) (6,21). Ainsi, les antécédents de manifestations hémorragiques, le degré d'hypertension portale, la présence de varices œsophagiennes et l'association de la cirrhose à des comorbidités auraient une meilleure valeur prédictive du risque de saignements que les valeurs des tests de coagulation biologiques réalisés en routine (22).

IMPLICATIONS CLINIQUES

Il est fréquent d'avoir recours aux transfusions de plasma frais congelé lorsque les patients cirrhotiques saignent au départ de leurs varices œsophagiennes malgré les résultats d'études *in vitro* prouvant l'ineffi-

cacité du plasma frais congelé à modifier la formation de thrombine. Ces transfusions sont également fréquentes, chez les patients cirrhotiques, pour tenter de prévenir les saignements lors d'une biopsie hépatique ou d'autres procédures invasives, alors que leur efficacité n'est pas prouvée dans ces circonstances (23). Cependant, en transfusant du plasma, on augmente le volume circulant et aggrave l'hypertension portale avec toutes les conséquences qui en découlent comme l'augmentation des risques de saignement au départ des varices œsophagiennes par exemple (1). Dès lors, l'utilisation de ces dérivés plasmatiques devrait être bien pesée voire parfois proscrite.

Bien qu'il n'y ait pas de recommandations basées sur des preuves, le seuil envisagé lors de la transfusion prophylactique de plaquettes avant un acte invasif est fixé à $50 \times 10^3/\mu\text{L}$. Tripodi *et al.* ont tenté d'évaluer l'augmentation du nombre de plaquettes et la génération de thrombine après la transfusion d'une unité de plaquettes chez les patients cirrhotiques en dessous de cette limite. Même si le nombre de plaquettes augmente de manière légèrement significative, chez aucun patient la génération de thrombine n'atteint des valeurs normales après la transfusion (16). Une étude a tenté d'évaluer les effets de l'Eltrombopag (un agoniste oral de la thrombopoïétine) sur l'augmentation du nombre de plaquettes et sur la réduction du risque de saignement chez les patients cirrhotiques ayant une thrombocytopénie. Suite à une augmentation du risque d'événements throm-

Tableau 1 - Anomalies des tests biologiques de routine chez le patient cirrhotique

HÉMOSTASE PRIMAIRE	• Nombre de plaquettes ↘
HÉMOSTASE SECONDAIRE	• TCA ↗ • INR ↗ • Temps de thrombine ↗ • Taux de Fibrinogène ↘
FIBRINOLYSE	• D-Dimères ↗

Les flèches représentent la situation des différents tests biologiques de base dans la cirrhose (augmentés ou diminués).

Tableau 2 - Synthèse des anomalies biologiques observées chez le patient cirrhotique

	Hémostase primaire	Hémostase secondaire	Fibrinolyse
Anomalies pro-hémostatiques	↑ Facteurs VW / VIII ↓ ADAMTS 13	↓ Antithrombine III ↓ Protéine C	↑ PAI-1 ↓ Plasminogène
Anomalies pro-hémorragiques	↓ Plaquettes	↓ FII, V, VII, IX, X, XI ↓ Fibrinogène	↑ t-PA ↓ TAFI ↓ Alpha2-AP

Les flèches représentent la situation des facteurs de la coagulation dans la cirrhose (diminués ou augmentés).

botiques, l'étude a dû être interrompue précocement (24).

Comme expliqué ci-dessus, les surinfections bactériennes joueraient un rôle important dans la survenue de complications hémorragiques (20). Une méta-analyse portant sur l'efficacité de la prophylaxie antibiotique parmi les patients cirrhotiques avec des saignements gastro-intestinaux montre clairement l'efficacité d'une prophylaxie antibiotique sur le taux de survie à court terme (25).

Les thromboses de la veine porte (TVP) chez le cirrhotique sont souvent associées à des complications telles que l'aggravation des hémorragies dues à l'hypertension portale, à l'ascite ou encore à l'encéphalopathie. De plus, le développement d'une thrombose de la veine porte peut diminuer les chances de succès d'une transplantation hépatique (7,15). Dès lors, la question du traitement de ces TVP se pose. Il apparaît que l'utilisation d'anticoagulants est efficace et sans danger. Cependant, davantage d'études sont encore requises pour définir l'agent anticoagulant de choix, la posologie optimale et la prise en charge adéquate des varices œsophagiennes en présence d'une thrombose de la veine porte (6).

En ce qui concerne la thromboprophylaxie antithrombotique, son indication devrait être évaluée chez tout patient cirrhotique immobilisé ou bénéficiant d'une chirurgie lourde. Toutefois, il existe un manque d'études évaluant l'efficacité et l'innocuité de cette prophylaxie (15). À noter que certains auteurs émettent des réticences vis-à-vis des limites des anticoagulants chez les patients cirrhotiques. En effet, les AVK pourraient aussi avoir une action sur la concentration de la protéine C dont la synthèse fonctionnelle

dépend de la vitamine K (5) et peut être réduite en cas de cirrhose. De plus, comme discuté ci-dessus, l'INR chez le cirrhotique est souvent anormal et sa mesure n'est pas adaptée aux patients cirrhotiques. Dès lors, l'utilisation de celui-ci pour monitorer le traitement sous AVK n'est pas appropriée pour les patients cirrhotiques (26). Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) quant à elles, au vu de leur mécanisme d'action via une potentialisation de l'antithrombine III, diminuée chez les patients cirrhotiques, pourraient avoir une action moins efficace que chez les personnes sans cirrhose. Ce manque d'efficacité n'est toutefois pas prouvé (12,26). De plus, le monitoring d'efficacité du traitement des HBPM par la mesure de l'activité anti-Xa, n'est peut-être pas adapté aux patients cirrhotiques (27). Il pourrait être intéressant d'envisager le recours nouveaux anticoagulants oraux (28). Toutefois, ces agents thérapeutiques sont actuellement contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique et les posologies (idéalement réduites) qui pourraient être envisagées dans ce contexte ne sont actuellement pas définies (Tableau 3).

QUELLES ALTERNATIVES AUX TESTS BIOLOGIQUES CLASSIQUES ?

Étant donné que les tests biologiques classiques ne sont pas réellement adaptés à l'évaluation de la balance hémostatique chez le patient cirrhotique (22), de nouvelles approches d'évaluation sont en cours de validation (17). Il s'agit notamment de tests évaluant la coagulation sanguine sur sang total (thromboélastographie) ou évaluant la génération de thrombine. Il est outre probable que le dosage de la protéine C, de l'antithrombine et du FVIII permettent d'évaluer plus objectivement le réel impact de la cirrhose sur les divers acteurs de la coagulation.

Tableau 3 - Difficultés d'utilisation des agents anti-thrombotiques chez les patients cirrhotiques

AVK	HBPM	NOACs (Anti-Xa ou anti-IIa)
INR de base généralement > 1.7 Dosage Facteur II ? Longue demi-vie	Déficit en antithrombine / co-facteur des HBPMs	Élimination rénale
Aggravation déficit en protéine C	Mesure activité anti-Xa fiable ?	Métabolisme hépatique
Absence de validation des AVK dans ce contexte	Quelle posologie ? Compte tenu de la majoration du volume de distribution (ascite), inadéquat de se baser sur le poids	Peu de données (patients avec hépatopathie exclus des études)
Atout : Disponibilité agent de réversibilité (PCC - PPSB)	Insuffisance rénale	

TROUBLES DE L'HÉMOSTASE ET PROGRESSION DE LA MALADIE HÉPATIQUE

Enfin, une autre complication du déséquilibre hémostatique du patient cirrhotique en faveur d'un état pro-coagulable serait la participation de celui-ci dans la progression de la maladie hépatique. Deux hypothèses ont été avancées, même si elles agissent probablement en synergie. La première met en avant le rôle des micro-embolies provoquant une obstruction de la veine porte et des veines intra-hépatiques. Ceci entraîne une mort cellulaire et une ischémie des tissus, ce qui aboutit à une disparition du parenchyme hépatique et à sa fibrose (5,29). La seconde hypothèse met en avant l'activation de la coagulation dans le système vasculaire. Ainsi, la thrombine exerce, en plus de son effet pro-coagulant, de nombreux effets sur les cellules via une famille de récepteurs couplés à la protéine G, les *Protease-Activated Receptors* (PARs). Il s'avère que les PARs sont exprimés par les cellules stellaires qui participent à la progression de la fibrose hépatique. Or, le degré d'expression de ces récepteurs augmente parallèlement à la sévérité de la cirrhose (30). Des études réalisées sur des modèles animaux mettent en évidence qu'un traitement anticoagulant ralentirait la progression de la fibrose hépatique (15). Néanmoins, de nouvelles études sont requises pour appuyer et confirmer ces hypothèses très attractives.

CONCLUSIONS

Contrairement à ce que montrent les tests biologiques de routine évaluant la coagulation, le patient cirrhotique n'est pas plus à risque de saignements, du moins si la cirrhose est compensée. Les hémorragies surviendraient surtout lors d'infections, de décompensations ou dans certaines situations particulières. De plus, l'hypertension portale joue un rôle majeur dans la survenue de ruptures de varices œsophagiennes fréquentes chez les patients cirrhotiques. Par conséquent, l'utilisation de dérivés plasmatiques pour corriger la valeur des tests est généralement inutile et non dénuée de risques. Le patient cirrhotique serait même plus à risque de développer des complications thrombotiques. Dès lors, la thromboprophylaxie, idéalement par HBPM, doit être envisagée dans les différentes situations à risque. Ainsi, divers arguments cliniques et biologiques soutiennent le concept qu'en réalité le patient cirrhotique n'a pas spécialement exposé à un risque accru de complications hémorragiques mais présente une modification de son équilibre hémostatique tendant vers une fragilité de celui-ci, voire une prédisposition à développer des thromboses (Tableau 4).

Tableau 4 - Cirrhose et coagulation : que retenir ?

- Les hémorragies du patient cirrhotique sont majoritairement dues à l'hypertension portale, aux infections, à l'insuffisance rénale et à la dysfonction endothéliale.
- Les tests de routine pour évaluer l'hémostase ne sont pas adaptés aux patients cirrhotiques. De nouveaux moyens d'évaluation devraient apparaître d'ici peu.
- Les anticoagulants ne sont pas contre-indiqués chez le cirrhotique mais leur utilisation est délicate. En cas d'immobilisation ou après une chirurgie lourde, l'utilisation d'un thromboprophylaxie doit être discutée au cas par cas.
- Les transfusions de plasma frais congelé en prévention d'actes invasifs ou en situations aiguës ne sont pas recommandées et non dénuées de risque.
- Seule la thrombocytopénie sévère est associée à une augmentation du risque hémorragique. Malgré le manque de preuve, une transfusion plaquettaire est recommandée quand le taux de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^3/\mu\text{L}$.
- Les troubles hémostatiques présents dans la cirrhose participeraient à l'aggravation de celle-ci.

RÉFÉRENCES

1. Mannucci PM, Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transfus* 2013; 11: 32-6.
2. Basili S, Ferro D, Leo R, Juliano L, Alessandri C, Cordova C, *et al.* Bleeding time does not predict gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 574-580.
3. Terjung B, Lemnitzer I, Dumoulin FL, Effenberger W, Brackmann HH, Sauerbruch T, *et al.* Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors. *Digestion* 2003; 67(3): 138-45.
4. Jairath V, Burroughs AK. Anticoagulation in patients with liver cirrhosis: complication or therapeutic opportunity? *Gut* 2013; 62: 479-482.
5. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 147-156.
6. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 366-374.
7. Villa E, De Maria N. Anticoagulation in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32(6):878-879.
8. Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, *et al.* Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51(4): 682-9.
9. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 96-101.
10. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012; 57: 203-212.
11. Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 2011; 55: 1415-1427.
12. Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, Hadengue A. Coagulation et cirrhose: un nouveau regard. *Rev Med Suisse* 2012; 8: 1652-1656.
13. Gianni EG. Platelet count manipulation and modification of global haemostasis tests in patients with chronic liver disease: almost there, almost there... *Liver Int* 2013; 33(3): 325-326.
14. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, De Franchis R, *et al.* An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 2105-2111.
15. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT *et al.* Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53: 362-371.
16. Tripodi A, Primignani M, Chantaragankul V, Lemma L, Jovani M, Rebulli P, *et al.* Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int* 2013; 33(3): 362-367.
17. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell'Era A, Iannuzzi F, *et al.* Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology* 2010; 52(1): 249-55.

RÉFÉRENCES

18. Hodge A, Crispin P. Coagulopathy in liver disease: The whole is greater than the sum of its parts. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(1): 1-2.
19. Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH, Talens S, Darwish Murad S, Janssen HL, *et al.* Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost* 2012; 10(10): 2116-2122.
20. Basili S, Raparelli V, Violi F. The coagulopathy of chronic liver disease: Is there a causal relationship with bleeding? Yes. *Eur J Intern Med* 2010; 21(2): 62-64.
21. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost* 2008; 6(2): 243-248.
22. Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. *Adv Med Sci* 2010; 55(1): 16-21.
23. Northup PG, Caldwell SH. New concepts of coagulation and bleeding in liver disease. *Intern Emerg Med* 2010; 5: 3-6.
24. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, *et al.* Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2012; 367(8): 716-724.
25. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29(6): 1655-1661.
26. Rodriguez-Castro KI, Simioni P, Burra P, Senzolo M. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32(10): 1465-1476.
27. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31(1): 75-82.
28. Huard G, Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: a systematic review. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 672986.
29. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21(5): 1238-47.
30. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primagani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9(9): 1713-23.

SUMMARY

Alterations of blood coagulation in patients with liver cirrhosis revisited: pathophysiological mechanisms and clinical implications in 2014

Due to the common clinical manifestations, such as bleeding from esophageal varices and laboratory abnormalities like prolonged coagulation tests or thrombocytopenia, clinicians tend to believe that cirrhosis is associated with an increased risk of bleeding complications. This assumption often results in the – though often preemptive – administration of fresh frozen plasma or platelet concentrates, along with the avoidance of antithrombotic agents.

In most cases, hemorrhagic complications in cirrhotic patients are not primarily due to hemostatic defects, whereas thromboembolic complications are far from unusual. The routine laboratory coagulation tests, which are primarily sensitive to clotting factor deficiencies, do in fact overestimate the bleeding risk in cirrhotic patients. These tests are not at all influenced by the multiple prohemostatic alterations, such as von Willebrand factor rise or reduction of coagulation inhibitors, which may occur in the context of cirrhosis. Several lines of evidence support the concept that cirrhotic patients likely develop a new yet unstable hemostatic equilibrium that, in addition to increasing the risk of bleeding episodes, also increases that of thrombotic complications. This article sought to summarize the mechanisms of cirrhosis-associated bleeding disorders, while highlighting their clinical and therapeutic implications.

