

SEPTEMBRE 2017

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



**Louvain
médical**

Risque cardiovasculaire ; ASCOT

Prix Simonart 2017 : Alzheimer

Maladie de Kawasaki

Splénectomie et fièvre

Cas cliniques

Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 154,3 mg de lactose anhydre. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 107,4 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé), Jardiance 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** Jardiance est indiquée chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous et rubrique 4.4). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8). **Populations particulières insuffisantes rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chiquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (RT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population (voir rubrique 5.2). **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP 4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$) ou très rare ($< 1/10 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Prix public
30 x 10 mg	49,29 €
30 x 25 mg	49,29 €
100 x 10 mg	146,44 €
100 x 25 mg	146,44 €

Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie*

LA MORTALITÉ CV A UN NOUVEL ENNEMI^{1*}

38%

RRR DE MORTALITÉ CV EN PLUS DU TRAITEMENT STANDARD^{1,2}

HR=0.62
(95% IC: 0.49, 0.77)
P < 0.001

38% de réduction du risque de mortalité cardiovasculaire^{1*}



Jardiance®
(empagliflozine)

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales ^a Infection des voies urinaires ^a		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) ^a	Soif		Acidocétose diabétique ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)		
Affections vasculaires			Hypovolémie ^a	
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions ^a	Dysurie	
Investigations			Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire ^a Augmentation de l'hématocrite ^a Augmentation des lipides sériques ^a	

^a Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires - ^b Issu des données après commercialisation - ^c Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont redevenues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement. - ^d Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 %, pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %.

¹ Voir rubrique 4.4
Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %, et tout au long des 52 semaines de l'étude). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédefinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment par empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédefinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. 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 : - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. Site internet : www.afmps.be / e-mail : adversereactions@afmps.be - Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments. Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018 Jardiance 25 mg comprimés pelliculés EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006 EU/1/14/930/007 EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 22 mai 2014 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

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

► anciens rédacteurs en c de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

► M. BUYSSCHAERT	M.P. HERMANS	E. SOKAL
B. BOLAND	F. HOUSIAU	C. SWINE
Y. BOUTSEN	J. JAMART	D. TENNSTEDT
CH. BROHET	P. LALOIX	J.P. THISSEN
E. COCHE	M. LAMBERT	B. TOMBAL
I. COLIN	J. LEBACQ	D. VANPEE
CH. DAUMERIE	CH. LEFEBVRE	D. VANTHUYNE
L. DELAUNOIS,	B. LENGELÉ	G. VERELLEN
O. DESCAMPS	A. LUTS	J.C. YOMBI
O. DEUYST	D. MAITER	
S.N. DIOP	J.M. MALOTEUX	
J. DONCKIER	L. MAROT	
A. FERRANT	J.L. MEDINA	
J.L. GALA	D. MOULIN	
A. GEUBEL	R. OPSOMER	
P. GIANELLO	D. PESTIAUX	
M. GRAF	V. PREUMONT	
PH. HANTSON	C. REYNAERT	
V. HAUFROID	PH. SELVAIS	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► M. BAECK	C. MINGUET	D. VANPEE
O.S. DESCAMPS	J. MORELLE	
C. HERMANS	R.J. OPSOMER	
Fr. HOUSIAU	A. PASQUET	

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

L'accès Internet est gratuit pour les maccs de 1^{re} et 2^e année

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



SOMMAIRE

SEPTEMBRE 2017

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

Traitement du risque cardiovasculaire global par la combinaison fixe d'ASCOT : atorvastatine, perindopril et amlodipine

Olivier S. Descamps 397

PRIX SIMONART 2017

« Alzheimer »

Dépister et prévenir la maladie d'Alzheimer avant les pertes de mémoire : actualités et perspectives

Bernard Hanseeuw 407

CARDIOLOGIE PÉDIATRIQUE

Particularités épidémiologiques de la maladie de Kawasaki au Grand-Duché de Luxembourg ces dix dernières années. Zoom sur les nourrissons de moins de 12 mois

Fanny Kubat, Armand Biver, Kerstin Wagner, Isabel De La Fuente Garcia 416

MÉDECINE INTERNE

Gestion de l'épisode fébrile chez l'adulte splénectomisé : illustration d'un cas clinique et rappel théorique

Halil Yildiz, Lucie Wartique, Jean-Cyr Yombi 425

GÉRIATRIE

Deux cas cliniques de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) en unité de gériatrie : situation rare et complexe

Henrienne Levie, Itziar Clement Corral, Anne Van de Vyvere, Christophe Dumont . . . 433

HÉMATOLOGIE

Portal trunk occlusion leading to small bowel resection in a context of pylephlebitis complicated by heparin-induced thrombocytopenia

Mehdi Bsilat, Daniel Leonard, Sandy Van Nieuwenhove, Catherine Lambert 440

DERMATOLOGIE

Mélanome nodulaire plantaire : à propos d'un cas

Jean-Luc Kambire, Souleymane Ouedraogo, Fagnima Traore, Salam Ouedraogo,
Tioulé Mamadou Traore 451



Atozet 10mg/10mg: € 133,69
Atozet 10mg/20mg: € 143,50
Atozet 10mg/40mg: € 143,50
Atozet 10mg/80mg: € 143,50

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE¹

DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV²

Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol CV: cardiovasculaire

Veillez consulter la notice scientifique du produit avant de prescrire.

- 1) SmPC Atozet, 04/2016.
- 2) Cannon et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg: comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. apherèse des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration Posologie Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. apherèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires** L'administration de ATOZET se fera soit \geq 2 heures avant ou \geq 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables** Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (\geq 1/10), fréquent (\geq 1/100, < 1/10), peu fréquent (\geq 1/1 000, < 1/100), rare (\geq 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes / Effets indésirables / Fréquence. **Infections et infestations:** Grippe: Peu fréquent. **Affections psychiatriques:** Dépression, insomnie, troubles du sommeil: Peu fréquent. **Affections du système nerveux:** Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies: Peu fréquent. **Affections cardiaques:** Bradycardie sinusale: Peu fréquent. **Affections vasculaires:** Bouffées vasomotrices: Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Dyspnée: Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales:** Diarrhée: Fréquent; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique: Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Acné, urticaire: Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:** Myalgies: Fréquent; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités: Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Asthénie, fatigue, malaise, oedème: Peu fréquent. **Investigations:** Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids: Peu fréquent. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine: **Infections et infestations:** rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique:** thrombopénie. **Affections du système immunitaire:** hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques:** cauchemars. **Troubles du système nerveux:** hypos-thésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires:** vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires:** hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux:** pancréatite, reflux gastro-oesophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires:** hépatite, cholélithiasse, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés:** alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-oedème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:** myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie néocrosante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein:** gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration:** douleur thoracique, algies, oedème périphérique, pyrexie. **Investigations:** leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:** tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines: dysfonction sexuelle; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4); diabète de type II: la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **en Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUOROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles (Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be), **au Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN1 1 9BU, Royaume-Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés: BE465795; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés: BE465804; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés: BE465813; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés: BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** 10/09/2014 **10. DALLÉ DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2016 **Mode de délivrance:** sur prescription médicale.

TRAITEMENT DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE GLOBAL PAR LA COMBINAISON FIXE D'ASCOT : ATORVASTATINE, PERINDOPRIL ET AMLODIPINE

Olivier S. Descamps

Louvain Med 2017; 136 (7) : 397-404

Une combinaison fixe, composée d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine, comme celle utilisée dans l'étude ASCOT vient d'être commercialisée par la firme Servier sous le nom de LIPERTANCE®. C'est l'occasion de rappeler l'intérêt d'une telle double approche ciblant à la fois l'hypertension et l'hypercholestérolémie en prévention cardiovasculaire. Ainsi l'étude ASCOT a prouvé le bénéfice remarquable cardiovasculaire d'une telle combinaison en prévention primaire chez des patients hypertendus présentant un taux de cholestérol modérément élevé.

DÉPISTER ET PRÉVENIR LA MALADIE D'ALZHEIMER AVANT LES PERTES DE MÉMOIRE : ACTUALITÉS ET PERSPECTIVES

Bernard Hanseeuw

Louvain Med 2017; 136 (7) : 407-414

La recherche clinique sur les phases précliniques de la maladie d'Alzheimer est en pleine expansion. Le développement récent de marqueurs permettant de mesurer *in vivo* la pathologie Alzheimer a ouvert la voie à (1) une recherche visant à comprendre les liens entre pathologie et déclin cognitif; (2) la mise en place d'essais cliniques préventifs. Outre l'autopsie cérébrale, nous disposons aujourd'hui d'analyses du liquide céphalo-rachidien et de radiotraceurs spécifiques des protéines tau et amyloïde. La prochaine décennie s'annonce riche en découvertes avec le raffinement des traceurs tau, des cibles thérapeutiques et de notre compréhension des processus biologiques impliqués dans la maladie.

PARTICULARITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE LA MALADIE DE KAWASAKI AU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG CES DIX DERNIÈRES ANNÉES. ZOOM SUR LES NOURRISSONS DE MOINS DE 12 MOIS.

Fanny Kubat, Armand Biver, Kerstin Wagner, Isabel De La Fuente Garcia

Louvain Med 2017; 136 (7) : 416-423

La maladie de Kawasaki est la première cause de maladie cardiaque acquise chez l'enfant. Sa fréquence est sous-estimée chez le nourrisson de moins d'un an. Les tableaux sont souvent atypiques dans cette tranche d'âge. La maladie de Kawasaki doit être suspectée chez tout nourrisson présentant une fièvre prolongée, même si tous les arguments cliniques ne sont pas présents, afin d'éviter les délais au diagnostic et au traitement, et les conséquences cardiovasculaires néfastes pouvant en découler. L'échographie cardiaque est un outil essentiel au diagnostic et son usage ne doit pas être retardé.

GESTION DE L'ÉPISODE FÉBRILE CHEZ L'ADULTE SPLÉNECTOMISÉ : ILLUSTRATION D'UN CAS CLINIQUE ET RAPPEL THÉORIQUE

Halil Yildiz, Lucie Wartique, Jean-Cyr Yombi

Louvain Med 2017; 136 (7) : 425-430

La fièvre chez le patient asplénique ne doit jamais être banalisée. La présentation initiale d'une infection sévère peut être anodine (nausée, vomissement, diarrhée, douleurs musculaires, fièvre et frisson). Si une antibiothérapie n'est pas rapidement administrée, l'évolution peut être fatale en quelques heures. Nous décrivons ici le cas d'une patiente âgée de 77 ans, splénectomisée, qui se présente pour des symptômes peu spécifiques mais avec cependant de la fièvre. Le diagnostic de gastro-entérite a été retenu, l'évolution a été marquée par une infection sévère à Pneumocoque avec défaillance multi-organique. Cet article est l'occasion de faire un rappel sur les modalités de la prise en charge de la fièvre chez le patient asplénique dont les complications sévères peuvent être mortelles.

DEUX CAS CLINIQUES DE PSEUDO-OBSTRUCTION INTESTINALE CHRONIQUE (POIC) EN UNITÉ DE GÉRIATRIE : SITUATION RARE ET COMPLEXE

Henrienne Levie, Itziar Clement Corral, Anne Van de Vyvere, Christophe Dumont

Louvain Med 2017; 136 (7) : 433-439

Cet article décrit deux cas de POIC. La morbidité et la mortalité de cette rare pathologie de la motricité gastro-intestinale sont importantes. L'occlusion est fonctionnelle, donc sans obstacle radiologiquement ou chirurgicalement décelable, contrairement au volvulus qui est une occlusion purement mécanique. Les symptômes sont récurrents et évoluent depuis plusieurs mois ou années. Revue de la littérature à l'appui, nous présentons la réflexion pluridisciplinaire optimisant l'approche diagnostique et l'impact thérapeutique, en tenant compte des caractéristiques des patients gériatriques. Le contrôle des symptômes et des troubles ioniques, la nutrition entérale, et le maintien d'une mobilité sont primordiaux.

PORTAL TRUNK OCCLUSION LEADING TO SMALL BOWEL RESECTION IN A CONTEXT OF PYLEPHLEBITIS COMPLICATED BY HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA

Mehdi Bsilat, Daniel Leonard, Sandy Van Nieuwenhove, Catherine Lambert

Louvain Med 2017; 136 (7) : 440-449

We here present a case of diverticulitis complicated by a pylephlebitis of the portal and superior mesenteric vein, requiring treatment with heparin and antibiotics. The patient subsequently developed a splenic vein thrombosis and suffering bowels. A large resection of the small bowel was performed, with subsequent ileostomy and parenteral nutrition. Following anticoagulation therapy initiation, a thrombocytopenia was observed, and the patient was found to have developed heparin-induced thrombocytopenia (HIT), as evidenced by high levels of anti-heparin/PF4 antibodies. Furthermore, he had a contributory family history of thrombophilia, and molecular tests confirmed that he was carrying a thrombophilic G20210A factor II mutation.

To our knowledge, this is the first case report of a bowel ischemia in a context of pylephlebitis treated with heparin, leading to another rare thrombophilic syndrome: heparin-induced thrombocytopenia and thrombophilia (HITT). This article illustrates how a rare complication of a common disease and its treatment can aggravate the primary condition. We discussed the pylephlebitis and the HITT as the explanation for such a rare consequence on the bowel in the context of inherited thrombophilia.

MELANOME NODULAIRE PLANTAIRE : À PROPOS D'UN CAS

Jean-Luc Kambire, Souleymane Ouedraogo, Fagnima Traore, Salam Ouedraogo, Tioulé Mamadou Traore

Louvain Med 2017; 136 (7) : 451-454

Le mélanome cutané est rare en Afrique ; il est le plus souvent de type nodulaire ou acral lentiginéux et de siège plantaire. Son diagnostic est tardif et son pronostic sombre. L'amélioration du taux de survie du mélanome passe par la promotion d'un diagnostic précoce.

Nous rapportons le cas d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante du talon évoluant depuis plus de deux ans chez une patiente de 30 ans pour atteindre 4 cm au moment de son diagnostic. L'examen histologique de la pièce d'exérèse a conclu à un mélanome nodulaire ulcéré avec un indice de Breslow supérieur à 4 mm, soit un stade T4b.

NovoRapid® 100 unités/ml, solution injectable en flacon. **NovoRapid® Penfil® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **NovoRapid® FlexPen® 100 unités/ml**, solution injectable en stylo prérempli. **NovoRapid® PumpCart® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche. **Composition** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline asparte (ADNr). NovoRapid flacon : 1 flacon contient 10 ml équivalent à 1 000 unités. NovoRapid Penfil : 1 cartouche contient 3 ml équivalent à 300 unités. NovoRapid FlexPen : 1 stylo prérempli contient 3 ml équivalent à 300 unités. NovoRapid PumpCart : 1 cartouche contient 1,6 ml, équivalent à 160 unités. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. La solution est limpide, incolore et aqueuse. **Indications** : NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSC) dans une pompe. NovoRapid peut également être administré par voie intraveineuse par un médecin ou un autre membre du personnel médical si besoin. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action inter-

médiaire ou prolongée. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline. Pour des instructions d'utilisation plus détaillées, veuillez vous référer à la notice. NovoRapid flacon : **Administration avec une seringue** : Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. NovoRapid Penfil : **Administration avec un système d'administration d'insuline** : NovoRapid Penfil est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. NovoRapid FlexPen : **Administration avec FlexPen** : NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli (avec un code-couleur) conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid PumpCart : **Administration par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSC)** : NovoRapid PumpCart est à utiliser uniquement avec une pompe à perfusion d'insuline conçue pour être utilisée avec cette cartouche, telles que les pompes à insuline Accu-Chek Insight et Ypsopump. La PSC doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. **Contre-indications** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont le plus

Prix public

FlexPen® 5 x 3 ml	€ 42,52
Penfil® 5 x 3 ml	€ 39,32
Flacon 10 ml	€ 25,28
PumpCart® 5 x 1,6 ml	€ 23,98

souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau de contrôle glycémique. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. **Liste des effets indésirables** : **Très fréquent** : hypoglycémie (survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insulinothérapeutiques). Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine). **Peu fréquent** : urticaire, rash, éruptions, anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique, lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipatrophie). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions), réactions au site d'injection, œdème. **Rare** : neuropathie périphérique. **Très rare** : réactions anaphylactiques (ces réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent potentiellement engager le pronostic vital). **Population pédiatrique** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Autres populations particulières** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Autres populations particulières** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation

REGARDEZ

...ce qui nous fait vraiment plaisir.

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

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

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



Novo Rapid®
(insuline asparte)

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

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

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

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

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

NOVO NORDISK

Prix de Diabétologie

2017 - 2018

Le Prix Novo Nordisk de Diabétologie est un prix organisé tous les deux ans ayant pour but de promouvoir la recherche dans le domaine du diabète. En plus de la recherche clinique, des projets épidémiologiques et fondamentaux peuvent également être pris en considération.

Le prix, qui en est à sa 14ème édition, a été décerné pour la première fois en 1990 et compte bon nombre de projets et de lauréats.