KEY WORDS

Cirrhosis, haemostasis, thrombosis

AFFILIATIONS

- (1) Etudiant en Médecine – Université catholique de Louvain, Secteur des Sciences de la Santé, Faculté de Médecine et médecine dentaire, 1200 Bruxelles - Belgique
- (2) Chef du Service d'Hématologie – Cliniques universitaires Saint-Luc 1200 Bruxelles - Belgique

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les deux auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt lié à cet article à déclarer

Correspondance :

Pr. CEDRIC HERMANS
MD, PhD, FRCP(Lon, Edin)

Full Professor - Head Division of Haematology
Haemostasis and Thrombosis Unit
Haemophilia Clinic
St-Luc University Hospital
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Brussels
Belgium
E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be

SARCOÏDOSE OSSEUSE : À PROPOS D'UN CAS PRÉSENTANT UNE ATTEINTE OSSEUSE EXTENSIVE, OBJECTIVÉE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE ET RÉGRESSIVE SOUS TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

M. Doyen, J. Malghem (1), C. Galant (2), F. Lecouvet (1), F. Houssiau (3)

Nous rapportons le cas d'une patiente connue pour une sarcoïdose pulmonaire et oculaire qui développe, après suspension de la corticothérapie, une atteinte squelettique axiale et appendiculaire symptomatique et particulièrement extensive avec des lésions hépatospléniques. Le diagnostic fut confirmé par des biopsies hépatique et osseuse. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) était l'examen le plus sensible pour évaluer l'atteinte squelettique alors que la tomographie par émission de positrons (TEP) restait négative. L'originalité du cas réside dans la richesse de l'iconographie et dans la démonstration de la réversibilité des lésions osseuses.

INTRODUCTION

La sarcoïdose est un processus systémique, de cause inconnue, caractérisé par une altération de l'immunité cellulaire et la formation de granulomes non-caséux. Plusieurs gènes de susceptibilité, intervenant dans la régulation du système immunitaire, ont été mis en évidence, ainsi que l'implication de polymorphisme dans des gènes codant pour différents médiateurs de l'inflammation (1). Il est probable que des individus prédisposés génétiquement développent une réaction immunitaire cellulaire de type Th1 envers divers antigènes difficilement dégradables, conduisant à la formation de granulomes dans les tissus de l'hôte (2, 3). L'atteinte osseuse est rare et le plus souvent asymptomatique. Elle touche préférentiellement les petits os des mains et des pieds sous forme de lésions lytiques (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Les mécanismes de l'atteinte osseuse dans la sarcoïdose restent incertains. Les granulomes pourraient activer localement les ostéoclastes, ou sécréter un facteur activant la résorption osseuse, à l'instar des lymphocytes activés dans le myélome multiple. L'activité hydroxylase des macrophages granulomateux favoriserait également la résorption osseuse, via une production accrue de vitamine $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (4, 5). Nous décrivons ici le cas inhabituel d'une sarcoïdose osseuse avec une atteinte extensive, axiale et appendiculaire.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION CLINIQUE

Une patiente de 61 ans a été référée dans notre service de rhumatologie en avril 2012 pour mise au point de douleurs lombaires dans un contexte d'altération de l'état général.

En 2005, un bilan pour hémoptysies révélait une sarcoïdose pulmonaire de stade II sur base d'un scanner thoracique, confirmée par des biopsies bronchiques étagées et un lavage broncho-alvéolaire. Une corticothérapie régressive fut initiée pour être interrompue en 2010, puis reprise suite à l'apparition d'une uvéite postérieure et définitivement suspendue en octobre 2011. La même année, apparaissaient une splénomégalie et une perturbation des enzymes hépatiques. Pour le reste, la patiente souffrait de lombalgies chroniques, sciatgies et gonalgies mécaniques. Elle consommait quotidiennement des antidouleurs de classes I et II ainsi qu'un inhibiteur de la pompe à proton.

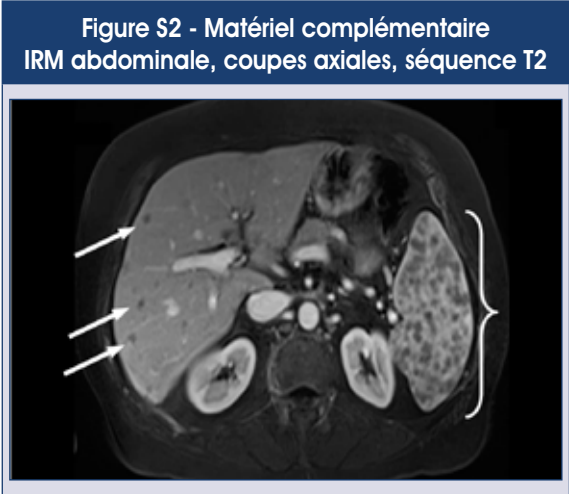
À l'arrivée dans notre service, elle accusait une perte pondérale de 15 kilogrammes en 6 mois, accompagnée d'asthénie et d'anorexie, l'ensemble évoluant dans un contexte afebrile. Elle rapportait des douleurs ostéo-articulaires insomniantes de rythme inflammatoire touchant essentiellement la jonction dorsolombaire du rachis mais également les épaules, les poignets et les hanches. Des céphalées, un syndrome sec orculo-buccal et une diminution de l'acuité visuelle complétaient le tableau. L'examen clinique révélait une hépatosplénomégalie et des sibilances à la base pulmonaire droite. La palpation des épineuses lombaires et de la crête iliaque droite était algique.

La C-reactive protein (CRP) n'était pas induite. La fonction rénale restait conservée. Les fractions C3 et C4 du complément n'étaient pas consommées. L'ionogramme demeurait dans les limites de la normale. Il n'y avait pas de cytolysé hépatique mais une cholestase franche avec des gammaglutamyl transférases (γ -GT) élevées à 275 UI/L (VN < 50), des phosphatases alcalines à 144 UI/L (VN : 30-120) et un taux de bilirubine totale normal. Les lactatodeshy-

drogénases (LDH) n'étaient pas augmentées. Le bilan glucidique révélait un pré-diabète. L'électrophorèse des protéines démontrait une légère hypergam-maglobulinémie polyclonale à 1,65 g/dL (VN : 0,70-1,50). Le complet sanguin ne montrait pas d'anomalie particulière. Sur le plan endocrinien, la forme monohydroxylée de la vitamine D était abaissée à 15 ng/mL (VN : 30-100) tandis que la forme dihydroxylée était élevée à 51,3 pg/mL (VN : 18-45). La parathormone était à la limite inférieure des valeurs normales avec un taux à 18 pg/mL (VN : 16-81) et la calcémie normale. La calciurie était néanmoins augmentée avec un rapport calcium/créatinine urinaire élevé à 0,26 (VN $\leq$ 0,15). L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) était discrètement majorée à 27,6 UI/L (VN : 8-26).

Les radiographies osseuses illustraient uniquement des remaniements dégénératifs. La radiographie des poumons ne montrait pas d'anomalie alors que le CT scanner thoracique révélait des adénomégalies calcifiées bronchiques, hilaires et médiastinales accompagnées d'infiltrats et de nodules pulmonaires (Figure complémentaire S1). L'IRM abdominale montrait la présence de multiples nodules hypovascularisés

hépatiques et spléniques (Figure complémentaire S2). L'IRM centrée sur la moelle osseuse dévoilait de nombreux foyers de remplacement médullaire, de taille péracentimétrique, disséminés dans l'ensemble du squelette axial, mais également dans les parties



Présence de multiples nodules hypovascularisés dans le foie et la rate.

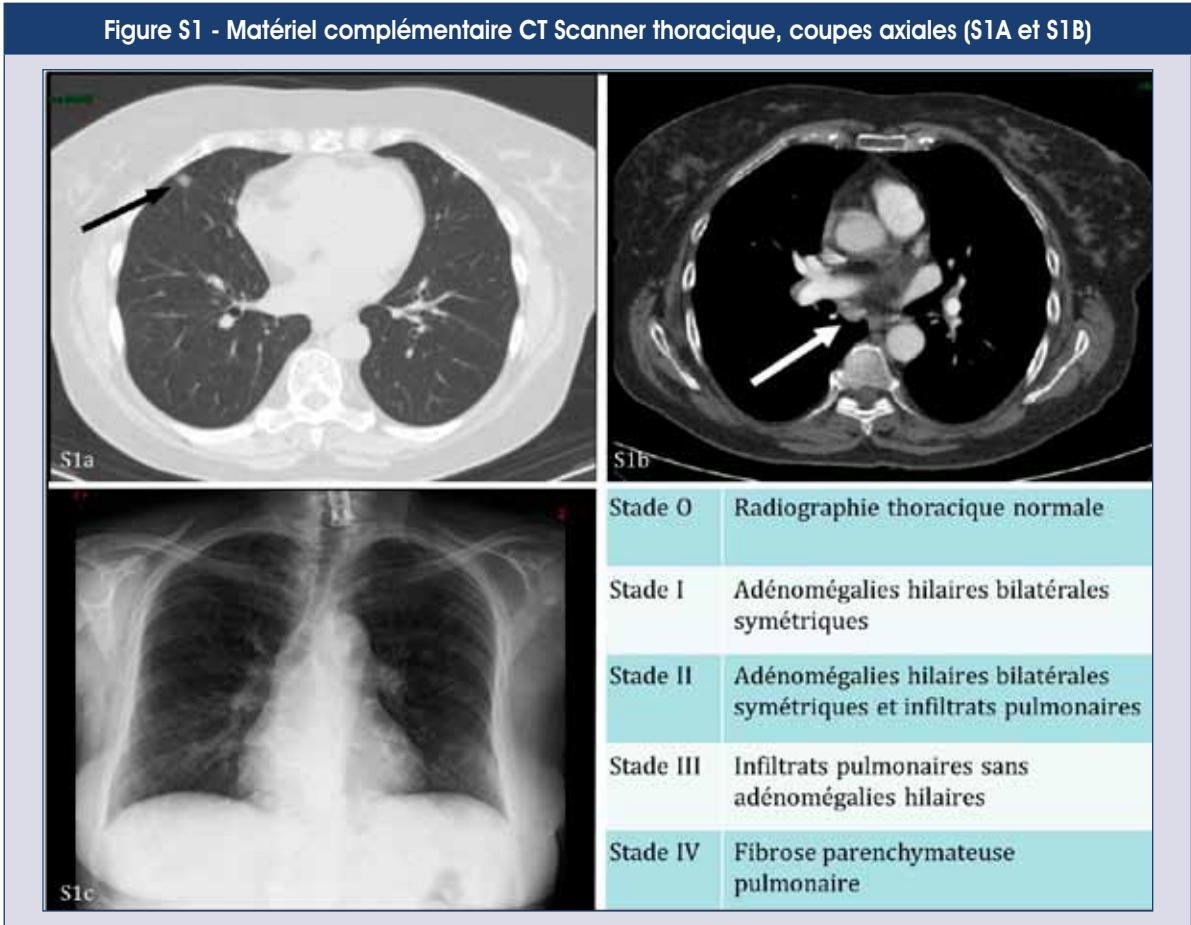
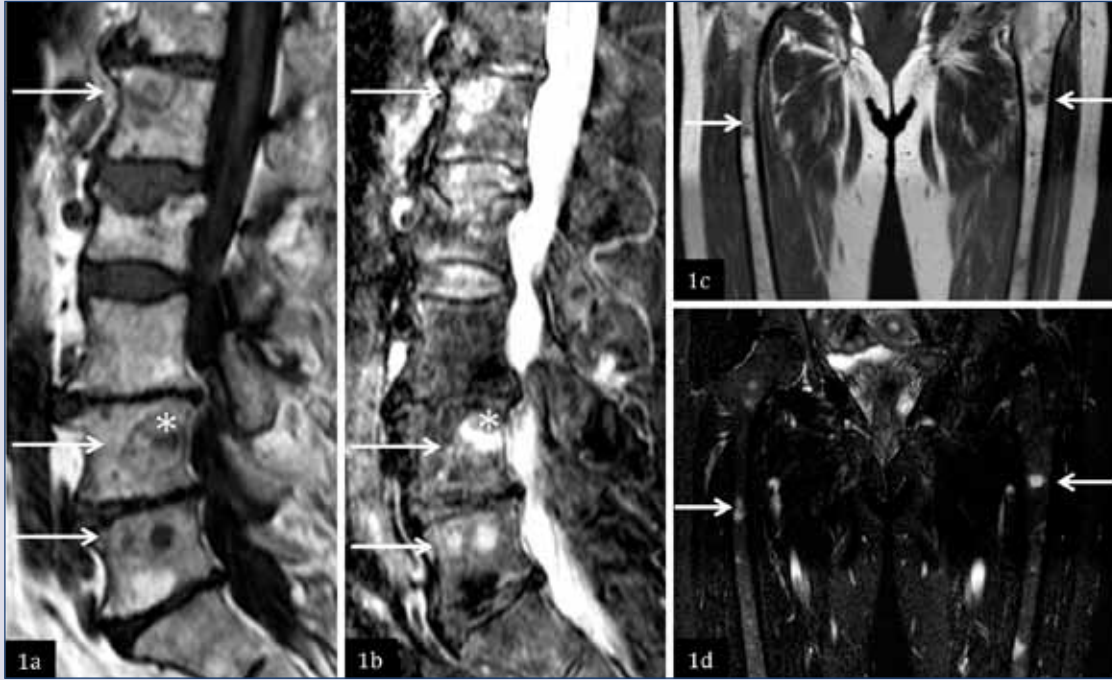


Illustration d'un nodule parenchymateux péracentimétrique pseudo-métastatique et d'une adénomégalie sous-carinaire partiellement calcifiée, cadrant avec une sarcoïdose pulmonaire de grade II. **La radiographie thoracique de face (S1C)** n'illustrait pas de signes visibles de sarcoïdose.

proximales de l'humérus droit et des fémurs (Figure 1). La plupart des foyers présentaient un hyposignal dans les séquences pondérées T1 (Figures 1a et 1c) et un signal intense dans les séquences pondérées T2 (Figure 1b), les séquences STIR (Figure 1d) et de diffusion (Figure complémentaire S3). L'aspect hété-

rogène de certains nodules, avec un signal partiellement intense en pondération T1, suggérait un contenu partiellement graisseux, comme dans des lésions ayant spontanément régressé (Figure 1a) (10). La TEP ne décelait pas de foyer hypermétabolique net, ni osseux, ni viscéral (Figure complémentaire S4).

Figure 1 - IRM du rachis en coupe sagittale (1a et 1b) et du bassin en coupe coronale (1c et 1d)



Les lésions sont relativement bien définies et de dimensions variées. Elles présentent un hyposignal dans les séquences pondérées T1 (**1a et 1c**) et un signal intense dans les séquences T2 (**1b**) et STIR (**1d**). A noter, le caractère hétérogène de certaines lésions avec la présence en périphérie d'un signal de type graisseux, laissant suspecter une involution spontanée de ces lésions (*).

Figure S3 - Matériel complémentaire IRM corps entier, séquence de diffusion



Restriction de la diffusion dans de multiples foyers de l'ensemble du squelette axial, l'humérus droit, les fémurs, le foie et la rate.

Figure S4 - Matériel complémentaire TEP corps entier



Absence de fixation hypermétabolique marquée au niveau osseux.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires démontraient des troubles de la diffusion avec la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) mesurée à 67% des valeurs prédites, sans syndrome restrictif. Un examen ophtalmologique confirmait l'existence d'une uvéite postérieure.

Deux biopsies, hépatique et osseuse (Figure 2), ont démontré la présence de remaniements fibro-inflammatoires comportant des granulomes non-nécrosants, caractérisés par l'accumulation de macrophages épithélioïdes (Figure complémentaire S5). La détection immuno-histochimique de mycobactéries était négative. La patiente a bénéficié d'assauts intraveineux de glucocorticoïdes à dose d'un gramme pendant trois jours consécutifs, suivis d'une corticothérapie journalière régressive par 30 milligrammes d'équivalents prednisolone, complétée par 15 milligrammes hebdomadaires de méthotrexate à visée d'épargne cortisonique. L'évolution a été remarquable avec une amélioration immédiate des douleurs lombaires nocturnes. Les

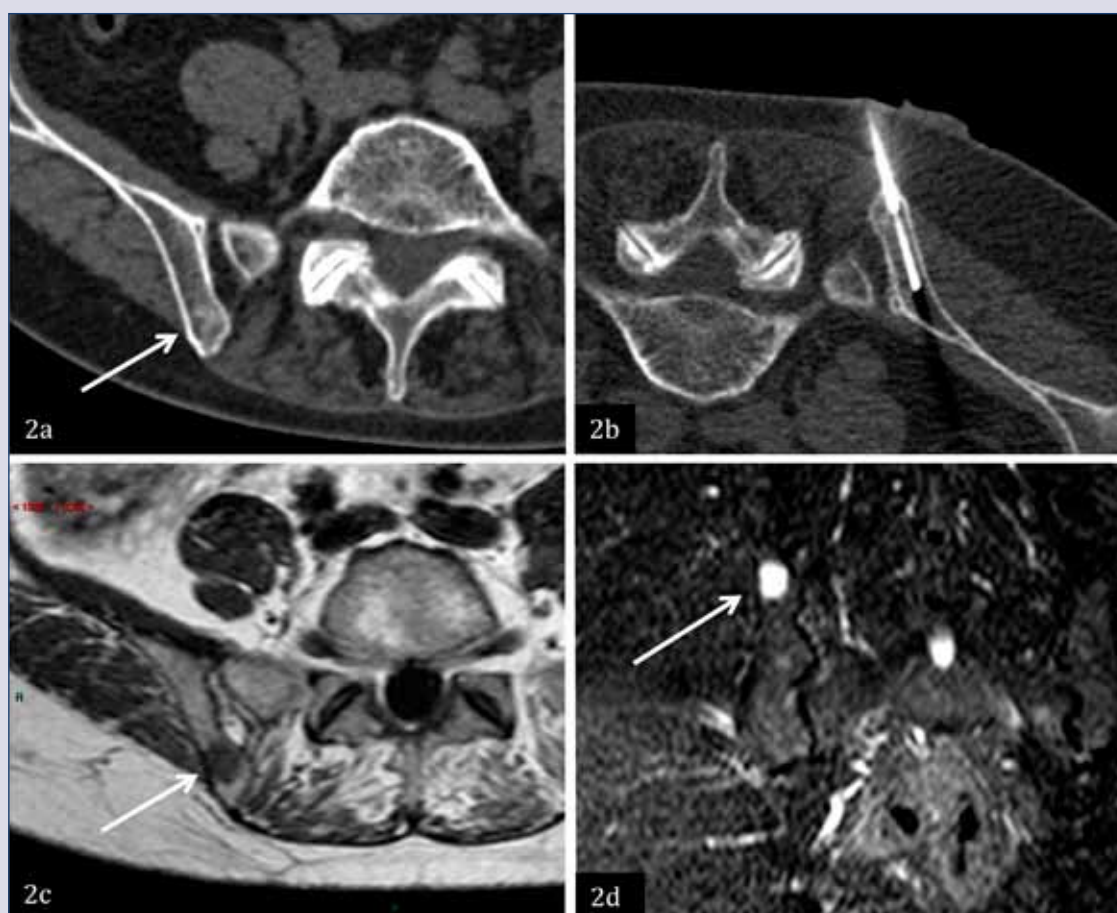
signes d'inflammation intraoculaire se sont taris. Le contrôle d'imagerie par résonance magnétique réalisé un an plus tard corroborait la clinique en démontrant la disparition des lésions osseuses initialement observées (Figure 3).

DISCUSSION

La sarcoidose reste un diagnostic d'exclusion soutenu par la corrélation d'éléments cliniques et radiologiques compatibles, avec comme argument histologique, la présence de granulomes épithélioïdes non-caséux. Une biopsie tissulaire est donc toujours recommandée, sauf dans les présentations aiguës sous forme d'un syndrome de Löfgren (9). L'âge de la patiente, ses symptômes généraux et la présentation inhabituelle de la maladie nous imposaient d'exclure une origine tumorale, infectieuse ou autoimmune.

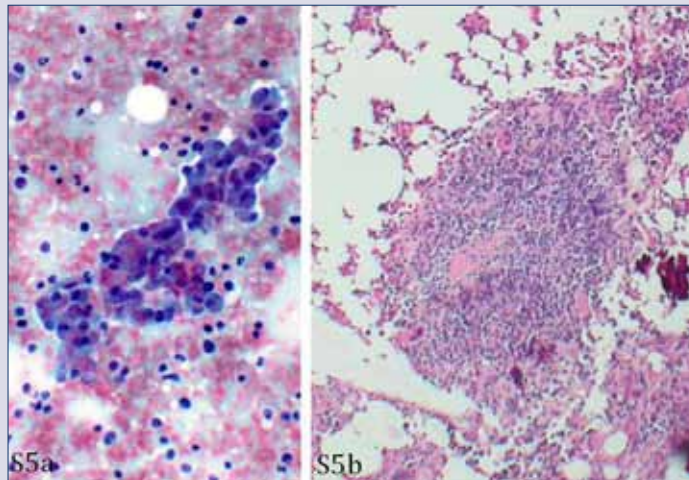
L'aspect en imagerie des lésions osseuses sarcoïdiques est non spécifique (5, 10). Le bilan iconogra-

Figure 2 - Détails d'une lésion iliaque au scanner en coupes axiales (2a et 2b) et en IRM (2c et 2d)



Le scanner montre un foyer discrètement hyperdense au niveau de la crête iliaque (**2a**). La biopsie osseuse sous contrôle scanner (**2b**) a révélé des granulomes non-caséux aux analyses histologiques. Cette lésion a été choisie pour la biopsie sur base de son aspect en IRM, cadrant bien avec une lésion active par son hyposignal en T1 (**2c**) et son signal intense sur cette séquence STIR (**2d**).

Figure S5 - Matériel complémentaire
Aspects anatomopathologiques de la biopsie osseuse,
après coloration à l'hématoxyline-éosine



Amas de cellules épithélioïdes à l'analyse cytologique (**S5a**). L'examen histologique démontre la présence de granulomes non-caséeux noyés dans un infiltrat inflammatoire (**S5b**).

Figure 3 - Contrôle par IRM du rachis et du bassin après un an de corticothérapie dégressive



La plupart des lésions intramédullaires initialement observées ont disparu dans les séquences pondérées T1 (**3a et 3c**) et T2 (**3b**). Certaines persistent sous forme de foyers présentant un discret hyposignal périphérique en T1(*).

phique tient néanmoins une place prépondérante dans le diagnostic de sarcoïdose et peut renseigner sur l'extension de la maladie, sa stadification, son pronostic et l'efficacité de la thérapie (11). Grâce à son excellente sensibilité de contraste, l'IRM est probablement l'imagerie la plus sensible pour diagnostiquer une sarcoïdose vertébrale et peut être un outil

précieux pour le suivi (6, 7). Cet examen reste cependant peu spécifique (8, 9, 10, 11) et ne permet pas toujours de distinguer une sarcoïdose osseuse d'autres pathologies comme les néoplasies, les ostéomyélites et les granulomes éosinophiles (10, 11). Les lésions observées sont classiquement bien définies, en hyposignal sur les images pondérées T1 et en

signal intense dans les images pondérées T2, en STIR et en T1 par rehaussement après injection de gadolinium (6, 7, 10). Le degré d'activité de chaque lésion peut néanmoins affecter l'intensité du signal. Ainsi, des nodules inactifs peuvent être caractérisés par un signal de type graisseux ou fibreux, indiquant une évolution favorable ou une stabilisation de la maladie (10). L'absence de lyse tumorale et la présence d'un signal graisseux constituent des arguments pour différencier des lésions osseuses sarcoidosiques de métastases osseuses (10). La TEP au FDG-18 est un examen de plus en plus utilisé pour déterminer l'extension extra-pulmonaire de la sarcoidose (6, 11) et la réponse thérapeutique (11). Dans notre observation cependant, elle était négative.

Chez notre patiente, les antécédents de sarcoidose pulmonaire, l'uvéite postérieure, la diminution de la DLCO et les valeurs élevées de la $1,25(\text{OH})_2\text{vit D}_3$, de l'ACE et de la calciurie étaient autant d'arguments qui établissaient notre présomption de sarcoidose osseuse.

Les bilans iconographique et anatomopathologique ont conforté l'hypothèse de sarcoidose. Il est utile de multiplier les biopsies lorsqu'elles sont aisément réalisables car les granulomes peuvent être très focaux et se voir dans d'autres pathologies. Les analyses anatomopathologiques sont essentielles pour affiner le diagnostic différentiel et notamment exclure une néoplasie (2).

La prise en charge d'une sarcoidose osseuse reste controversée. L'*American Thoracic Society* (ATS) et l'*European Respiratory Society* (ERS) ne fournissent pas de recommandations précises pour le traitement des lésions squelettiques (3). La première difficulté consiste à ne pas traiter des lésions asymptomatiques détectées par des moyens d'imagerie de plus en plus sensibles. La seconde est de prédire l'évolution clinique. Plusieurs cas d'amélioration spontanée ont été décrits, avec parfois une disparition des lésions osseuses, en l'absence de tout traitement (7, 12). Bien qu'une guérison naturelle semblait inespérée, notre cas illustre la capacité qu'ont certaines lésions à se stabiliser spontanément (Figure 1a) (10). Si la corticothérapie ne permet pas toujours de contrôler l'atteinte osseuse, elle reste le traitement de première ligne (6) et diminue les symptômes, comme ce fut le cas chez notre patiente (4, 5). Le méthotrexate peut être utilisé à visée d'épargne cortisonique (14) ou seul, comme l'ont rapporté Sakellariou *et al.* (6) et Mana *et al.* (13). Des traitements par anti-malariques et agents biologiques anti-TNF α ont montré leur efficacité dans certains cas réfractaires à la corticothérapie (6, 7). Certains suggèrent d'utiliser des paramètres biologiques, comme la vitesse de sédimentation ou les taux sérologiques d'ACE, complétés par une imagerie nucléaire pour le suivi thérapeutique (6). Nous avons opté pour un suivi par

IRM de la moelle osseuse, couplé à une échographie hépatique et au dosage des phosphatases alcalines.

Il est rare que de nouvelles localisations de la sarcoidose surviennent à plus de deux ans du diagnostic initial, bien qu'une apparition tardive de la maladie, au-delà de l'âge de quarante ans, expose à une évolution chronique et progressive (2). L'atteinte squelettique peut survenir tardivement dans l'évolution de la pathologie (5, 8, 15). Classiquement, elle touche les petits os des mains et des pieds de manière symétrique, s'accompagne de lésions pulmonaires (7) et cutanées, tel le lupus perniosis (5, 7, 15). Cette patiente présentait un tableau clinique bien différent, associant des lésions appendiculaires et axiales. À l'inverse de l'atteinte appendiculaire, l'atteinte vertébrale est souvent plus bruyante avec des douleurs présentes tant à l'effort qu'au repos (7).

L'intérêt de ce cas clinique relève de sa présentation inhabituelle, de la richesse de l'imagerie osseuse et de sa contribution au diagnostic grâce à la biopsie sous contrôle scanner d'une petite lésion active repérée par IRM, ainsi que de son apport dans le suivi thérapeutique. La sarcoidose reste une pathologie remarquable par sa grande hétérogénéité, tant dans ses manifestations cliniques que dans son évolution et sa réponse thérapeutique. Actuellement, aucun test n'est suffisamment spécifique et sensible pour soutenir seul l'hypothèse d'une sarcoidose osseuse ou évaluer sa sévérité (14). Pour l'heure, le praticien veillera à exclure soigneusement les autres diagnostics, notamment néoplasiques et infectieux, aux évolutions potentiellement fatales. L'imagerie ainsi que la collaboration entre cliniciens, radiologues et anatomopathologistes seront d'une aide précieuse dans la confirmation diagnostique et la prise en charge thérapeutique.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La confrontation des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques est essentielle pour retenir le diagnostic de sarcoidose. L'imagerie médicale permet également d'établir la sévérité et l'évolution de la pathologie sous traitement.
- Aucun test n'est assez sensible et spécifique pour soutenir seul l'hypothèse d'une sarcoidose. L'IRM est probablement l'examen le plus sensible pour évaluer l'atteinte osseuse.

RÉFÉRENCES

1. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011; 139(1):174-82.
2. Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbrì LM, Richeldi L. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. *Am J Med* 2012; 125(2):118-25.
3. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS executive committee. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):736-55.
4. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(4):321-30.
5. Bargagli E, Olivieri C, Penza F, Bertelli P, Gonnelli S, Volterrani L, Rottoli P. Rare localizations of bone sarcoidosis: two case reports and review of the literature. *Rheumatol Int* 2011; 31(11):1503-6.
6. Sakellariou GT, Anastasilakis AD, Karanikolas D, Vounotrypidis P, Berberidis C. Central skeletal sarcoidosis: a case report with sustained remission only on methotrexate, and a literature review on the imaging approach, treatment, and assessment of disease activity. *Mod Rheumatol* 2013; 23(1):175-81.
7. Hasni SA, Kunz D, Finzel K, Gruber BL. Osseous sarcoidosis treated with tumor necrosis factor-inhibitors: case report and review of the literature. *Spine* 2010; 35(18):E904-7.
8. Khair A, Duet M, Ammari S, Brouland JP, Lioté F, Paycha F. Disseminated bone involvement in systemic sarcoidosis mimicking bone metastases. A multimodality imaging approach. *Joint Bone Spine* 2011; 78(2):216-7.
9. Vardhanabhuti V, Venkatanarasimha N, Bhatnagar G, Maviki M, Iyengar S, Adams WM, Suresh P. Extra-pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Clin Radiol* 2012; 67(3):263-76.
10. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal sarcoidosis: spectrum of appearances at MR imaging. *Radiographics* 2003; 23(6):1389-99.
11. Balan A, Hoey ET, Sheerin F, Lakkaraju A, Chowdhury FU. Multi-technique imaging of sarcoidosis. *Clin Radiol* 2010; 65(9):750-60.
12. Salmon JH, Perotin JM, Drez G, Brochot P, Laredo JD, Eschard JP. Vertebral sarcoidosis. Spontaneous favorable outcome: A case report and literature review. *Rev Med Interne* 2013; 34(1):42-6.
13. Maña J, Gómez-Vaquero C, Dorca J, Pujol R. Vertebral and rib sarcoidosis: long-term clinical remission with methotrexate. *Clin Rheumatol* 1999; 18(6):492-4.
14. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357(21):2153-65.
15. Shorr AF, Murphy FT, Gilliland WR, Hnatiuk W. Osseous disease in patients with pulmonary sarcoidosis and musculoskeletal symptoms. *Respir Med* 2000; 94(3):228-32.