Le lauréat de la dernière édition est le Prof. Dr. Christophe De Block pour son travail de recherche : "Continuous glucose monitoring : Ready for prime time".

L'inscription se déroule au moyen d'un courrier électronique adressé à dvra@novonordisk.com mentionnant les coordonnées du candidat ainsi que le titre du projet. La date limite pour l'envoi de la thèse est le 31 décembre 2017 et le prix sera décerné lors du dernier trimestre de l'année 2018.

Le candidat doit être titulaire du diplôme de médecin et il/elle ne peut avoir atteint l'âge de 45 ans au 31 décembre 2018. Le candidat doit être attaché à une institution belge ou luxembourgeoise.

Novo Nordisk est une entreprise de santé, leader mondial dans le traitement du diabète, forte de 90 années d'innovation. Cet héritage nous a procuré l'expérience et l'expertise nécessaires afin d'aider les personnes à combattre d'autres affections chroniques graves: troubles de la croissance, hémophilie ainsi que l'obésité. Novo Nordisk, dont le siège social est situé au Danemark, emploie environ 42 000 personnes dans 77 pays et commercialise ses produits dans plus de 165 pays.

Traitement du risque cardiovasculaire global par la combinaison fixe d'ASCOT : atorvastatine, perindopril et amlodipine

Olivier S. Descamps

Treatment of global cardiovascular risk with fixed-dose ASCOT combination: atorvastatin, perindopril, and amlodipine

A fixed combination product, composed of atorvastatin, perindopril and amlodipine, such as that used in the ASCOT study, has just been marketed by the Servier company under the trade name LIPERTANCE®. This provides us the opportunity to recall the usefulness of this double approach targeting both high blood pressure and high cholesterol levels in cardiovascular prevention. The ASCOT study has definitely proven the remarkable cardiovascular benefit of this combination in primary prevention for hypertensive patients with moderately-high cholesterol levels.

KEY WORDS

cardiovascular disease, cardiovascular prevention, hypercholesterolemia, high blood pressure, LDL cholesterol, atherosclerosis

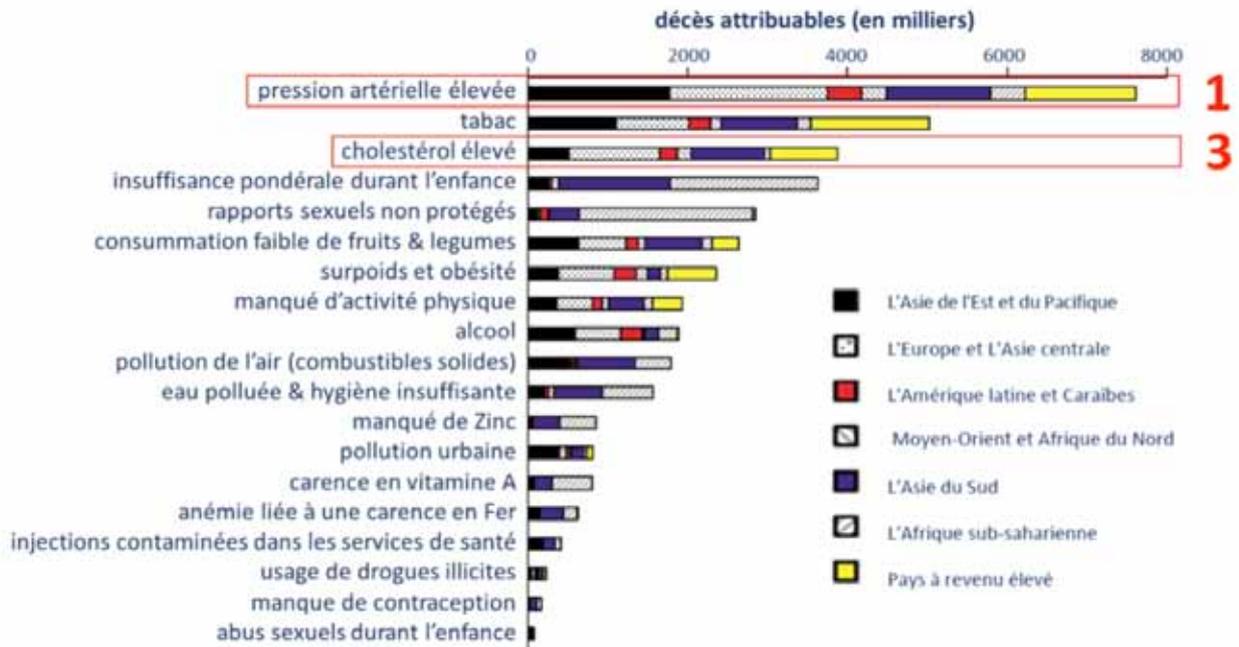
Une combinaison fixe, composée d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine, comme celle utilisée dans l'étude ASCOT vient d'être commercialisée par la firme Servier sous le nom de LIPERTANCE®. C'est l'occasion de rappeler l'intérêt d'une telle double approche ciblant à la fois l'hypertension et l'hypercholestérolémie en prévention cardiovasculaire. Ainsi l'étude ASCOT a prouvé le bénéfice remarquable cardiovasculaire d'une telle combinaison en prévention primaire chez des patients hypertendus présentant un taux de cholestérol modérément élevé.

INTRODUCTION

Malgré les thérapeutiques modernes, l'hypertension artérielle reste encore la championne du monde des facteurs de risque pour la mortalité. Fumer se place en deuxième position sur le podium, et la dyslipidémie se trouve en troisième place (1) (Figure 1). Selon le « 2010 Global Burden of Disease study », plus de 2 millions de décès par an peuvent être attribués aux effets d'un taux de cholestérol élevé, et plus de 9 millions aux effets d'une pression artérielle élevée (2). Ces facteurs de risque se retrouvent souvent associés chez un même individu : un patient hypertendu sur deux présente aussi une hypercholestérolémie (3). Le risque cardiovasculaire chez ces patients est alors 4 fois plus élevé que le risque d'un patient normotendu avec un taux de cholestérol normal (4). On estime à 2 millions le nombre de belges souffrant d'hypertension et à 1,5 millions le nombre de belges recevant une statine et il n'est pas impossible que ces chiffres augmentent encore dans les années à venir.

De multiples raisons expliquent le manque de contrôle de ces facteurs de risques importants. Entre autres, le manque d'observance thérapeutique (la capacité du patient à prendre correctement le traitement prescrit) et d'adhésion (la motivation du patient et sa coopération active à suivre un traitement (5) et l'inertie thérapeutique du soignant. Il est connu que l'observance d'un patient pour son traitement tend à se réduire avec le nombre de prises de médicaments par jour (6). Chez des patients souffrant de maladie coronarienne chronique, la non observance de médicaments cardio-protecteurs (β -bloquants, inhibiteurs de l'enzyme conversion de l'angiotensine ou statines) est associée à une augmentation relative de 10 % à 40 % du risque d'hospitalisations cardiovasculaires et une augmentation relative de 50 % à 80 % du risque de mortalité (7). Il est aussi une habitude du praticien de séquencer la prise en charge de son patient

Figure 1



en prenant en charge un problème à la fois. Toutefois, chez un patient à risque cardiovasculaire élevé et présentant de multiples facteurs de risque, il faut se poser la question : **ne devrait-on pas traiter le risque cardiovasculaire d'emblée plus globalement plutôt qu'un facteur de risque l'un après l'autre ?**. Ainsi, des études tendent à démontrer que même une baisse relativement limitée du nombre de facteurs de risque peut entraîner une réduction plus importante du risque cardiovasculaire par rapport à une baisse très importante d'un seul facteur de risque (8). Cette approche d'un traitement global pourrait encore être renforcée à l'heure où les recommandations préconisent d'intensifier les traitements de chaque facteur de risque

RENFORCER LE TRAITEMENT DE CHAQUE FACTEUR DE RISQUE

Il ressort des méta-analyses sur les nombreuses études d'intervention avec une statine que toute réduction de 40 mg/dL de cholestérol LDL conduit à une réduction de 20% du risque cardiovasculaire mortel et non mortel et cela quel que soit le taux de cholestérol LDL au départ (9). Les récentes recommandations prônent l'intensification des traitements hypocholestérolémiantes afin d'atteindre une réduction d'au moins 50% du cholestérol LDL chez les patients à risque élevé et à très haut risque.

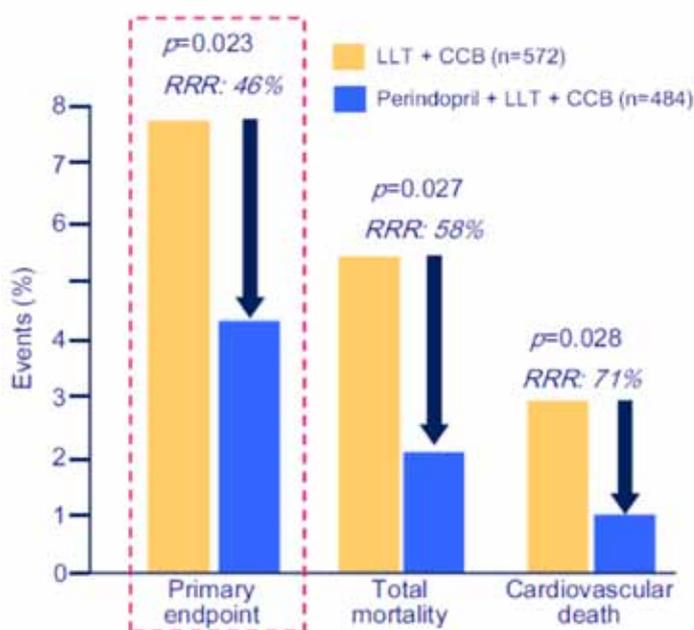
En ce qui concerne l'hypertension, les directives européennes recommandent actuellement l'utilisation d'associations d'antihypertenseurs pour corriger l'hypertension en mettant notamment en avant l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un antagoniste

calcique en raison de la supériorité pronostique par rapport à d'autres combinaisons (10). Cette combinaison apparaît également favorable pour les patients coronariens stables où l'IEC améliore le pronostic du patient tandis que l'anticalcique permet de diminuer les symptômes du patient (11)

COMBINER LE TRAITEMENT DES FACTEURS DE RISQUE

Les directives européennes pour le traitement de l'hypertension recommandent l'utilisation des statines chez les patients dyslipidémiques, ainsi que chez les patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire. Des preuves solides démontrent l'efficacité et le profil d'innocuité favorable de la combinaison d'une thérapie hypolipémiante, d'un inhibiteur de l'ECA et d'un antagoniste calcique. Dans l'étude EUROPA (*EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease*), une sous-analyse du patient traité avec un traitement hypolipémiant (une statine dans 90% des cas) + antagoniste calcique ± perindopril a démontré que l'ajout de perindopril à un traitement par un antagoniste calcique et un hypolipémiant entraînait une baisse significative ($p = 0,02$) de 46 % du critère combiné de la mortalité cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde et de l'arrêt cardiaque (12) (Figure 2). Ces résultats ont également été observés chez les patients hypertendus dans le bras « hypolipémiant » de l'étude ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*).

Figure 2



L'étude ASCOT évaluait chez 19.257 patients hypertendus sans antécédents cardiaques confirmés mais avec au moins 3 facteurs de risque additionnels (par exemple : plus de 55 ans, de sexe masculin et fumeur) et donc considérés comme à risque modéré, les effets sur la protection cardiovasculaire d'une nouvelle *versus* une ancienne stratégie de traitement de l'hypertension : l'ancienne stratégie étant celle utilisée et recommandée dans le traitement de première ligne de l'hypertension en Belgique à l'époque (début 2000), soit un traitement combinant un bêta-bloquant, l'atenolol, à un diurétique tandis que la nouvelle stratégie consistait en une association d'un

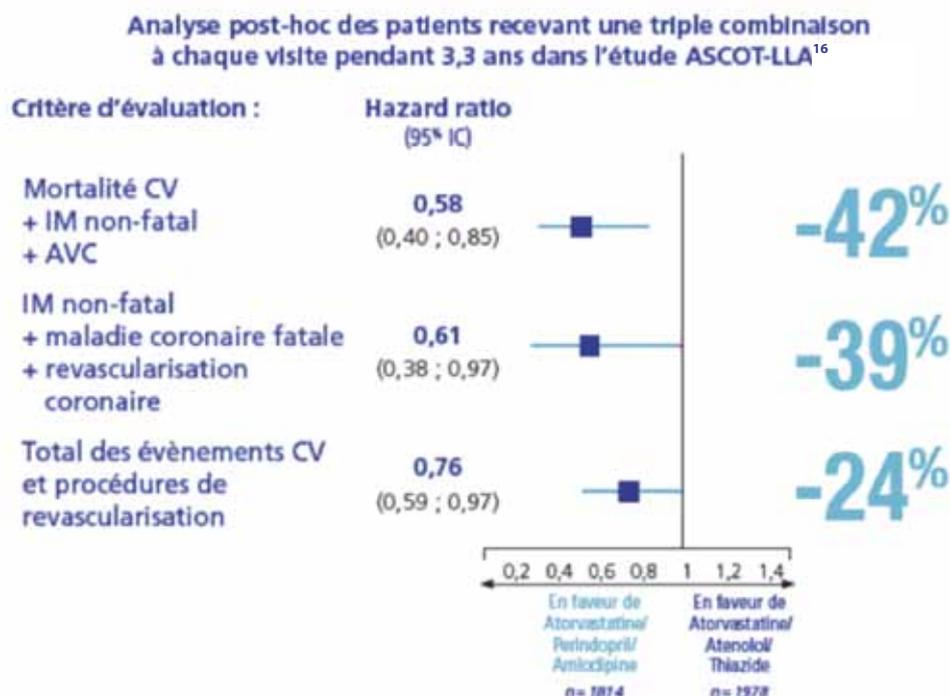
antagoniste calcique, l'amlodipine, et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, le perindopril. Dans cette étude, 10.305 patients avec un taux de cholestérol modérément élevé ≤ 250 mg/dL recevaient en plus un hypolipémiant composé d'atorvastatine ou un placebo. ASCOT était ainsi la première étude européenne de grande envergure à combiner ces deux stratégies de traitement. La nouvelle stratégie de traitement de l'hypertension par combinaison amlodipine-perindopril a permis de réduire le risque du critère d'évaluation primaire (infarctus du myocarde non-fatal et maladie coronarienne fatale) de 10% et des critères d'évaluation secondaire tels que AVC (-13%), incidents coronariens (-13%), mortalité cardiovasculaire (-14%) mais aussi de développer un diabète (-30%) par rapport au traitement traditionnel (13). L'analyse de ces 10.305 patients randomisés dans un groupe placebo et un groupe traité avec l'atorvastatine démontre que la statine contribuait à réduire le risque d'infarctus myocardial non-fatal et de la maladie coronarienne fatale de 36% ($p < 0,001$) (14), du risque cardiovasculaire total de 21% ($p < 0,0005$) et d'AVC de 27% ($p = 0,024$), indépendamment du taux de cholestérol initial du patient. Tous ces chiffres traduisaient l'analyse séparée des effets des 2 régimes anti-hypertenseurs et de la statine (*versus* placebo) indépendamment l'un de l'autre. Mais il est encore plus intéressant d'examiner comment ces deux lignes de traitement (HTA et Lipides) interagissent sur le bénéfice cardio-vasculaire.

Ainsi, l'atorvastatine réduisait le risque relatif du critère d'évaluation primaire (infarctus du myocarde non-fatal et maladie coronarienne fatale) de 53 % ($P < 0,0001$) parmi les patients celles allouées au traitement à base d'amlodipine \pm perindopril contre 16 % (p : NS) chez ceux alloués au traitement à base d'atenolol et bendrofluméthiazide (15) (Tableau 1). Pour cette comparaison entre la combinaison libre de Lipertance® [atorvastatine + perindopril & amlodipine] et la combinaison [atorvastatine + atenolol & bendrofluméthiazide], une sous-analyse de l'étude ASCOT-LLA, chez les patients sous ces traitements pendant la durée complète de l'étude, a démontré que la

Tableau 1 : Comparaison des bénéfices en terme de réduction des critères d'évaluation primaire dans les deux études (HOPE-3 et ASCOT) selon les bras de traitements tensionnels et lipidiques

ASCOT		HOPE-3	
Critère d'évaluation primaire : infarctus myocarde non-fatal + maladie coronarienne fatale		Critère d'évaluation primaire : mortalité cardiovasculaire + infarctus myocarde non-fatal + accident vasculaire cérébral non-fatal + arrêt cardiaque réanimé + insuffisance cardiaque + revascularisation	
Statine testée: atorvastatine (Stat) <i>versus</i> placebo (Plac)		Statine testée: rosuvastatine (Stat) <i>versus</i> placebo (Plac)	
Antihypertenseurs testés : amlodipine + perindopril (AmPe) <i>versus</i> atenolol + bendrofluméthiazide (AtBe)		Antihypertenseurs testés : candesartan + hydrochlorothiazide (CaHc) <i>versus</i> placebo (Plac)	
Groupes	Réduction du critère d'évaluation primaire	Groupes	Réduction du critère d'évaluation primaire
AtBe + Plac	Comparateur	Pla + Plac	Comparateur
AmPe + Plac	-10% (NS)*	CaHc + Plac	-5% (NS)
AtBe + Statine	-16% (NS)	Plac + Statine	-25%
AmPe + Statine	-53%	CaHc + Statine	-28%

Figure 3



combinaison libre composant le Lipertance® apportait une réduction de 42% (HR 0,58 IC:0,40 - 0,85) du risque relatif de la mortalité cardiovasculaire, IM non-fatal, ou AVC. Des effets similaires sont observés pour les autres objectifs de cette sous-analyse (16) (Figure 3).