SUMMARY

Bone sarcoidosis : a case report referring to extensive bone involvement – resonance magnetic imaging-confirmed and regressive under immunosuppressive therapy

Bone sarcoidosis is a rare condition, preferentially affecting the small bones of the hands and feet. We report the case of a patient with prior pulmonary and ocular sarcoidosis, who - after corticosteroid discontinuation - developed extensive axial and appendicular skeletal involvement, in addition to hepatosplenic lesions. The diagnosis was confirmed by liver and bone biopsies. Magnetic resonance imaging (MRI) was the most sensitive test in assessing skeletal involvement, whereas positron emission tomography (PET) remained negative.

KEY WORDS

Sarcoidosis, bone, vertebral, radiology, MRI, PET

AFFILIATIONS

- (1) Service de radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique
- (2) Service d'anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique
- (3) Service de rhumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

Correspondance :

Dr. MARIE DOYEN

Médecine interne
Hôpital de Jolimont
Rue Ferrer 159
B-7100 La Louvière

Email : marie.doyen@student.uclouvain.be

DELIRIUM SOUS PANTOPRAZOLE DANS UN SERVICE DE PSYCHIATRIE

C. Ardanza-Trevijano, J.-Ph. Heymans ⁽¹⁾

Nous avons traité dans notre hôpital un cas de delirium survenu environ deux semaines après l'instauration d'un traitement par pantoprazole, que nous avons vu disparaître complètement suite à la diminution de cette médication. Le pantoprazole avait été prescrit dans le service de gastro-entérologie pour le traitement d'un ulcère antrale Forrest grade III, huit jours avant le transfert du patient dans notre service de psychiatrie. Le patient nous est transféré pour une consolidation d'un sevrage d'alcool. A son admission, il se présente déprimé avec des moments d'inattention. Après quelques jours passés dans notre service, le patient développe un tableau confusionnel aigu qui durera environ un mois, accompagné d'agitation, de désorientation spatio-temporelle, d'idées paranoïdes et d'hallucinations auditives et visuelles. Nous assistons à une rémission complète de ce tableau confusionnel et à une amélioration de l'humeur suite à la diminution de moitié de la dose de pantoprazole.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ne sont pas des médicaments particulièrement connus comme ayant des effets secondaires importants. Néanmoins, la littérature rapporte certains cas, bien que peu nombreux, de delirium (syndrome confusionnel aigu) conséquent à un traitement par IPPs (1-3). Dans cet article, nous verrons le delirium comme un effet secondaire qui peut apparaître de manière insidieuse et impliquant une sérieuse difficulté de diagnostic.

Nous développerons le cas clinique d'un patient qui arrive dans le service de psychiatrie suite à un transfert de médecine interne (gastro-entérologie). Il séjourne dans notre service afin de continuer son sevrage alcoolique, entamé dans le service de médecine interne où ont été réalisés régulièrement des contrôles d'alcoolémie qui se sont avérés négatifs. Le projet d'hospitalisation dans notre unité consiste en deux objectifs : la poursuite d'un sevrage éthylique et la mise au point d'un état dépressif. Durant son hospitalisation en psychiatrie, il présentera un tableau

de confusion mentale mixte qui se résoudra complètement après la diminution de la dose de Pantoprazole.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'un patient âgé de 65 ans, adressé par le service de gastro-entérologie pour consolidation d'un sevrage alcoolique et mise au point d'un tableau dépressif réactionnel à des informations inquiétantes en rapport avec son état de santé, ainsi qu'au décès récent de son frère.

Le patient avait été hospitalisé dix jours auparavant pour un sevrage éthylique et dégradation de l'état général. Il présentait de l'ascite avec une augmentation importante du volume abdominal et des œdèmes des membres inférieurs. Le rapport d'hospitalisation à la sortie du service concluait :

- éthylogisme chronique avec syndrome dépressif : fatigue, perte d'appétit, aboulie, apathie et sommeil perturbé. L'état cognitif du patient est légèrement détérioré pendant le sevrage (sous Diazépam et vitaminothérapie) qui se passe, par ailleurs, sans autres difficultés particulières ;
- cirrhose éthylique avec complications : ascite importante (ayant nécessité deux ponctions et l'instauration de diurétiques d'entretien), hypertension portale, splénomégalie, varices œsophagiennes de grade I et gastropathie hypertensive, ulcère Antrale de Forrest III, pour laquelle est prescrit en fin de séjour du Pantoprazole 40mg/j pendant deux mois.
- syndrome restrictif pulmonaire modéré.

À l'arrivée dans le service de psychiatrie, l'état général du patient s'est amélioré et son traitement à l'entrée dans notre service est le suivant : Befact Forte (2 co/j), Escitalopram 10mg (1co/j après avis psychiatrique lors du séjour en gastroentérologie), Furosemide 40mg (1co/j), Diazépam 5mg (2x/j) et 10mg (1co le soir), Aldactone 100mg (2co/j), Panto-

prazole 40mg (1co/j), Propanolol Retard 80mg (1co le soir). Un suivi régulier du poids est préconisé.

À l'examen psychiatrique d'entrée, le patient est bien orienté dans le temps et l'espace, il se montre calme et collaborant. L'humeur est maussade mais sans présence d'idées noires ni d'idées suicidaires, le discours est cohérent, structuré et congruent à l'humeur. Les thèmes qu'il aborde sont principalement relatifs à son état de santé et au décès de son frère un mois auparavant. Il présente une aboulie et une asthénie modérée, une diminution de l'appétit et un sommeil perturbé avec des insomnies de début de nuit et des réveils nocturnes. Au niveau de la consommation d'alcool, le patient rapporte une consommation de 10 bières et une bouteille de vin par jour, avant son hospitalisation. Par ailleurs, le patient ne rapporte aucun traitement médicamenteux suivi à domicile.

Le patient est marié et a deux enfants. Il s'agit d'une première hospitalisation en psychiatrie et dit ne jamais avoir consulté un psychiatre. Jusqu'à son hospitalisation en médecine interne, le patient travaillait et avait un poste à responsabilité.

Dès la première journée d'hospitalisation dans le service de psychiatrie, le patient présente des petits épisodes de confusion en soirée (pense se trouver ailleurs qu'à l'hôpital, confond le jour et la nuit, a l'impression que son épouse fait la vaisselle dans la pièce à côté). Un traitement par thiamine intramusculaire est instauré à ce moment, alors que précédemment la vitaminothérapie était administrée par voie orale.

Le bilan neurophysiologique se révèle rassurant, dans les limites de la normale. Le bilan sanguin révèle une légère augmentation de l'ammoniaque ($44\mu\text{mol}$), corrigée par l'instauration d'un traitement par Lactulose (Ammoniaque : $19\mu\text{mol}$). La fonction hépatique reste légèrement perturbée (GOT : 49 U/l, GPT : 27 U/l, GT : 71 U/l), avec tout de même une amélioration par rapport au bilan précédent, réalisé en médecine interne. Le bilan sanguin montre une fonction rénale normale et une CK (127 U/l) dans les limites de la normale.

Une semaine après l'admission du patient dans notre service, le tableau initial s'accroît avec des troubles de l'attention de plus en plus importants, une franche désorientation spatio-temporelle, des hallucinations auditives (entend des bruits qui l'empêchent de dormir, cherche son GSM dans son armoire car « il n'arrête pas de sonner » alors qu'il est dans le bureau infirmier), une incohérence dans le discours, des idées délirantes (on veut le séquestrer, on est une secte), de l'agitation psychomotrice (il court dans le couloir, ne sait pas rester au lit, agresse les veilleurs de nuit sur de fausses reconnaissances), de l'irritabilité et de l'agressivité. On instaure un traite-

ment sédatif avec des neuroleptiques (Risperidone : 3mg /jour, Chlorhydrate de Prothipendyl 80mg : 1 comprimé au coucher et Dehydrobenzperidol Amp. 2,5mg/1ml : 2 A°/jour-) et une contention physique s'avère nécessaire.

Malgré un manque de consensus sur le traitement de l'agitation dans le cadre d'un delirium, nous avons trouvé quelques études qui prônent l'instauration d'un traitement par Risperidone à des doses progressives à partir de 0,5mg/j (4-6).

Cet état de confusion mentale du patient nous amène à demander plusieurs avis de médecine interne. L'avis gastro-entérologique se veut rassurant, ne trouvant pas d'arguments penchant pour une aggravation de l'insuffisance hépatique, bien au contraire, on constate plutôt une amélioration de la fonction hépatique suite à l'abstinence et au traitement. L'avis neurologique est non concluant, l'EEG présente un tracé mettant en évidence la présence de ralentissements diffus pouvant évoquer une encéphalopathie débutante. Le scanner cérébral et la scintigraphie cérébrale à l'HMPO sont normaux pour son âge.

Ne trouvant pas la possible cause du *delirium* dans la mise au point de médecine interne, nous décidons de nous pencher sur la médication et commençons à diminuer le traitement. Dans le but d'écarter une cause iatrogène, nous arrêtons le traitement du patient en supprimant une molécule à la fois. Nous arrêtons progressivement les neuroleptiques, benzodiazépines et antidépresseurs et nous diminuons ensuite les médicaments somatiques (Furosémide, Aldactone, Propanolol, Paracétamol et, finalement, Pantoprazole). L'état du patient va s'améliorer à partir du moment où la dose de Pantoprazole est diminuée de moitié. Le lendemain de cette diminution, le patient est plus calme et les jours qui suivent il présente une nette amélioration cognitive, ainsi que de l'humeur et retrouve un sommeil normal.

DISCUSSION

Devant l'amélioration du patient, notre conclusion est que la baisse de Pantoprazole a amené la résolution de la confusion.

Nous pourrions émettre d'autres hypothèses :

1. que l'amélioration ait été due au traitement par la Risperidone. Nous ne soutenons pas cette hypothèse, car la Risperidone a été instaurée après une dizaine de jours d'hospitalisation dans notre service et ce pendant trois semaines sans qu'il n'y ait une amélioration significative pendant cette période ;

2. que la confusion ait été levée à l'arrêt du sevrage par Diazépam. Or, celui-ci a été arrêté un mois avant l'amélioration du tableau confusionnel. Par ailleurs, le patient ne prenait pas de benzodiazépines à la maison et n'a pas eu le temps de développer une dépendance ;
3. l'autre hypothèse serait l'amélioration suite à la vitaminothérapie. Mais ni l'exploration ni l'évolution ne plaident en faveur d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke.

D'autre part, la confusion n'était pas due à l'entretien d'une consommation d'alcool dans le service. En effet, les contrôles d'alcoolémie se sont toujours avérés négatifs.

LE CONCEPT DU DELIRIUM

Le terme *delirium* apparaît dans le DSM-IV-TR comme une tentative de rassembler les différents termes existants, tels que « syndrome confusionnel aigu », « syndrome cérébral aigu », « encéphalopathie métabolique », « psychose toxique », etc. Le *delirium* est un syndrome dont l'étiologie est complexe et souvent multifactorielle. Il se caractérise, premièrement, par une perturbation de l'état de conscience s'accompagnant d'une incapacité à soutenir l'attention. Deuxièmement, par une atteinte des capacités cognitives (troubles de la mémoire ou de désorientation) ou de perception (hallucinations, illusions). La troisième caractéristique du *delirium* est l'apparition rapide de ces symptômes, de quelques heures à quelques jours, et leur fluctuation dans une période de vingt-quatre heures. Enfin, la quatrième caractéristique se rapporte aux causes du problème. Ainsi, pour qu'il y ait *delirium*, il faut une mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen physique et des examens complémentaires, que les perturbations observées sont les conséquences physiologiques directes d'une affection médicale, d'une intoxication par une substance, d'un sevrage d'une substance ou d'un effet secondaire d'un médicament (7).

LA PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du *delirium* est peu connue. Elle est le résultat de l'interaction d'un état neurobiologique vulnérable et d'un ou plusieurs agents spécifiques. Ces derniers agissent à travers des mécanismes neuropathogènes peu connus, tels que le ralentissement du métabolisme oxydatif cérébral, la réponse neuroendocrinologique devant des situations de stress et la libération de cytokines. Ces pro-

cessus peuvent interagir entre eux, causant un dysfonctionnement cérébral qui affecte des structures corticales et sous-corticales responsables du maintien du niveau de conscience et de l'attention (8).

Les inhibiteurs de la pompe à protons suppriment de manière sélective et irréversible la sécrétion d'acidité gastrique, en inhibant l'enzyme gastrique hydrogène-potassium-adenosine triphosphate au niveau de la surface de sécrétion des cellules pariétales de l'estomac. Cette suppression provoque une augmentation dose-dépendante de la concentration de la gastrine dans le sérum par rapport au taux existant avant le début traitement, comme conséquence de la stimulation des cellules G. Des études sur des animaux ont montré que cette sécrétion de gastrine induite par les IPPs est facilitée par la libération d'un peptide à libération de gastrine (GRP, gastrin-releasing peptide). Plusieurs hypothèses avancent que le GRP et ses récepteurs peuvent se trouver sur des régions du cerveau telles que l'hypocampe dorsal ou l'amygdale, où ils participent à la régulation de la plasticité synaptique et des aspects du comportement pouvant être altérés dans des troubles comme l'anxiété, la dépression et la démence. Afin de confirmer cela, Bastaki *et al.* ont montré que le PD-136, 450, un antagoniste du récepteur de la gastrine hautement sélectif, non seulement inhibe la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la gastrine, mais provoque également un effet anxiolytique sur les rats et les lapins. De plus, un grand nombre de données suggèrent que la pentagastrine, un peptide synthétique dérivé de la gastrine, provoque une augmentation de l'anxiété, du rythme cardiaque et des symptômes physiques d'une crise de panique de manière dose-dépendante lorsqu'il est administré à des volontaires sains (9).

CONCLUSION

Le *delirium* est sous diagnostiqué, notamment quand il se manifeste sous formes hypoactives qui miment une dépression (10). Des méthodes de dépistage telles que la CAM (*Confusion Assessment Method*) ou la méthode diagnostic mise au point par des auteurs belges (Pascal Cornette *et al.*) ou le MMSE (*Mini Mental State Examination*) peuvent s'avérer utiles.

Face à des patients à risque, comme des personnes âgées, avec un terrain somatique fragile (maladie cardiaque, hépatique, rénale, neurologique ou pulmonaire) ou polymédiquées, il est important de penser à ajuster la dose de Pantoprazole et d'envisager le *delirium* comme l'un des effets secondaires possibles.

RÉFÉRENCES

1. Heckmann JG, Birklein F, Neundörfer B. Omeprazole-induced delirium. *J Neurol* 2000; 247, 56-57.
2. Bebars VS, King JA, McDonough M. Proton pump inhibitor-induced rhabdomyolysis and hyponatremic delirium. *Am J Em Med* 2008; 26: 519.e1-519.e2.
3. Fireman Z, Kopelman Y. Central Nervous System Side Effects After Proton Pump Inhibitor Treatment. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25 (4): 718.
4. Sipahimalani A, Sime R, Masaud PS. Treatment of Delirium with Risperidone. *Int J Geri Psychopharmacol* 1997; 1: 24-26.
5. Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, Kurosawa A, Oiso H, Matsumoto F *et al.* Treatment for Delirium with Risperidone: Results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psych* 2003; 25 (4): 289-292.
6. Schwartz TL, Masaud PS. The Role of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Delirium. *Psychosomatics* 2002; 43 (3): 171-174.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000.
8. Alonso Ganuza Z, Gonzalez-Torres MA, Gaviria M. Delirium. A review focused on clinical practice (in spanish). *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012; 32 (114): 247-259.
9. Polimeni G, Cutroneo P, Gallo A, Gallo S, Spina E, Caputi AP. Rabeprazole and Psychiatric Symptoms. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1315-1317.
10. Lobo A. Delirium. *Manual de Psiquiatria General* 2013; 229-241.

SUMMARY

Delirium under pantoprazole medication in a psychiatric ward

We have treated a patient in our hospital who suffered from delirium that had begun about 2 weeks after starting pantoprazole medication. The severe confusion completely recovered after decreasing medication dosage. The treatment had been initiated in the gastroenterological unit, with the aim of treating an antral ulcer. Pantoprazole therapy had been initiated 8 days prior to the patient's transfer to our unit. On admission to the psychiatric unit, the patient appeared primarily depressed with several episodes of concentration lapses. After 10 days, he suddenly became confused and disorientated, exhibiting mild agitation, a paranoid state, as well as visual and auditory hallucinations. About 1 month later, the patient had completely recovered after pantoprazole dosage had been halved.

KEY WORDS

Delirium, proton pump inhibitors, depression, psychiatry

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Psychiatre, Service de Santé Mental Le Chien Vert, Rue Eggericx, 28, B-1150 Woluwe-St-Pierre

Correspondance :
Dr. CRISTOBAL ARDANZA-TREVIJANO
Centre hospitalier Epicura
Rue de Mons 63
B-7301 Hornu

AN UNUSUAL CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION

P. Kisoka *, G. Mavrogenis *, A. Slimani *, P. Warzée *

Une cause rare d'occlusion intestinale

Le syndrome de l'artère mésentérique supérieure est une cause rare d'occlusion intestinale proximale caractérisée par la compression du troisième duodénum entre l'aorte et l'artère mésentérique supérieure. Cette compression survient en général dans les suites d'un amaigrissement substantiel associé à la fonte de la graisse rétro-péritonéale et péri-duodénale et subséquemment à une diminution de l'amplitude de l'angle aorto-mésentérique. Le troisième duodénum se retrouve alors pris en tenaille dans cette pince mésentérique. Le diagnostic repose sur l'association d'un syndrome occlusif intestinal et d'une imagerie compatible. Le traitement initial est médical. En cas d'échec, la chirurgie est requise.

CASE REPORT

A 60-year-old female was admitted with a chief complaint of upper abdominal pain and frequent vomiting for 48 hours. She had been suffering from post-prandial upper abdominal pain relieved by provoked vomiting for the two last months and had lost 20 kilograms during the six past months. A recent assessment of her weight loss revealed an anorexia that was attributed to depression. Her medical history included hypothyroidism and chronic obstructive pulmonary disease. She had undergone a cholecystectomy for acute cholecystitis and a subsequent surgery for eventration one year later.

On physical examination vital parameters were within the normal limits but the patient was dehydrated with a distended abdomen and diffuse tenderness. She weighed 41 kilograms and was 160 centimeters tall (Body Mass Index (BMI): 16 kg/m²).

The main laboratory features were acute renal failure (creatininemia: 2,2 mg/dl) and hypokaliemia (2,9 mEq/l).

To further assess the etiology of the patient's symptoms a computed tomography (CT) of the abdomen was performed.

The abdominal CT revealed a severely distended stomach and duodenum with hydroaeric levels and an abrupt transition point on the third part of the duodenum, between the aorta and the superior mesenteric artery. As illustrated in figure 1 these features led us to the diagnosis of superior mesenteric artery syndrome which is a rare cause of proximal intestinal obstruction.



Figure 1 ► Axial CT-slice demonstrating duodenal clamping (arrow) between the aorta and the superior mesenteric artery. Stomach (black asterisk) and proximal third duodenum (white asterisk) are distended.

Psychiatric assessment revealed a depressive episode secondary to a difficult mourning and appropriate help was introduced. Medical management was attempted with endoscopic placement of a nasojejunal feeding tube which was not tolerated by the patient. Ten days later her weight was unchanged due to repetitive voluntary removal of the feeding tube. After conservative therapy failure due to poor compliance, our patient underwent a gastrojejunostomy under laparotomy. A contrast study performed one week postoperatively demonstrated patency of the repair and normal emptying of the distal duodenum, allowing oral refeeding. At follow up of three weeks and two months dietary intake was improved and significant weight gain (+3 and +6 kilograms) was noticed.

DISCUSSION

Superior mesenteric artery syndrome, also termed Cast syndrome, Wilkie's syndrome, or chronic duodenal ileus, arises as the result of narrowing of the aortomesenteric angle, leading to the compression of the third part of the duodenum between the superior mesenteric artery and aorta (1). This occurs most commonly in patients with significant weight loss, due to medical and psychological disorders or surgery, leading to diminution of the fat pad surrounding the superior mesenteric artery. It may also be seen in other conditions such as corrective spinal surgery for scoliosis or in patients with a congenitally short ligament of Treitz suspending the duodenum in an abnormally cephalad position (2, 3).

Symptoms of SMAS are nonspecific and include postprandial epigastric pain, nausea, vomiting and weight loss. Patients may present with acute or more insidious symptoms, with worsening postprandial epigastric pain and early satiety. Physical examination may reveal abdominal distension with diffuse guarding and tenderness (4).

Diagnosis is obtained by radiological studies beginning with abdominal radiographs that may reveal gastric and duodenal distension as well as hydroaeric levels. Upper gastrointestinal series show a marked delay in passage of contrast from the duodenum into the distal small bowel and a hold-up of contrast at the third duodenum. Abdominal CT confirms the diagnosis, showing duodenal obstruction with an abrupt cutoff in the third portion. When abdominal CT is performed before placement of a nasogastric tube, as in our patient, oral contrast studies are not mandatory, as gastric and duodenal contents function as natural contrast. Another noninvasive method to evaluate the mesenteric artery anatomy is using transabdominal ultrasound, which can identify and measure the aortomesenteric angle. Conventional arteriography was traditionally performed simultaneously with barium contrast radiography to demonstrate the superior mesenteric artery superimposed upon the barium-filled duodenum. Computed tomographic and magnetic resonance arteriography have largely replaced conventional arteriography since they are noninvasive and provide additional anatomic detail such as the amount of intra-abdominal and retroperitoneal fat. Figures 2 and 3 illustrate on two different incidences the hold-up of duodenal liquid at the third duodenum between the aorta and the superior mesenteric artery.

Abdominal CT also provides further anatomical details allowing the measurement of the aortomesenteric angle and the aortomesenteric distance which are substantially reduced in SMAS (5). Normal ranges have been defined as 38-65 degrees and 10-28 millimeters respectively (6). Our patient's data sup-

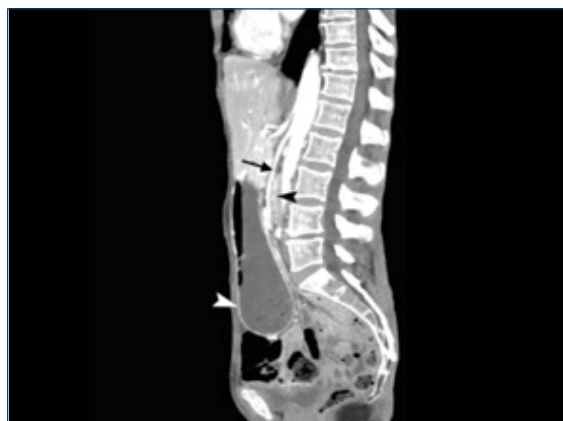


Figure 2 ► Sagittal CT-slice showing the third duodenum (black arrowhead) compressed between the aorta and the superior mesenteric artery (arrow). Notice the narrowed aortomesenteric angle and the distended stomach (white arrowhead).



Figure 3 ► Coronal CT-slice showing an abrupt hold-up at the third duodenum (asterisk) at the level of the superior mesenteric artery (arrow).

ported the diagnosis of SMAS with an aortomesenteric angle of 16 degrees and an aortomesenteric distance of 7 millimeters. As demonstrated by Ozkurt *et al.* in a study performed on 524 routine abdominal CT examinations, there is a significant positive correlation between the aortomesenteric distance and BMI. To a lesser extent, a significant positive correlation also exists between aortomesenteric angle and BMI. These observations strengthen the diminution of the fat pad surrounding the SMA as trigger of SMAS. The mean values of aortomesenteric distance and angle reported by the authors may be used as normal values to help reach the diagnosis of SMAS.

Usually the initial treatment of SMAS syndrome is aimed at correcting fluid and electrolyte imbalance and decompressing the obstruction via a nasogastric tube, improving patient comfort and aiding in monitoring fluid losses. If the problem is secondary to weight loss, many cases of SMAS can be corrected by nutritional support, which would lead to weight

gain, widening of the aortomesenteric angle and relief of the duodenal obstruction (1,7). Enteral nutrition is preferred and often administered through a naso-jejunal feeding tube placed distal to the obstruction. Feeding should be gradually increased under close monitoring and adequate correction of electrolyte abnormalities to avoid refeeding syndrome. Total parental nutrition may be an option. There are no guidelines concerning the precise duration of the conservative treatment; a 169-day conservative treatment is the longest one reported (7). Psychiatric assessment may be required to help manage an eating disorder. There are several open or laparoscopic surgical options for the treatment of SMAS in case of conservative nutritional therapy failure. Gastrojejunostomy is performed by bringing a loop of jejunum up to the stomach and performing a side-to-side anastomosis (8). Duodenojejunostomy and Strong's procedure that mobilizes the duodenal-jejunal junction

are other options for surgical management (9,10). Laparoscopic approach has been described. In experienced hands, it is safe and effective and offers patients the benefit of decreased pain, hospital stay and postoperative disability (8,10).

CONCLUSIONS

Superior mesenteric artery syndrome is a rare condition that should be considered in patients with substantial weight loss presenting with intestinal occlusion symptoms and gastro-duodenal distension. Patients initially need gastric decompression, fluid resuscitation and correction of electrolyte abnormalities. Reversal of weight loss is the mainstay of therapy. If conservative treatment fails, surgical management should be proposed.

RÉFÉRENCES

1. Merrett ND, Wilson RB, Cosman P, Biankin AV. Superior Mesenteric Artery Syndrome: Diagnosis and Treatment Strategies. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:287-292
2. Sapkas G, O'Brien JP. Vascular compression of the duodenum (cast syndrome) associated with the treatment of spinal deformities. A report of six cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 1981; 98 (1):7-11.
3. Iwaoka Y, Yamada M, Takehira Y, Hanajima K, Nakamura T, Muhorisa T *et al.* Superior mesenteric artery syndrome in identical twin brothers. *Intern Med* 2001; 40 (8): 713-5.
4. Cohen LB, Field SP, Sachar DB. The superior mesenteric artery syndrome. The disease that isn't, or is it? *J Clin Gastroenterol* 1985; 7(2):113-6.
5. Ünal B, Aktaş A, Kemal G, Bilgili Y, Güllü S, Daphan C *et al.* Superior mesenteric artery syndrome: CT and ultrasonography findings. *Diagn Interv Radiol* 2005;11(2):90-5.
6. Ozkurt H, Cenker MM, Bas N, Erturk SM, Basak M. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery: normal values in different BMI categories. *Surg Radiol Anat* 2007; 29:595-599.
7. Blank V, Werlin S. Superior mesenteric artery syndrome in children: a 20-year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(5):522-5.
8. Richardson WS, Surowiec WJ. Laparoscopic repair of superior mesenteric artery syndrome. *Am J Surg* 2001; 181(4):377-8.
9. Bermas H, Fenoglio ME. Laparoscopic management of superior mesenteric artery syndrome. *JSLs* 2003; 7(2):151-3.
10. Massoud WZ. Laparoscopic management of superior mesenteric artery syndrome. *Int Surg* 1995; 80(4):322-7.

SUMMARY

Superior mesenteric artery syndrome (SMAS) is an uncommon cause of proximal intestinal obstruction characterized by compression of the third duodenum between the aorta and superior mesenteric artery. SMAS usually occurs following a significant weight loss, associated with diminished aorto-mesenteric fat around the SMA. The third duodenum is thus compressed in the narrowed aortomesenteric angle. The diagnosis should be considered in patients with clinical features of intestinal obstruction and compatible imaging. Conservative management is the first therapeutic option, which, in the event of failure, must be followed by surgical intervention.

KEY WORDS

Superior mesenteric artery syndrome, weight loss, third duodenum

AFFILIATIONS

* Grand Hôpital de Charleroi,
Department of Gastroenterology,
3 Grand Rue,
B-6000 Charleroi,
Belgium

Correspondance :
Dr. PAUL KISOKA

Grand Hôpital de Charleroi
Department of Gastroenterology
Grand Rue 3
B-6000 Charleroi, Belgium

912e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 21 mars 2015
Auditoire Roi Baudouin B
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles

8h30: Accueil

9h00: **Introduction**

Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

Grande Conférence de Diabétologie

Modérateur: Pr J-P. Thissen

9h10: **La chirurgie de l'obésité: nouveau traitement du diabète de type 2?**

Pr F. Pattou (CHU Lille)

Session de Diabétologie

Modérateur: Drs J-F. Vanderijst & P-Y. Van Gils

9h45: **Anciens et nouveaux hypoglycémiant: quid de leur sécurité cardio-vasculaire?**

Pr M. Buysschaert (CUSL Bruxelles)

10h15: **Les gliflozines dans le traitement du diabète de type 2: quel rapport coûts-bénéfice?**

Pr MP. Hermans (CUSL Bruxelles)

10h45: Pause café

11h15: **Le permis de conduire chez le patient diabétique**

Dr V. Preumont & Pr B. Vandeleene (CUSL Bruxelles)

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

Modérateur : Pr M. Buysschaert (CUSL Bruxelles)

11h45: **Les gliptines dans le traitement du diabète de type 2 en 2015**

Pr B. Charbonnel (CHU Nantes)

12h30: Lunch & visite de l'exhibition

Grande Conférence d'Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

14h05: **Syndrome des apnées du sommeil: le point de vue de l'endocrinologue**

Pr C. Cortet-Rudelli (CHU Lille)

Session d'Endocrinologie

Modérateurs : Drs O. Alexopoulou &

14h45: **Prévention de l'hyperthyroïdie induite par les produits de contraste iodés**

Dr S. Thilmany (CUSL Bruxelles)

15h10: **Attitude pratique devant une petite taille chez l'enfant**

Dr Ph. Lysy (CUSL Bruxelles)

15h40: **Bilan d'une gynécomastie**

Pr D. Maiter (CUSL Bruxelles)

16h00: **Clôture**



Inscription pour le 11 mars 2015 : 40,00 € livre des conférences & lunch inclus

Gratuit pour les étudiants et MACCS

Informations : Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles

☎ 02/764 54 74 ☎ 02/ 764 54 18 ✉ roxane.lecocq@uclouvain.be

Accréditations : *Matin (Diabétologie): Ethique & économie (rubrique 6): ACCORDEE (3 CP)*
Après-midi (Endocrinologie): réunion nationale (rubrique 3): demandée



LE RÉSEAU SANTÉ LOUVAIN

P. Rouard, M. Nickmilder, D. Vanpee, D. Jacquemin, P. Deceuninck

Le Réseau Santé Louvain (RSL) regroupe au sein d'une structure mixte, participative et pluridisciplinaire les protagonistes de la vie hospitalière issus de plus de 30 hôpitaux, des fédérations hospitalières ainsi que de l'Alliance Nationale des Mutualités Chrétiennes autour de l'Université catholique de Louvain (U.C.L.) et de son Secteur des Sciences de la Santé.