EXPLICATION DE LA SYNERGIE ATORVASTATINE + PERINDOPRIL + AMLODIPINE

Les résultats positifs de la combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril démontré dans l'études ASCOT soulèvent la question du mécanisme d'une telle synergie pour lutter contre l'athérosclérose. L'atorvastatine, l'amlodipine et le perindopril ont tous trois des propriétés anti-athérosclérotiques avérées. Ils inhibent le dysfonctionnement endothélial, l'oxydation des LDL, la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses ainsi que la dégradation de la capsule fibreuse de la plaque athérosclérotique (16). La stabilité accrue des plaques athérosclérotiques et la différenciation améliorée des cellules musculaires lisses lors d'un traitement par combinaison atorvastatine-amlodipine-perindopril peuvent expliquer les bénéfices cardiovasculaires (Figure 4).

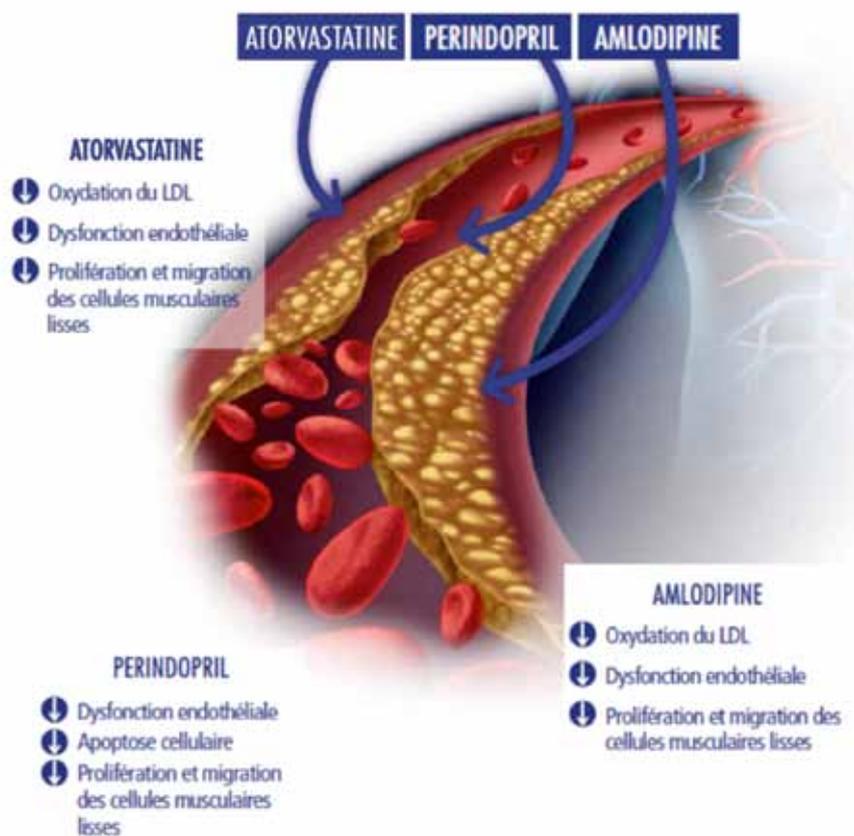
LIPERTANCE® : UNE COMBINAISON FIXE ATORVASTATINE + PERINDOPRIL + AMLODIPINE

Une association fixe, composée d'atorvastatine, perindopril, et amlodipine, comme celle utilisée dans l'étude ASCOT, a été commercialisée par la firme Servier sous le nom de LIPERTANCE®. Ce médicament est disponible en 3 dosages et remboursé en chapitre 1 catégorie B. Les trois dosages disponibles associent atorvastatine 20 mg avec perindopril 5 mg ou 10 mg et amlodipine 5 mg, ou atorvastatine 40 mg avec perindopril 10 mg et amlodipine 10 mg, soit Lipertance® 20/5/5, Lipertance® 20/10/5 et Lipertance® 40/10/10.

Lipertance® est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlodipine pris simultanément aux mêmes posologies. Le traitement habituel est d'un comprimé par jour le matin avant le repas.

Les molécules utilisées dans cette association fixe sont des molécules reconnues dans la pratique clinique pour leur efficacité et la protection cardiovasculaire confirmées dans plusieurs grandes études cliniques. Rappelons brièvement

Figure 4



quelques propriétés pharmacologiques principales de ces composants déjà bien connus grâce à 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/).

L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, enzyme responsable du contrôle du taux de biotransformation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A en mévalonate, un précurseur des stérols, et en particulier du cholestérol. L'atorvastatine diminue le taux de cholestérol plasmatique et les concentrations sériques des lipoprotéines en inhibant l'HMG-CoA réductase et, par conséquent, la biosynthèse hépatique du cholestérol. L'atorvastatine accroît également le nombre de récepteurs LDL à la surface des hépatocytes, amplifiant ainsi le captage et le catabolisme des LDL. L'atorvastatine diminue la synthèse des LDL et le nombre des particules de LDL. Elle entraîne une augmentation importante et prolongée de l'activité des récepteurs LDL ainsi qu'une amélioration qualitative des particules de LDL circulantes. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de l'atorvastatine est d'environ 14 heures chez l'homme. La demi-vie de l'activité d'inhibition de l'HMG-CoA réductase est d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites actifs, ce qui permet une prise unique par jour couvrant les 24 heures à tout moment de la journée, y compris le matin. Des

études qui comparent la prise matinale d'atorvastatine avec une prise le soir ont démontré qu'il n'y a pas de différence dans l'efficacité quel que soit le moment de la prise d'atorvastatine (17,18).

Le perindopril est un IEC à longue durée d'action très bien étudié dans l'hypertension artérielle (19). Il agit en bloquant la formation de l'angiotensine II et de l'aldostérone et donc leurs actions indésirables sur les vaisseaux et le cœur. Le perindopril, comme tout inhibiteur du SRAA, diminue les résistances vasculaires périphériques et l'expansion de la volémie (via la baisse de la rétention hydro-sodée induite par le SRAA). Par l'ensemble de ces mécanismes, il diminue la pression artérielle et la post-charge cardiaque. Par conséquent, le débit sanguin périphérique augmente sans effet significatif sur la fréquence cardiaque. En règle générale, le débit sanguin rénal augmente aussi, avec un débit de filtration glomérulaire restant habituellement inchangé. Le perindopril inhibe également l'angiotensine convertase tissulaire et peut, dès lors, exercer directement des effets protecteurs sur la dysfonction endothéliale. L'activité antihypertensive est maximale entre 4 et 6 heures après une prise unique et se maintient pendant au moins 24 heures grâce à son ratio vallée/pic qui est de l'ordre de 87 - 100 %.

L'amlodipine est un inhibiteur du flux ionique calcique appartenant à la famille des dihydropyridines qui inhibe l'entrée transmembranaire des ions calcium dans

le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Le mécanisme d'action antihypertenseur est lié à un effet relaxant direct au niveau du muscle lisse vasculaire. L'effet de l'amlodipine est non seulement antihypertenseur, mais aussi anti-angoreux. Le mécanisme précis par lequel l'amlodipine agit sur l'angor n'a pas été complètement élucidé, néanmoins l'amlodipine réduit la charge ischémique totale par les deux mécanismes d'action suivants : l'amlodipine dilate les artérioles périphériques et diminue la résistance périphérique totale contre laquelle le cœur travaille. Ceci s'accompagne d'une baisse de la consommation énergétique du myocarde et de ses besoins en oxygène, tant que la fréquence cardiaque reste stable. Le mécanisme d'action de l'amlodipine implique également une vasodilatation des artères principales et des artérioles coronaires, à la fois dans les régions saines et dans les régions ischémiques. Cette dilatation augmente l'apport myocardique en oxygène chez les patients présentant des spasmes artériels coronaires (angor de Prinzmetal ou divers types d'angor). La demi-vie d'élimination plasmatique terminale est d'environ 35 à 50 heures, et est compatible avec une administration en une prise unique journalière.