L'objectif principal est d'offrir aux patients des soins de qualité, à la pointe de la science et fondés sur la reconnaissance du malade en tant que personne à part entière.

Le respect de cet objectif permet de garantir aux médecins stagiaires et candidats généralistes ou spécialistes une formation de haut niveau (Commission formation), mais aussi d'appuyer la mise en place de stratégies « qualité » adaptées (Commission qualité) et de fournir une réflexion éthique sur les pratiques dans le domaine des soins de santé (Commission éthique).

Le Réseau Santé Louvain (RSL) est né historiquement il y a plus de 50 ans, de la nécessité pour l'UCL d'élargir les possibilités de formation clinique des étudiants (stagiaires) et des médecins en voie de spécialisation (assistants) dans un environnement propice sur le plan « qualité » et proche sur le plan philosophique et social. Son champ d'action et son organisation ont progressivement évolué au cours du temps.

Le RSL regroupe actuellement au sein d'une structure participative et pluridisciplinaire les protagonistes de la vie hospitalière issus de plus de 30 hôpitaux (aigus, de révalidation et de santé mentale), des fédérations hospitalières (CBI, FIH, FNAMS) ainsi que de l'Alliance Nationale des Mutualités Chrétiennes autour de l'Université catholique de Louvain et de son Secteur des Sciences de la Santé.

Le RSL c'est actuellement plus de 2.600 lits en région bruxelloise et plus de 9.500 lits en Wallonie, répartis sur plus de 40 sites hospitaliers, ainsi que près de 600 lits au Grand-Duché de Luxembourg; c'est plusieurs centaines de possibilités de stage pour les étudiants en « Master » (doctorats); c'est près de 900 postes de formation cliniques pour des médecins candidats spécialistes dont près de 90 octroyés à des boursiers en séjour de formation clinique partielle voire complémentaire; c'est aussi près de 200 maîtres de stage et superviseurs en charge de cette formation; c'est enfin une équipe à l'écoute et au service des partenaires.

Le Réseau Santé Louvain encourage en particulier l'esprit de concertation et de collaboration entre tous ses membres, en respectant l'autonomie statutaire de chacun d'eux et en tenant compte des réalités institutionnelles locales. Il constitue un lieu de rencontre de professionnels de la santé à la recherche de l'excellence, une structure participative mixte, une plate-forme d'échange d'informations, de mise en commun des expertises et de discussion dans le but d'élaborer une stratégie commune et de mettre en place des projets fédérateurs. Les décisions résultent d'un consensus entre les partenaires.

L'UCL, par l'intermédiaire du RSL, dispose d'un réseau hospitalier parmi les plus structurés en Belgique.

Les objectifs du RSL sont :

- Offrir aux patients des soins de qualité, à la pointe de la science et fondés sur la reconnaissance de la personne malade dans sa dimension globale.
- Adapter ces soins aux progrès continus de la science et aux exigences socio-économiques.
- Assurer dans ces différents contextes, un environnement permettant une formation optimale aux médecins de demain.

COMMISSIONS, MISSIONS ET ACTIONS

Le Conseil : représentativité, information et stratégie

Le Conseil est le garant de la cohésion du réseau et le porteur de la stratégie globale.

Sa composition assure une écoute soutenue de tous les partenaires, acteurs de terrain. Depuis le 25 février 2014, chacun d'entre eux y est représenté :

- hôpitaux généraux (y compris universitaires) : 1 représentant par entité juridique, choisi par l'institution au sein de la direction générale, de la direction médicale ou parmi les maîtres de stage.

Un suppléant est désigné selon le même processus. Ce dernier participe aux réunions lorsque le représentant effectif ne peut être présent ;

- institutions de santé mentale : 2 représentants « institutionnels » et le Président de la Commission des institutions de Santé mentale.

Les représentants des institutions de santé mentale sont désignés par leurs pairs.

Les hôpitaux psychiatriques et SP sont tous représentés au sein d'une commission spécifique au secteur qui fait l'interface avec le Conseil ;

- Fédérations hospitalières : 1 représentant et un suppléant par fédération. Les fédérations représentées sont la FIH, la FNAMS et le CBI. Le suppléant assiste aux réunions quand le membre effectif ne peut être présent ;
- Alliance Nationale des Mutualités Chrétiennes (ANMC) : 1 représentant et 1 suppléant. Ce dernier assiste aux réunions quand le membre effectif ne peut être présent ;
- Centre Académique de Médecine Générale (CAMG) : 1 représentant et 1 suppléant. Ce dernier assiste aux réunions quand le représentant effectif ne peut être présent ;
- UCL (Secteur de la Santé) : 5 représentants. Il s'agit du Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé, du Doyen de la Faculté de médecine et de médecine dentaire, du Président de l'administration des stages (STAC), du Président des Masters complémentaires (MCCM) et du Doyen de la Faculté de Santé publique ;
- Membres « ressources » : 3. Il s'agit du Directeur administratif du Secteur des Sciences de la Santé, du Coordinateur du RSL et du Coordinateur qualité du RSL.

Le cas échéant, la composition du Conseil est élargie à des invités sur base des thématiques abordées. En outre, des personnalités ou des experts du monde de la santé seront conviés à l'une ou l'autre réunion.

Pour réaliser sa mission, le Conseil a connaissance des travaux de toutes les commissions (sous forme de rapports) et en analyse les propositions, suscite de nouvelles questions, confie des missions ponctuelles, crée des ponts entre les Commissions du RSL et prend l'initiative de créer des groupes de travail si nécessaire. Il opère des choix et donne son accord sur les stratégies mises en œuvre. Il est à la fois un ciment et un catalyseur pour l'ensemble du réseau.

La Commission formation: information, uniformisation et qualité

Le Réseau Santé Louvain est le premier partenaire pédagogique clinique de la Faculté de médecine. Cette dernière, au travers de l'Administration des stages (STAC), des Présidents des masters complémentaires, de la Commission des masters complémentaires et du Centre Académique de Médecine Générale, confie une partie importante de la formation clinique des futurs médecins et des futurs spécialistes aux maîtres de stage et superviseurs exerçant dans les hôpitaux partenaires.

La Commission formation est un lieu privilégié d'échange d'informations et de dialogue entre l'Université, la Faculté de médecine, les cliniques universitaires, des présidents de masters complémentaires et maîtres de stage coordinateurs, des maîtres de stage des hôpitaux partenaires, des représentants des médecins candidats spécialistes en formation et des étudiants-stagiaires en matière de formation clinique et de planification médicale. Elle œuvre pour garantir une formation clinique de qualité et veille au respect de la législation en la matière.

Les décisions sont prises, par consensus, en concertation au niveau du réseau pour éviter des mesures unilatérales et leurs répercussions éventuellement problématiques pour les hôpitaux partenaires non-universitaires. L'action de la Commission s'appuie sur l'expertise et l'expérience au quotidien des maîtres de stage.

L'association systématique de représentants des médecins candidats spécialistes cliniques (le GALUC) aux travaux de la Commission a permis d'instaurer un débat constructif avec les candidats spécialistes et une culture du dialogue. Ce climat a permis de mener des discussions ouvertes autour des questions touchant au statut des MACCS et au déroulement des séjours de formation clinique. C'est ainsi que des accords sont intervenus notamment au sujet :

- d'une indexation automatique des indemnités de garde des MACCS et majoration de 20% de celles-ci pour récupérer le retard (2008) ;
- d'une révision et revalorisation des barèmes de MACCS (2011) ;
- d'une revalorisation des indemnités de garde des MACCS dans le cadre de la rémunération de l'opting-out (2013), avec une pondération plus favorable pour les gardes réalisées à des moments considérés « à plus grande pénibilité ».

La Commission met en place des stratégies et émet des recommandations en vue d'une uniformisation des conditions du déroulement des séjours de formation clinique dans l'ensemble des hôpitaux partenaires du Réseau, y compris dans le cadre des formations cliniques partielles et complémentaires (certificats).

Elle se montre attentive à ce que les séjours cliniques des candidats spécialistes inscrits dans un programme de formation clinique partielle ou complémentaire (certificats) se déroulent, au-delà des spécificités de leur statut, dans des conditions similaires à celles d'application pour les MACCS (prescrits administratifs et légatifs).

Les informations relatives aux statuts des candidats spécialistes et aux séjours de formation clinique sont disponibles en accès direct sur le site internet du Réseau Santé Louvain (www.reseausantelouvain.be). Elles font également l'objet de communications ciblées ponctuelles à destination des directions médicales partenaires, des maîtres de stage et des candidats spécialistes.

La Commission entend tous les problèmes et questions qui se posent au sujet des séjours de formations cliniques (rémunération des candidats généralistes en formation à l'hôpital, non-respect de la législation, conflit, problème pédagogique, absence de maîtrise de stage,...). Elle est un organe de médiation. À ce titre, elle fait office de commission d'arbitrage dans les cas de litiges dans l'application et l'interprétation du « *règlement administratif et pécuniaire des médecins assistants candidats cliniciens spécialistes* ». Elle remplit également le rôle de cellule de protection de maternité des MACCS.

La qualité passe également par l'organisation d'une séance d'information annuelle à destination des nouveaux/futurs candidats spécialistes au sujet du statut des MACCS et du déroulement de la formation clinique spécialisée, en collaboration avec la DRH des Cliniques Universitaires Saint-Luc et l'administration facultaire des masters complémentaires en médecine (MCCM). De la sorte, les candidats spécialistes sont sensibilisés à leurs devoirs ainsi qu'à leurs

droits et savent où trouver toutes les informations les concernant (site internet du RSL).

La Commission a mis en place de façon formelle une enquête annuelle d'évaluation des lieux de formation clinique (depuis 2010); pérennisant ainsi le projet initié par le GALUC d'évaluation de la « satisfaction » ressentie par les candidats spécialistes au sujet de leur formation clinique. Les résultats issus de ces enquêtes constituent une source d'informations qui alimente le travail de la Commission.

Dans le cadre d'une vision intégrée de la formation clinique, la Commission a tenu également à associer des représentants des étudiants stagiaires, issus de l'Assemblée Générale des étudiants de Louvain (AGL) à ses travaux. Ces derniers peuvent ainsi prendre conscience des enjeux de leur formation à venir.

La Commission formation du RSL va à la rencontre et se met à l'écoute des indispensables partenaires de l'université dans ses missions pédagogiques lors de visites des lieux de formation clinique menées par une délégation des responsables de la formation des futurs médecins à l'UCL, y compris les médecins généralistes (administration des stages, administration des masters complémentaire, médecine générale, Faculté de médecine). L'objectif est d'améliorer et faciliter la collaboration entre l'Université et les hôpitaux en vue de proposer une formation clinique de qualité.

Enfin, un important projet d'utilisation des moyens modernes de communication (le Web entre autres) a été récemment initié dans le but d'élargir l'accès aux formations proposées dans les différents hôpitaux partenaires.

La Commission Qualité : information, échange, soutien et développement

La Commission « qualité » se présente comme un moyen de partage des expériences concrètes menées dans le RSL dans les domaines de la qualité et de l'organisation des soins. À cet effet, elle effectue un état des lieux des différentes initiatives « qualité » mises en place dans les hôpitaux partenaires avec l'objectif de dégager des synergies.

Elle constitue le lieu d'intégration des connaissances des spécialistes de la Santé, y compris de ceux non issus du monde hospitalier, et de dialogue avec les acteurs de terrain. Elle entend faire bénéficier les partenaires des ressources présentes dans le réseau en matière d'expertise, d'expérience et d'outils.

La volonté de collaborer (pro-)activement à l'élaboration de la politique de santé plutôt que de se la voir imposer a stimulé la recherche d'un projet qualité fédérateur. C'est pourquoi, en 2007, le RSL,

s'est associé au projet « navigator » - outil de monitoring continu de la qualité des soins basé des indicateurs développé par le Centrum voor Ziekenhuis en Verpleegwetenschap de la KU Leuven - devenant ainsi un précurseur en Fédération Wallonie-Bruxelles dans l'utilisation d'indicateurs dans le suivi de la qualité à l'hôpital.

L'intérêt dans l'utilisation de cet outil réside dans :

- une démarche pro-active face à l'enjeu à venir de la labellisation et du financement sur base de la qualité;
- une amélioration continue de la qualité;
- le moyen d'établir des contacts entre spécialistes.

Le dynamisme du RSL s'exprime entre autres par la mise sur pied de groupes de travail en vue d'accroître le potentiel de l'outil dans les divers domaines de la santé.

En parallèle, la Commission propose des réunions d'échanges de pratiques et d'expériences issues du terrain clinique en vue d'améliorer la qualité et la sécurité. La finalité de ces rencontres est de permettre à tout un chacun de repartir vers son hôpital avec des idées nouvelles et concrètes, faciles à implémenter.

La Commission s'ouvre actuellement à des projets d'envergure avec une perspective de collaboration qui s'étend au-delà du réseau: l'accréditation des hôpitaux par des agences internationales. Pour ce faire, elle s'associe aux initiatives portées par la PAQS (plate-forme pour l'amélioration de la qualité), en Fédération Wallonie-Bruxelles, et au forum du VIP2 (Vlaams indicatorenproject – Communauté flamande).

La Commission d'Ethique : réflexion, information et outiller

La Commission d'Ethique anime à la fois une réflexion sur les grands problèmes qui concernent les soins de santé, mais constitue aussi une interface entre les praticiens du terrain confrontés à des problèmes concrets en bioéthique.

À l'heure des fusions entre hôpitaux ne partageant pas nécessairement une histoire et des référentiels communs, alors que les institutions de soins évoluent dans un univers qui se détermine sur base du politique, de l'économique, du scientifique et non plus par une appartenance religieuse, la Commission a mené une réflexion (2009) sur les discours se rapportant à l'identité chrétienne dans l'hôpital ; cette dernière fut envisagée comme un signe légitime et historique d'une appartenance sociologique plutôt

que confessionnel. Il s'agissait non plus d'accoler le « C » (catholique/chrétien) à une pratique institutionnelle mais de faire en sorte que tant le soignant que le patient puissent retrouver dans l'institution ce qu'ils recherchent dans ce « C ».

Cette réflexion de la Commission a trouvé un prolongement dans une recherche (2010-2011) portant sur les sources de « souffrance » pour les professionnels soignants en institution, dans leur rapport dans l'institution et à l'institution ; recherche notamment menée dans des services de trois hôpitaux partenaires du RSL. L'objectif était de vérifier que les professionnels de la santé éprouvaient une « souffrance morale » liée au décalage qui peut exister entre l'action professionnelle et la visée de cette action.

Dans un contexte socioculturel, économique et financier de plus en plus marqué par les notions de crise, de rareté et de contrainte économique, tant les cliniciens que les patients expérimentent de manière croissante, la prégnance de la composante 'budgétaire' des prestations de soins et de santé. La notion de « justice distributive » apparaît comme un sujet tabou dans le milieu médical plus que probablement car ce thème est délicat et peut sembler en opposition avec le principe du « bien soigner ». C'est pourquoi, la Commission d'Ethique s'est interrogée sur la pertinence et la manière d'appliquer ce principe d'une justice distributive dans une vision éthique. Le travail de réflexion, assisté par un expert extérieur, a débouché (2012) sur une note intitulée « *prise en charge du patient et question de justice : quelle place accorder à la dimension économique de l'acte de soins ?* »

La Commission se penche également sur les questions de fin de vie (2009-2010) pour, non pas formuler un avis, mais bien pour ouvrir la réflexion sur la question de la vulnérabilité/euthanasie et d'en dégager des enjeux de fond permettant à chacun des comités d'éthique des hôpitaux de se réapproprier la question de façon plus ouverte et éclairée, et ce dans cinq catégories : démence, inconscience prolongée, mineurs, néonatalogie, handicap.