Compte tenu de la longue demi-vie des trois molécules, une seule prise par jour couvre les 24 heures, ce qui est particulièrement important du point de vue du contrôle de la pression artérielle et de l'observance thérapeutique.

UN INTÉRÊT AUSSI DANS L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE

L'adhérence thérapeutique est influencée par des caractéristiques propres au patient, à la maladie chronique, et à la thérapeutique elle-même. La thérapeutique peut être optimisée en prescrivant des associations fixes pour le traitement de multiples facteurs de risque. Une méta-analyse de trois grandes études sur l'utilisation des associations fixes démontre que l'utilisation des associations fixes augmente l'adhérence thérapeutique de 44% chez ceux qui ont une mauvaise adhérence à la base (20). Les autres avantages potentiels d'une association fixe sont un spectre thérapeutique plus large via des mécanismes d'action complémentaires, une durée d'action plus longue grâce à une meilleure pharmacodynamique, une réduction des effets indésirables grâce à l'usage des dosages plus bas, et un coût moindre pour le patient et la société.

D'AUTRES COMBINAISONS POSSIBLES ?

Une seule autre combinaison anti-hypertenseurs et statines a été testée jusqu'à présent. Ainsi dans l'étude HOPE-3 (12.705 personnes) avait évalué 4 quatre bras d'intervention combinant le candésartan et la rosuvastatine chez des patients sans aucune maladie cardiovasculaire et à risque intermédiaire avec ou sans hypertension (en raison d'un âge d'au moins 55 ans pour les hommes, ou 60 ans pour les femmes, et de l'association

de facteurs de risques tels que HTA et/ou diabète et/ou troubles lipidiques et/ou tabagisme et/ou obésité abdominale). L'étude utilise un plan factoriel 2 X 2, c'est à dire que les malades sont répartis entre rosuvastatine 10 mg/jour ou candésartan 16 mg/j + hydrochlorothiazide (HCTZ) 12,5 mg/jour ou les 2 associés ou un double placebo. Les différences de méthodologie entre cette étude et celle d'ASCOT sont donc que les patients ne sont pas connus pour avoir une hypertension et que le traitement candésartan-HCTZ n'est pas comparé à un autre régime « anti-hypertenseur mais bien au placebo. Le critère d'évaluation primaire diffère aussi en ce qu'il incluait la mortalité CV, les infarctus du myocarde ou AVC non fatal, des arrêts cardiaques récupérés et les revascularisations artérielles (auquel est ajoutée la survenue d'insuffisance cardiaque pour l'étude concernant l'hypertension), donc plus large que celui d'ASCOT (infarctus du myocarde non-fatal et maladie coronaire fatale). Dans les analyses séparées des deux lignes de traitement, le traitement par rosuvastatine s'associait à une réduction de 35 mg/dL du LDL-C et une réduction du critère d'évaluation primaire cardiovasculaire de 25%, (soit une ratio entre la réduction LDL/ bénéfice cardiovasculaire qui s'aligne donc bien sur la relation connues avec les statines - une réduction de 20% du risque cardiovasculaire pour toute diminution de 40 mg/dL du taux de LDL-C) (21) tandis que le traitement « antihypertenseur » n'apparaissait d'aucun bénéfice pour la population globale malgré une diminution moyenne de 6.0/3.0 mm Hg. Un bénéfice du traitement antihypertenseur apparaissait toutefois significatif (-24%) dans le tertile supérieur (PA systolique >143 mm Hg) de pression artérielle systolique (analyse pré-spécifiée), c'est-à-dire chez les personnes en pré-hypertension (22).

Qu'en est-il d'une interaction entre ces deux lignes de traitement (HTA et Lipides) sur le bénéfice cardiovasculaire ? Contrairement à l'étude ASCOT, le traitement antihypertenseur dans l'étude HOPE-3 n'a pas pu démontrer de synergie avec la statine pour l'entière de la cohorte. On voit en effet (Tableau 2) que la combinaison [rosuvastatine + candésartan & HCTZ] donnait un effet semblable à la rosuvastatine seule (+ placebo) : 25 vs. 28% de réduction du critère d'évaluation primaire. Autrement dit, l'effet bénéfique de cette combinaison semblait intégralement résulter de la statine. Il est possible que la démonstration d'un manque d'interaction résultait d'une puissance insuffisante étant donné qu'il n'y a eu que 117 événements selon le critère d'évaluation primaire (contre 254 dans ASCOT selon un critère pourtant moins large). Ces derniers chiffres suggèrent aussi une population à moindre risque dans l'étude HOPE-3 que dans l'étude ASCOT. La puissance statistique était aussi insuffisante pour examiner l'interaction dans le groupe de patients avec la tension la plus élevée (>143 mm Hg) (23).

Tableau 2 : Différentes combinaisons de dosages de Lipertance®. Comme moyen simple pour comprendre à quoi les 2 doses successives correspondent, prendre l'ordre (« LIP » pour lipide donc statine, « PER » pour perindopril, et « Ance » avec comme première lettre pour Amlodipine)

Lipertance® 20/5/5	Lipertance® 20/10/5	Lipertance® 40/10/10
Atorvastatine 20 mg	Atorvastatine 20 mg	Atorvastatine 40 mg
Perindopril 5 mg	Perindopril 10 mg	Perindopril 10 mg
Amlodipine 5 mg	Amlodipine 5 mg	Amlodipine 10 mg

CONCLUSION

Dans la médecine moderne, il y a un fort besoin et aussi la recommandation de traiter le risque cardiovasculaire global des patients au lieu de traiter les différents facteurs de risque séparément l'un à côté de l'autre. La combinaison fixe d'atorvastatine, perindopril et amlodipine commercialisée par la firme Servier sous le nom de LIPERTANCE® répond au concept de poly-pill

capable de traiter le risque cardiovasculaire global Cette combinaison d'atorvastatine, perindopril et amlodipine, a en effet une synergie anti-athérosclérotique unique offrant une forte protection cardiovasculaire comme cela a été démontré dans l'étude ASCOT. Elle peut être utilisée chez le patient avec une hypertension et/ou une maladie coronaire stable associé à une dyslipidémie avec trois dosages logiques permettant une prescription individualisée des trois principes actifs.

RÉFÉRENCES

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006 ; 27;367(9524):1747-57.
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;;380(9859):2224-60.
- Thoenes M, Bramlage P, Zhong S, Shang S, Volpe M, Spirk D. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012:925046.
- Keith C Ferdinand. Primary Prevention Trials: Lessons Learned About Treating High-Risk Patients With Dyslipidemia Without Known Cardiovascular Disease. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7):1091-1097.
- Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? Compliance, therapeutic observance and therapeutic adherence: what do we speak about? *Revue des Maladies Respiratoires* 2005 ; 22(1) ; 31-34.
- Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication Adherence. Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-3035.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155: 772-779.
- Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434-441.
- Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ; 376, 1670-1681.
- 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). *Eur Heart J* 2013 ; 34(28):2159-219.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38):2949-3003.
- Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple Combination Therapy for Global Cardiovascular Risk: Atorvastatin, Perindopril, and Amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(4):241-53.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; ASCOT Investigators. 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(9489):895-906.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid

RÉFÉRENCES

- Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
- 15 Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.*; ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27(24):2982-8.
 - 16 Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple Combination Therapy for Global Cardiovascular Risk: Atorvastatin, Perindopril, and Amlodipine. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16(4):241-53.
 - 17 Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol* 1996 Jul;36(7):604-9.
 - 18 Plakogiannis R, Cohen H, Taft D. Effects of morning versus evening administration of atorvastatin in patients with hyperlipidemia. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(23):2491-4.
 - 19 Ghiadoni L. Perindopril for the treatment of hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(10):1633-42.
 - 20 Huffman MD. The Polypill: From Promise to Pragmatism. *PLoS Med* 2015;12(8):e1001862.
 - 21 Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, *et al.*; HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2021-31.
 - 22 Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, *et al.*; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2009-20.
 - 23 Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, *et al.*; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2032-43.

AFFILIATIONS

1. Olivier S. Descamps, département de médecine interne des centres Hospitaliers Jolimont et Service de cardiologie des cliniques universitaires Saint-Luc

La relecture de l'article a été soumise au département scientifique de Servier Belgique à la demande de l'auteur.

CORRESPONDANCE

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont,
Département de médecine interne
7100 Haine Saint-Paul - tel 064/23 31 67
Cliniques universitaires Saint-Luc,
Service de cardiologie
1200 Bruxelles - tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com



Xarelto®

rivaroxaban



Une même efficacité, dans deux fois moins de volume.