Plus de dix ans après l'entrée en vigueur de la loi régissant l'euthanasie, le sujet reste d'actualité et fait toujours débat dans plusieurs institutions alors que d'autres se sentent peu ou pas concernées par ces questions. Constatant que nombre d'hôpitaux en sont encore aux prémices de la réflexion et suite à une première rencontre sur ce thème avec les représentants des comités d'éthique partenaires (09.2013), la Commission d'Ethique a élaboré un document "outil" pour l'hôpital souhaitant réfléchir sur ces questions de fin de vie. La Commission n'a pas pour ambition de transmettre des directives ou des solutions mais d'offrir un lieu d'échange pour permettre de s'exprimer sur le sujet et surtout de l'entendre.

En conclusion, le RSL est une structure regroupant autour de l'UCL de nombreux partenaires actifs dans le domaine des soins de santé, dans le but de mieux servir les patients, de former les futurs soignants dans un environnement favorable, et d'entretenir une réflexion commune et continue sur les différents sujets préoccupants présents dans ce domaine.

SUMMARY

The Réseau santé Louvain

In a mixed, multi-disciplinary, and participatory structure, the Réseau santé Louvain brings together protagonists of hospital life from more than 30 hospitals, hospital associations, and National Christian Trade Unions around the Université catholique de Louvain and its Health Science Sector.

The network's main objective is to provide quality patient care at the forefront of science, based on the recognition of the patient as a whole person.

Meeting this goal will allow the trainee doctors and future generalists or specialists to be trained to a high level (Commission training), while also supporting the implementation of appropriate 'quality' strategies (Quality Commission) and providing a reflection on the ethical practices in the health care field (Ethics Commission).

KEY WORDS

University, hospitals, network, medical, training, fellows, residents, ethic, quality

Correspondance :
Mr. PHILIPPE ROUARD

Université catholique de Louvain
Faculté de Médecine
Réseau Santé Louvain
50 Avenue E. Mounier B1.50.02
B-1200 Bruxelles

E-mail : philippe.rouard @u clouvain.be
Tel. 02-764 .52.34



TRIPLIXAM®

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

NEW



LA SEULE
TRI-THERAPIE
AVEC UN IEC¹

REMBOURSE EN



disponibles en
30 & 90cp.



Votre partenaire dans l'hypertension

1 comprimé / jour

	PERINDOPRIL ARGININE (mg)	INDAPAMIDE (mg)	AMLODIPINE (mg)
Triplixam 5mg/1,25mg/5mg	5	1,25	5
Triplixam 5mg/1,25mg/10mg	5	1,25	10
Triplixam 10mg/2,5mg/5mg	10	2,5	5
Triplixam 10mg/2,5mg/10mg	10	2,5	10

1. A l'heure actuelle, cfr. CBIP consulté le 14/10/2014

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: **Triplixam 5mg/1,25mg/5mg**, comprimés pelliculés - **Triplixam 5mg/1,25mg/10mg**, comprimés pelliculés - **Triplixam 10mg/2,5mg/5mg**, comprimés pelliculés - **Triplixam 10mg/2,5mg/10mg**, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé pelliculé de Triplixam 5mg/1,25mg/5mg contient 3,395mg de perindopril (correspondant à 5mg de perindopril arginine), 1,25mg d'indapamide et 6,935mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 5mg/1,25mg/10mg contient 3,395mg de perindopril (correspondant à 5mg de perindopril arginine), 1,25mg d'indapamide et 13,870mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 10mg/2,5mg/5mg contient 6,790mg de perindopril (correspondant à 10mg de perindopril arginine), 2,5mg d'indapamide et 6,935mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 10mg/2,5mg/10mg contient 6,790mg de perindopril (correspondant à 10mg de perindopril arginine), 2,5mg d'indapamide et 13,870mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10mg d'amlodipine). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé. **Triplixam 5/1,25/5mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 9,75mm de long et 5,16mm de large, gravé d'un ☞ sur une face et d'un ☞ sur l'autre face. **Triplixam 5/1,25/10mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 10,7mm de long et 5,66mm de large, gravé d'un ☞ sur une face et d'un ☞ sur l'autre face. **Triplixam 10/2,5/5mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 11,5mm de long et 6,09mm de large, gravé d'un ☞ sur une face et d'un ☞ sur l'autre face. **Triplixam 10/2,5/10mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 12,2mm de long et 6,46mm de large, gravé d'un ☞ sur une face et d'un ☞ sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Triplixam est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe perindopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** Un comprimé pelliculé de Triplixam par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant le repas. L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément. **Populations particulières: Insuffisance rénale:** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60mL/min), Triplixam 10mg/2,5mg/5mg et Triplixam 10mg/2,5mg/10mg sont contre-indiqués. Il est recommandé de commencer le traitement à la dose adéquate de l'association libre. Le suivi médical habituel devra inclure un contrôle fréquent de la créatinine et du potassium. L'utilisation concomitante du perindopril avec l'aliskiren est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire <60mL/min/1,73m²). **Insuffisance hépatique:** En cas d'insuffisance hépatique sévère, Triplixam est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, Triplixam doit être administré avec précaution, car les recommandations posologiques pour l'amlodipine chez ces patients ne sont pas établies. **Sujet âgé:** L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé. Le sujet âgé peut être traité avec Triplixam selon sa fonction rénale. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Triplixam chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS:** Patients dialysés; Patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée non traitée; Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min); Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine <60mL/min) pour les dosages de Triplixam contenant 10mg de perindopril et 2.5mg d'indapamide (càd Triplixam 10mg/2,5mg/5mg et 10mg/2,5mg/10mg); Hypersensibilité aux principes actifs, aux dérivés de la dihydropyridine, à tout autre IEC ou à l'un des excipients; Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quinck) lié à la prise d'un IEC; Angio-œdème héréditaire ou idiopathique; 2ème et 3ème trimestres de la grossesse; Allaitement; Encéphalopathie hépatique; Insuffisance hépatique sévère; Hypokaliémie; Hypotension sévère; Etat de choc, incluant le choc cardiogénique; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par ex: sténose aortique de grade élevé); Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde; Association à l'aliskiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (taux de filtration glomérulaire <60mL/min/1,73m²). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI*: Mises en garde spéciales: Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie:** Extrême précaution chez des patients présentant une maladie du collagène avec atteinte vasculaire, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Hypersensibilité/angio-œdème/angio-œdème intestinal:** arrêter immédiatement le traitement et garder sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. **Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation:** Utiliser avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et doit être évité chez ceux suivant une immunothérapie par venin. Interrompre transitoirement le traitement par IEC pendant au moins 24h avant le traitement. **Réactions anaphylactoides pendant une aphérese des LDL:** Interrompre temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérese. **Patients hémodialysés:** Utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients. **Grossesse:** Ne pas instaurer au cours de la grossesse. Le traitement doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié. **Encéphalopathie hépatique:** Arrêter le traitement. **Photosensibilité:** Arrêter le traitement. **Précautions d'emploi: Fonction rénale:** Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin renal témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être arrêté et éventuellement recommencé, soit à faible dose soit avec un seul des composants. Contrôle du potassium et de la créatinine après 2 semaines de traitement puis tous les deux mois pendant la période de stabilité thérapeutique. Non recommandé en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou de rein fonctionnel unique. Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, chez les patients avec pression artérielle basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose avec œdèmes et ascites): débuter le traitement à faible dose et augmenter progressivement. **Hypotension et déplétion hydrosodée:** Risque de brusque hypotension en présence d'une déplétion sodique préexistante (en particulier si sténose de l'artère rénale): surveillance régulière des électrolytes plasmatiques, rétablir une volémie et une pression artérielle satisfaisantes, reprendre le traitement à dose réduite ou avec un seul des composants. **Natrimie:** Les examens doivent être plus fréquents chez les sujets âgés et les cirrhotiques. **Taux de potassium:** Hyperkaliémie: Contrôle fréquent de la kaliémie si insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, âge >70 ans, diabète, des événements intercurrents tels qu'une déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres médicaments augmentant la kaliémie. Hypokaliémie: Risque chez les patients âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascites, les coronariens et les insuffisants cardiaques et rénaux, les patients présentant un intervalle QT long: contrôle de la kaliémie. **Taux de calcium:** Hypercalcémie: interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. **Hypertension rénovasculaire:** Si sténose de l'artère rénale, le traitement doit être instauré à l'hôpital, à faible dose et avec une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. **Toux sèche. Athérosclérose:** Débuter le traitement à faible dose chez les patients ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale. **Crise hypertensive. Insuffisance cardiaque/Insuffisance cardiaque sévère:** Traiter avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque. Insuffisance cardiaque sévère (classe IV): initier le traitement sous contrôle médical, à dose initiale réduite. **Sténose de l'aorte ou de la valve mitrale/cardiomyopathie hypertrophique:** Utiliser avec précaution chez les patients présentant une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. **Patients diabétiques:** En cas de diabète insulino-dépendant, le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite; contrôler la glycémie durant le premier mois et en présence d'une kaliémie basse. **Patients de race noire:** Incidence plus élevée d'angio-œdème, et vraisemblablement moins efficace sur la baisse de la pression artérielle. **Intervention chirurgicale/Anesthésie:** Arrêt du traitement un jour avant l'intervention. **Insuffisance hépatique:** Légère à modérée: traiter avec précaution. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement. **Acide urique:** Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux crises de goutte peut être augmentée. **Sujet âgé:** La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. L'augmentation de la posologie doit être réalisée avec précaution. **INTERACTIONS*: Contre-indiqué:** Aliskiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. **Déconseillé:** Lithium, Aliskiren chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, médicaments épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride,...), sels de potassium, dantrolène (perfusion), pamplemousse ou jus de pamplemousse. **Précaution d'emploi:** Baclofène, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (dont acide acétylsalicylique à fortes doses), antidépresseurs (insuline, hypoglycémisants oraux), diurétiques non-épargneurs de potassium, diurétiques épargneurs de potassium (léflérénone, spironolactone), médicaments induisant des torsades de pointes, amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants, digitaliques, inducteurs du CYP3A4, inhibiteurs du CYP3A4. **A prendre en compte:** Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, autres agents antihypertenseurs et vasodilatateurs, tétracosactide, allopurinol, agents cytotostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procainamide, anesthésiques, diurétiques (thiazidiques ou de l'ansel), glipitines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, or, metformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine, atorvastatine, digoxine, warfarine ou ciclosporine, simvastatine. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT*:** Non recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. Contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement. **FERTILITÉ*:** Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES*:** Des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le perindopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants: étourdissements, céphalées, paresthésies, vertiges, somnolence, troubles visuels, acouphènes, palpitations, flush, hypotension (let effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dysgueisie, nausées, dyspepsie, vomissements), prurit, rash, rash maculopapuleux, crampes musculaires, œdème des chevilles, asthénie, œdème et fatigue. Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec le perindopril, l'indapamide ou l'amlodipine et classés selon les fréquences suivantes: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/100); peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100); rare (≥1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique: Eosinophilie:** Perindopril, peu fréquent*. **Agranulocytose:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. **Anémie aplasique:** Indapamide, très rare. **Pancytopenie:** Perindopril, très rare. **Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite:** Perindopril, très rare. **Leucopénie:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Neutropénie:** Perindopril, très rare. **Anémie hémolytique:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. **Thrombocytopénie:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Affections du système immunitaire: Réactions allergiques:** Amlodipine, très rare. **Troubles du métabolisme et de la nutrition: Hypoglycémie:** Perindopril, peu fréquent*. **Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement:** Perindopril, peu fréquent*. **Hyponatrémie:** Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée. **Hyperglycémie:** Amlodipine, très rare. **Hypercalcémie:** Indapamide, très rare. **Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques: Insomnie:** Amlodipine, peu fréquent. **Changement d'humeur (dont anxiété):** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles de l'humeur:** Perindopril, peu fréquent. **Dépression:** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles du sommeil:** Perindopril, peu fréquent. **Confusion:** Perindopril, très rare; Amlodipine, rare. **Affections du système nerveux: Etourdissements:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, fréquent. **Céphalées:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Paresthésies:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Vertiges:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare. **Somnolence:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Hypoesthésie:** Amlodipine, peu fréquent. **Dysgueisie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Tremblements:** Amlodipine, peu fréquent. **Syncope:** Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, peu fréquent. **Hypertonie:** Amlodipine, très rare. **Neuropathie périphérique:** Amlodipine, très rare. **Affections oculaires: Troubles visuels:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Diplopie:** Amlodipine, peu fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe: Acouphènes:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Affections cardiaques: Palpitations:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, fréquent. **Tachycardie:** Perindopril, peu fréquent*. **Angine de poitrine:** Perindopril, très rare. **Arrythmie (incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire):** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque:** Perindopril, très rare; Amlodipine, très rare. **Torsades de pointes (potentiellement fatales):** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections vasculaires: Flush:** Amlodipine, fréquent. **Hypotension (let effets liés à l'hypotension):** Perindopril, fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, peu fréquent. **Vasculature:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, très rare. **Accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque:** Perindopril, très rare. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Toux:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, très rare. **Dyspnée:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Bronchospasme:** Perindopril, peu fréquent. **Rhinite:** Perindopril, très rare; Amlodipine, peu fréquent. **Pneumonie à éosinophiles:** Perindopril, très rare. **Affections gastro-intestinales: Douleurs abdominales:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, fréquent. **Constipation:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Diarrhée:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Dyspepsie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Nausées:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Vomissements:** Perindopril, fréquent; Indapamide, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Bouche sèche:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Troubles du transit intestinal:** Amlodipine, peu fréquent. **Hyperplasie gingivale:** Amlodipine, très rare. **Pancréatite:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Gastrite:** Amlodipine, très rare. **Affections hépatobiliaires: Hépatite:** Perindopril, très rare; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Jaunisse:** Perindopril, très rare. **Anomalies de la fonction hépatique:** Indapamide, très rare. **Possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections de la peau et du tissu sous cutané: Prurit:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Rash:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Rash maculo-papuleux:** Indapamide, fréquent. **Urticaire:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Angio-œdème:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Réactions d'hypersensibilité principalement dermatologiques chez des sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques:** Indapamide, peu fréquent. **Alopécie:** Amlodipine, peu fréquent. **Purpura:** Indapamide, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Décoloration de la peau:** Amlodipine, peu fréquent. **Hyperhidrose:** Perindopril, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Exanthème:** Amlodipine: peu fréquent. **Réactions de photosensibilité:** Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Pemphigoïde:** Perindopril, peu fréquent*. **Erythème multiforme:** Perindopril, très rare; Amlodipine, très rare. **Syndrome de Stevens-Johnson:** Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Dermatite exfoliative:** Amlodipine, très rare. **Nécrolyse épidermique toxique:** Indapamide, très rare. **Œdème de Quinck:** Amlodipine, très rare. **Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques: Crampes musculaires:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Oedème des chevilles:** Amlodipine, fréquent. **Arthralgie:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Myalgie:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Douleurs dorsales:** Amlodipine, peu fréquent. **Affections rénales et urinaires: Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire:** Amlodipine, peu fréquent. **Insuffisance rénale aiguë:** Perindopril, très rare. **Insuffisance rénale:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare. **Affections des organes de reproduction et du sein: Dysfonction érectile:** Perindopril, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Gynécomastie:** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Asthénie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Fatigue:** Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Œdème:** Amlodipine, fréquent. **Douleur thoracique:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Douleur:** Amlodipine, peu fréquent. **Malaise:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Œdème périphérique:** Perindopril, peu fréquent*. **Pyrexie:** Perindopril, peu fréquent*. **Investigations: Prise ou perte de poids:** Amlodipine, peu fréquent. **Augmentation de l'urée sanguine:** Perindopril, peu fréquent*. **Augmentation de la créatininémie:** Perindopril, peu fréquent*. **Élévation de la bilirubine sérique:** Perindopril, rare. **Élévation des enzymes hépatiques:** Perindopril, rare; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Élévation de la glycémie:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Élévation de l'uricémie:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: Chutes:** Perindopril, peu fréquent*. *=Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Eurostat II, Place Victor Horta 40/40, 1060 Bruxelles, Belgique. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be, **Luxembourg:** Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny-Allée Marconi, 2120 Luxembourg, Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **SURDOSAGE* PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES*:** Perindopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II. L'indapamide est un dérivé sulfamide à nouveau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique. L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. **PRÉSENTATION*:** Boîtes de 30, 90 comprimés de Triplixam 5mg/1,25mg/5mg, 5mg/1,25mg/10mg, 10mg/2,5mg/5mg et 10mg/2,5mg/10mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Servier Benelux S.A., Bd International 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMÉROS AMM:** TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/5mg: BE448657. TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/10mg: BE448666. TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/5mg: BE448675. TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg: BE448684. **DÉLIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR:** 02/2014. **Pour une information complète, se référer au RCP.*

Prix applicables au 01/10/2014				
	CONDITION-NEMENT	PRIX PUBLIC	TICKET MODÉRATEUR	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
Triplixam 5mg/1,25mg/5mg	30 cp	23,09€	6,43€	3,83€
	90 cp	46,32€	11,94€	7,09€
Triplixam 5mg/1,25mg/10mg	30 cp	23,09€	6,43€	3,83€
	90 cp	46,32€	11,94€	7,09€
Triplixam 10mg/2,5mg/5mg	30 cp	31,15€	8,32€	4,95€
	90 cp	79,91€	14,70€	9,70€
Triplixam 10mg/2,5mg/10mg	30 cp	34,55€	9,13€	5,43€
	90 cp	79,91€	14,70€	9,70€

Directives aux auteurs....

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

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

Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.

Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

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

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

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

Les **références bibliographiques (maximum 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 Etxilate (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

Directives aux auteurs....

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

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

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

www.louvainmedical.be



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** 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 structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.

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 Etxilate (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

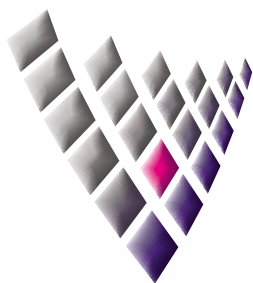
Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief
of Louvain Médical

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

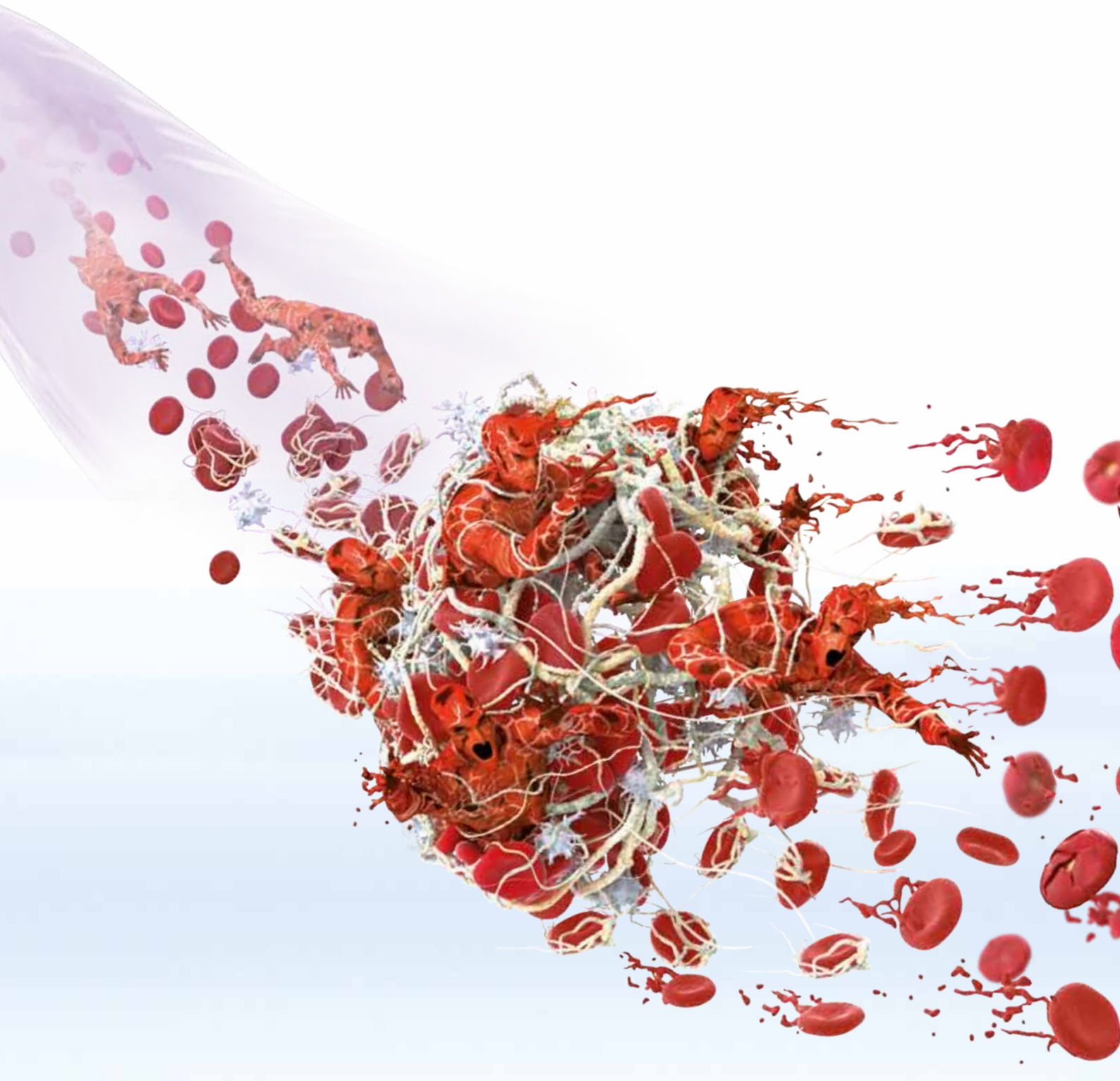
Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

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



Xarelto[®]

rivaroxaban



Nouveau

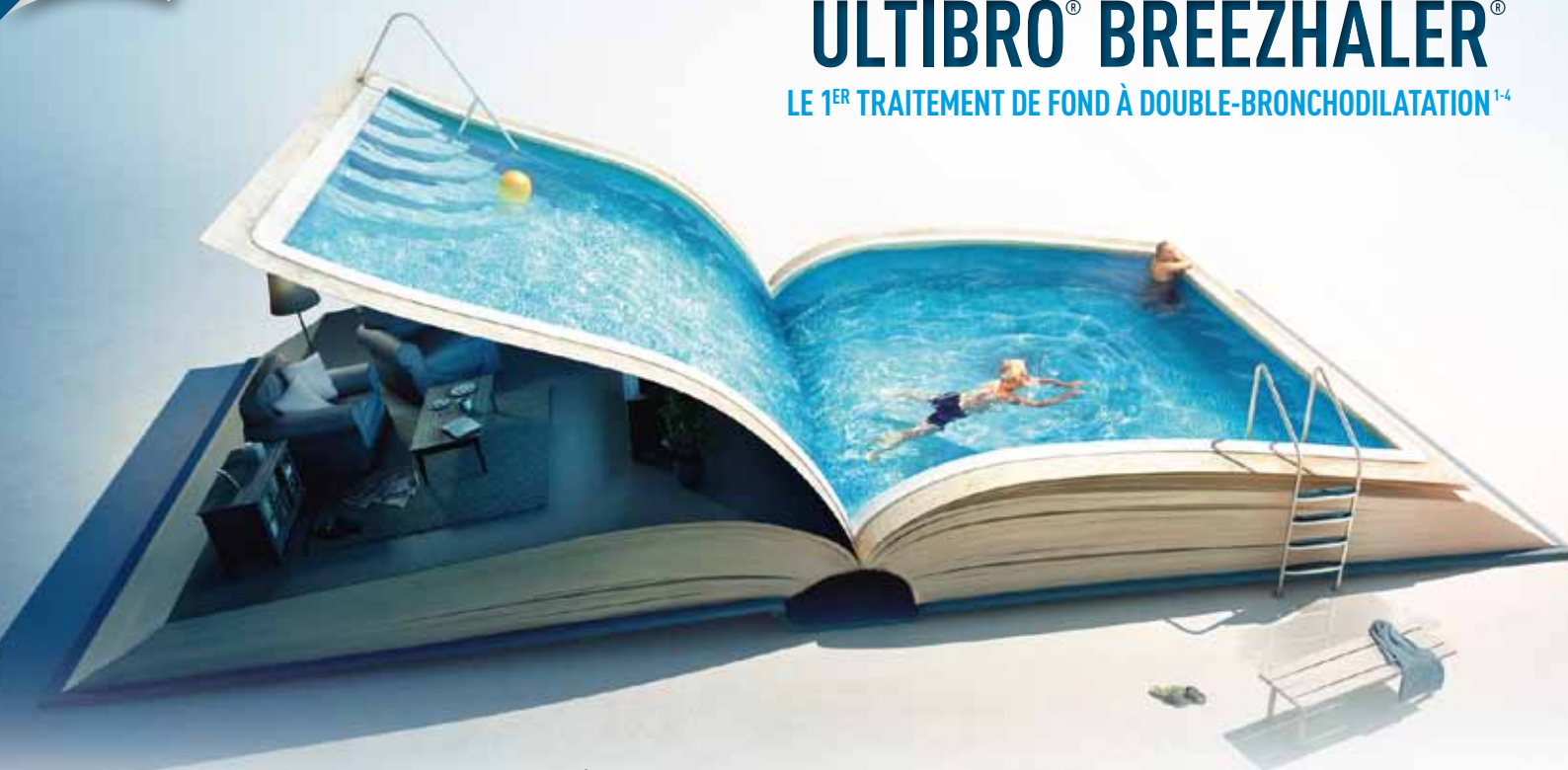
Formulaire de remboursement
aussi disponible sur WWW.MYBF.BE

Conditionnements	Prix public	Intervention patient
110/50 µg (30 gél.)	€ 72,80	€ 11,80
110/50 µg (90 gél.)	€ 172,90	€ 14,70

UN NOUVEAU CHAPITRE S'OUVRE DANS LA BPCO

ULTIBRO® BREEZHALER®

LE 1^{ER} TRAITEMENT DE FOND À DOUBLE-BRONCHODILATATION¹⁻⁴



ULTIBRO® BREEZHALER® est le 1^{er} double-bronchodilatateur 1x/jour, indiqué comme traitement de fond à prise 1x par jour pour soulager les symptômes de la BPCO chez les patients adultes. Ne pas le prendre comme médication de secours.¹

▼ 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. Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 143 µg de maléate d'indacatéril équivalant à 110 µg d'indacatéril et 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 µg de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatéril équivalant à 85 µg d'indacatéril, et 54 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 43 µg de glycopyrronium. **Excipients à effet notoire :** Chaque gélule contient 23,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules avec une coiffe jaune transparente et un corps naturel transparent contenant une poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (I) imprimé en noir sur la coiffe. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.** Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de 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 Ultibro Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. **Populations particulières. Sujets âgés.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Ultibro 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, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Ultibro Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Breezhaler chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation et l'administration du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit. **CONTRE-INDICATIONS.** Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES.** La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ultibro Breezhaler et ses composants individuels. **Synthèse du profil de sécurité.** L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ultibro Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose thérapeutique recommandée. Ultibro Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatéril et du glycopyrronium, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association. Le profil de sécurité est caractérisé par des symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (EI) les plus fréquents liés au produit (rapportés chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la toux et la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge). **Résumé tabulé des effets indésirables.** Les effets indésirables rapportés pendant les 6 premiers mois des deux études pivots de phase III conduites séparément sur une durée de 6 et 12 mois (base de données de tolérance principale à 6 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 (≥ 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) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Effets indésirables rapportés dans la base de données de tolérance principale à 6 mois.** **Infections et infestations.** Infection respiratoire haute² : Très fréquent. Nasopharyngite² : Fréquent. Infection urinaire² : Fréquent. Sinusite² : Fréquent. Rhinite² : Fréquent. **Affections du système immunitaire.** Hypersensibilité² : Peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Diabète et hyperglycémie² : Peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie² : Peu fréquent. **Affections du système nerveux.** Vertiges² : Fréquent. Céphalée² : Fréquent. Paresthésies² : Peu fréquent. **Affections oculaires.** Glaucome¹ : Peu fréquent. **Affections cardiaques.** Cardiopathie ischémique² : Peu fréquent. Fibrillation auriculaire² : Peu fréquent. Tachycardie² : Peu fréquent. Palpitations² : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Toux² : Fréquent. Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge² : Fréquent. Bronchospasme paradoxal³ : Peu fréquent. Epistaxis² : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales.** Dyspepsie² : Fréquent. Caries dentaires² : Fréquent. Gastro-entérite³ : Fréquent. Sécheresse buccale² : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Prurit/éruption cutanée² : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Douleur musculo-squelettique² : Fréquent. Contractions musculaires² : Peu fréquent. Myalgie² : Peu fréquent. Douleurs des extrémités³ : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires.** Obstruction vésicale et rétention urinaire² : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fièvre¹ : Fréquent. Douleur thoracique² : Fréquent. (Edème périphérique² : Peu fréquent. Sensation de fatigue² : Peu fréquent. ²Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler mais pas avec les composants individuels. ³Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler et au moins l'un des composants individuels. ⁴Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec Ultibro Breezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique « Effets indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun des composants individuels. **Description spécifique des effets indésirables.** La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère. **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. Voir la notice complète pour plus de détails. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/13/862/001-006. **MODE DE DÉLIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 23.01.2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

BE1409239454 - 01/09/2014

¹ Ultibro® Breezhaler® SmPC, 23/01/2014. ² Bateman ED et al., ERJ 2013; 42:1484-1494. ³ Vogelmeier A. et al., Lancet Respir Med 2013; 1: 51–60. ⁴ Wedzicha J, et al., Lancet Respir Med. 2013; 1:199-209



ONCE DAILY
**ultibro®
breezhaler®**
indacatéril maléate/glycopyrronium bromide
inhalation powder