Humalog 200 units/ml
KwikPen™

insuline lispro (rDNA origin) injection
200 units/ml

- ▶ Une bioéquivalence démontrée avec Humalog® 100 UI/ml à unités égales
- ▶ Pour une même dose, deux fois moins de volume à injecter*
- ▶ Moins de stylos à gérer par mois
- ▶ Disponible en stylo KwikPen™

Humalog® 200 UI/ml KwikPen™ doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 UI d'insuline rapide.

*Comparativement à Humalog 100 UI/ml

Humalog 200 U/ml INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Humalog 200 UI/ml, solution injectable en stylo prérempli 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Un ml de solution contient 200 unités (équivalent à 6,9 mg) d'insuline lispro*. Chaque stylo contient 600 unités d'insuline lispro dans une solution de 3 ml. *Produite par E. Coli par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable. KwikPen. Solution aqueuse, limpide, incolore. 4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement des adultes atteints de diabète nécessitant un traitement par insuline pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog 200 UI/ml KwikPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète. 4.2. Posologie et mode d'administration Posologie La posologie est déterminée par le médecin, selon les besoins du patient. Humalog peut être administré peu de temps avant les repas. Quand cela est nécessaire, Humalog peut être administré juste après les repas. Après administration sous-cutanée, Humalog agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer une injection d'Humalog très peu de temps avant ou après les repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre ou à différents moments chez le même sujet. Le début d'action, plus rapide comparé à l'insuline humaine rapide, est maintenu indépendamment du site d'injection. La durée d'action d'Humalog dépend de la dose, du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Humalog peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action ou des sulfamides hypoglycémiantes, sur les conseils du médecin. Humalog 100 UI/ml KwikPen et Humalog 200 UI/ml KwikPen Humalog KwikPen est disponible en deux concentrations. Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Les deux stylos préremplis, Humalog 100 UI/ml KwikPen et Humalog 200 UI/ml KwikPen délivrent de 1 à 60 unités en une seule injection, par paliers de une unité. Le nombre d'unités s'affiche dans la fenêtre de lecture du stylo indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. Humalog 200 UI/ml KwikPen doit être réservé pour le traitement des patients atteints de diabète nécessitant des doses quotidiennes de plus de 20 unités d'insuline d'action rapide. La solution d'insuline lispro contenant 200 UI/ml ne doit pas être prélevée du stylo prérempli (appelé « KwikPen ») ou mélangée avec tout autre insuline (voir rubrique 4.4 et rubrique 6.2). Populations particulières Insuffisance rénale Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Les besoins en insuline peuvent diminuer chez les patients présentant une insuffisance hépatique du fait d'une diminution de la capacité de la gluconéogenèse et de la diminution de l'élimination de l'insuline; cependant, chez les patients ayant une insuffisance hépatique chronique, l'augmentation de l'insulino-résistance peut conduire à une augmentation des besoins en insuline. Mode d'administration Humalog solution injectable doit être administré par voie sous-cutanée. L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ. Lors de l'injection sous-cutanée d'Humalog, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection. Les patients doivent être éduqués pour utiliser une technique d'injection correcte. Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé dans une pompe à insuline. Humalog 200 UI/ml KwikPen solution injectable ne doit pas être utilisé par voie intraveineuse. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Hypoglycémie. 4.4. Effets indésirables Résumé du profil de sécurité L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement par insuline lispro chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort. L'hypoglycémie pouvant résulter à la fois d'un excès d'insuline et d'autres facteurs tels que l'apport alimentaire et la dépense énergétique, aucune fréquence de survenue des hypoglycémies ne peut être présentée. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables rapportés lors des études

cliniques sont repris ci-dessous, selon les termes de la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences de survenue (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare : $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire					
Allergie locale		X			
Allergie générale				X	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Lipodystrophie			X		

Description des effets indésirables ci-dessus mentionnés Allergie locale L'allergie locale est fréquente. Une rougeur, un oedème et des démangeaisons peuvent survenir au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. Allergie générale L'allergie générale, qui est rare mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps, une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls ou une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital. Lipodystrophie Une lipodystrophie au site d'injection est peu fréquente. Oedèmes Des cas d'oedèmes ont été rapportés lors du traitement par insuline, en particulier si un mauvais contrôle métabolique précédent est amélioré par une insulinothérapie intensifiée. 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 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (www.afmps.be ou adversedrugreactions@fagg-afmps.be), ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Pays-Bas 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EU/1/96/007/039 EU/1/96/007/040 EU/1/96/007/041 EU/1/96/007/042 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation: 30 avril 1996 Date du dernier renouvellement : 30 avril 2006 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 12/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale.



La mise sur le marché d'Humalog 200 est assortie d'un RMA (Risk Minimisation Activities). Pour obtenir des exemplaires de ce RMA, veuillez contacter medinfo_belgium@lilly.com

Les autres notices d'Humalog® 100 UI/ml, Humalog® Mix25 et Humalog® Mix 50 peuvent être demandées au Service Médical de Lilly Benelux (02/548 84 94). Attention, ces insulines ont un profil d'action différent et une apparence différente (translucide ou laiteuse selon la composition en insuline).

Lilly

PRIX SIMONART 2017

Le **Dr Bernard Hanseeuw** est le **lauréat du prix Simonart 2017** et l'article ici publié synthétise l'objet des travaux couronnés par cette récompense prestigieuse.

C'est en 1969 que le Professeur Baron André Simonart (1903-1992) décida d'affecter l'intégralité des dons recueillis à l'occasion de son éméritat à la création d'une fondation visant à encourager les recherches en pharmacologie parmi les étudiants et anciens étudiants de l'Université catholique de Louvain et la Katholieke Universiteit Leuven. Au travers d'un prix décerné tous les trois ans, la Fondation Simonart récompense l'auteur de travaux en recherche biomédicale susceptibles de faire progresser la pharmacologie clinique.

La Fondation Simonart confie la sélection du lauréat à un collège d'experts impliqués dans l'enseignement de la pharmacologie dans les deux universités-sœurs où le professeur Simonart a lui-même enseigné. Depuis la création de la Fondation, 16 prix ont été octroyés. Le Dr Bernard Hanseeuw rejoint ainsi le groupe de brillants chercheurs récompensés et qui font la fierté de nos institutions universitaires.

Le Docteur Bernard Hanseeuw est diplômé médecin à l'UCL en 2007. Après une thèse de doctorat sur l'imagerie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer (2011) et une spécialisation en neurologie clinique (2014), il poursuit sa formation à Boston au Massachusetts General Hospital (Harvard Medical School). Il y acquiert l'expertise nécessaire à l'interprétation de l'imagerie des protéines tau et amyloïde dans les phases précliniques de la maladie d'Alzheimer. De retour à l'UCL depuis janvier 2017, il partage son temps entre la Clinique de la Mémoire et une activité de recherche soutenue par le FNRS et la Fondation Recherche Alzheimer.

Plus d'informations sur la Fondation Simonart et le prix sont disponibles à l'adresse

<http://baronsimonartfoundation.org/index.php>



Docteur Bernard Hanseeuw, neurologie

Dépister et prévenir la maladie d'Alzheimer avant les pertes de mémoire : actualités et perspectives

Bernard Hanseeuw

Screening and prevention of Alzheimer's disease before memory loss: news and perspectives

Over the past few years, clinical research dedicated to preclinical Alzheimer's disease has considerably intensified. *In vivo* markers of Alzheimer's disease paved the way for (1) studies investigating the association between pathology and cognitive decline and (2) the launch of the very first preventive trials. Besides brain autopsy, cerebrospinal fluid analyses along with amyloid- and tau-specific radiotracers are now used to detect Alzheimer's disease. Further advances are expected in coming years, with an improved specificity of tau tracers, novel therapeutic targets, and a continuing increase in our understanding of Alzheimer's biological processes.

KEY WORDS

Alzheimer's disease, PET-scan, Amyloid, Tau, Aging

La recherche clinique sur les phases précliniques de la maladie d'Alzheimer est en pleine expansion. Le développement récent de marqueurs permettant de mesurer *in vivo* la pathologie Alzheimer a ouvert la voie à (1) une recherche visant à comprendre les liens entre pathologie et déclin cognitif; (2) la mise en place d'essais cliniques préventifs. Outre l'autopsie cérébrale, nous disposons aujourd'hui d'analyses du liquide céphalo-rachidien et de radiotraceurs spécifiques des protéines tau et amyloïde. La prochaine décennie s'annonce riche en découvertes avec le raffinement des traceurs tau, des cibles thérapeutiques et de notre compréhension des processus biologiques impliqués dans la maladie.

Que savons-nous à ce propos ?

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative se caractérisant par l'accumulation cérébrale de deux protéines: tau et amyloïde. Cette accumulation est longtemps asymptomatique, mais provoque à terme des pertes cognitives et un tableau de démence. Ces protéinopathies peuvent désormais se détecter non seulement à l'autopsie, mais aussi par des analyses du liquide céphalo-rachidien et des examens d'imagerie (PET-scan). Le développement de produits radio-pharmaceutiques spécifiques pour tau et amyloïde permet une évaluation de la progression dans le temps et dans l'espace (régions cérébrales) de la pathologie Alzheimer avant la survenue des symptômes. Outre leur importance diagnostique et pronostique, ces nouveaux examens complémentaires sont également appelés à jouer un rôle primordial dans l'évaluation de l'efficacité des essais cliniques.

What is already known about the topic?

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by the cerebral accumulation of two proteins: tau and amyloid. While this accumulation is asymptomatic over a long time, it eventually leads to cognitive impairment, followed by signs and symptoms of dementia. These proteinopathies can now be detected not only at autopsy, but also by cerebrospinal fluid and imaging (PET scan) analyses conducted prior to death. The development of specific radio-pharmaceutical products targeting either tau or amyloid allows for Alzheimer's disease progression to be assessed over time and space (brain regions), even prior to symptom onset. In addition to their diagnostic and prognostic relevance, these new biomarkers will play a growing role in assessing drug efficacy in clinical trials.

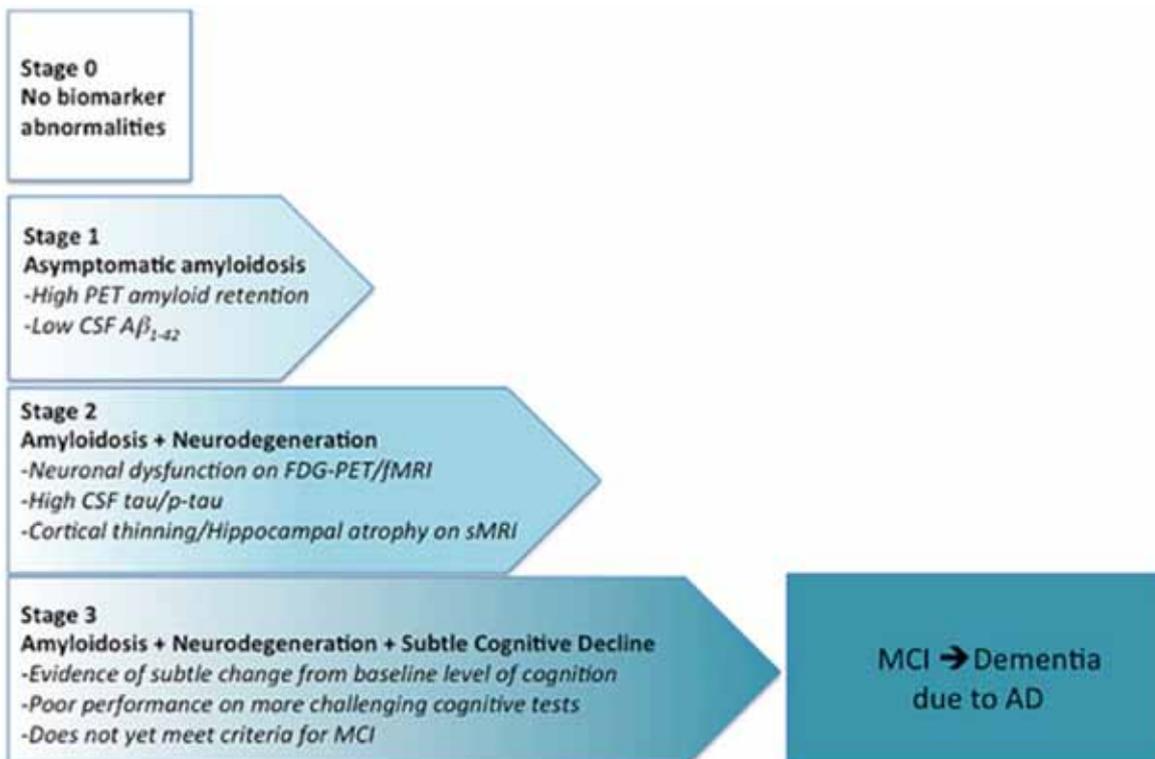
La maladie d'Alzheimer fait peur... Il s'agit de la première cause de démence et de perte d'autonomie chez les personnes âgées. Selon Alzheimer Europe, 191.000 personnes sont atteintes de démence en Belgique, soit 9% de la population de plus de 65 ans. Les seuls traitements disponibles, les cholinergiques, n'apportent qu'une amélioration modeste des symptômes, sans modifier la progression de la maladie. Les essais cliniques chez les patients déments échouent les uns après les autres. La maladie d'Alzheimer est désormais la seule, parmi les dix affections les plus létales, à ne pas disposer de moyens de guérison ni de prévention. Voici autant de raisons pour craindre cette maladie, qualifiée par certains de pandémie du XXI^e siècle. Pourtant, la recherche a fait des avancées substantielles au cours des vingt dernières années, ouvrant la voie à de potentielles avancées thérapeutiques. Même si un traitement curatif reste lointain, les premières thérapies préventives sont actuellement à l'essai. Mais avant de pouvoir prévenir, encore faut-il dépister.

La maladie d'Alzheimer se caractérise cliniquement par des pertes de mémoire d'apparition progressive évoluant vers des difficultés cognitives plus larges, entravant la vie autonome au quotidien. Elle est causée par l'accumulation cérébrale de deux protéines: tau et amyloïde-beta (A β) formant deux dépôts pathologiques: les dégénérescences neuro-fibrillaires (tau) et plaques séniles (A β). Au XX^e siècle, ces dépôts ne pouvaient être observés que *post-mortem*, en neuropathologie. Plusieurs séries d'autopsies ont démontré que tau et A β se déposent aussi chez des individus sans troubles de mémoire de leur vivant (1-3). Ces études suggèrent donc que la pathologie Alzheimer apparaît avant les premières pertes de mémoire. En

théorie, le traitement de la pathologie Alzheimer au stade préclinique devrait permettre de prévenir l'évolution de la pathologie et ses manifestations cliniques. Depuis peu, la recherche concentre ses efforts sur la prévention, et non la guérison. Il semble certes plus aisé de cibler les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la maladie, que de réparer les circuits neuronaux après qu'ils aient été détruits.

Développer des examens complémentaires pour mesurer la pathologie Alzheimer *in vivo*, chez des personnes âgées avec peu ou pas de troubles mnésiques était un préalable à tout essai thérapeutique préventif. Depuis la fin des années 1990, la concentration des protéines tau et A β peut se mesurer dans le LCR (liquide céphalo-rachidien, obtenu après ponction lombaire). Depuis peu, la localisation anatomique des dépôts peut également s'observer en PET-scan (tomographie par émission de positrons) grâce à l'injection de produits radio-pharmaceutiques spécifiques des plaques séniles (2004, Pittsburgh, PA) et dégénérescences neuro-fibrillaires (2013, Boston, MA). En permettant d'évaluer les processus pathologiques chez l'humain en vie, les biomarqueurs ont fortement accru les perspectives de recherche. Les critères de diagnostic de la maladie ont également été revus. Précédemment, une démence sans cause évidente était qualifiée de maladie d'Alzheimer probable (4); désormais, le diagnostic peut être confirmé avant le stade de démence, sur base d'examen confirmant la présence de pathologie Alzheimer (5). Des critères permettant d'évaluer les stades de la maladie avant la survenue des symptômes ont été proposés (Figure1, reproduction de (5)). La généralisation de l'usage des biomarqueurs en recherche

Figure 1 : Nouveaux critères établissant les stades de progression de la pathologie Alzheimer, avant les premiers troubles cognitifs légers (MCI en anglais)



clinique a permis d'accroître notre compréhension de la physiopathologie de la maladie et la mise sur pied d'essais cliniques préventifs. L'objet de cette revue est de faire le point sur l'état d'avancement de la recherche clinique et sur les pistes d'investigation à poursuivre dans les prochaines années.

DE L'HYPOTHÈSE AMYLOÏDE AUX ESSAIS CLINIQUES ANTI-AMYLOÏDES, EN PASSANT PAR L'IMAGERIE

L'hypothèse selon laquelle l'amyloïdose cérébrale constitue le premier événement pathologique de l'Alzheimer remonte à la découverte des gènes responsables des rares cas de maladie d'Alzheimer autosomale dominante, en 1991 (6). Puisque les trois gènes identifiés sont tous impliqués dans le métabolisme de l'A β , la cascade physiopathologique doit être A β \rightarrow tau \rightarrow mort neuronale et dysfonction cognitive.

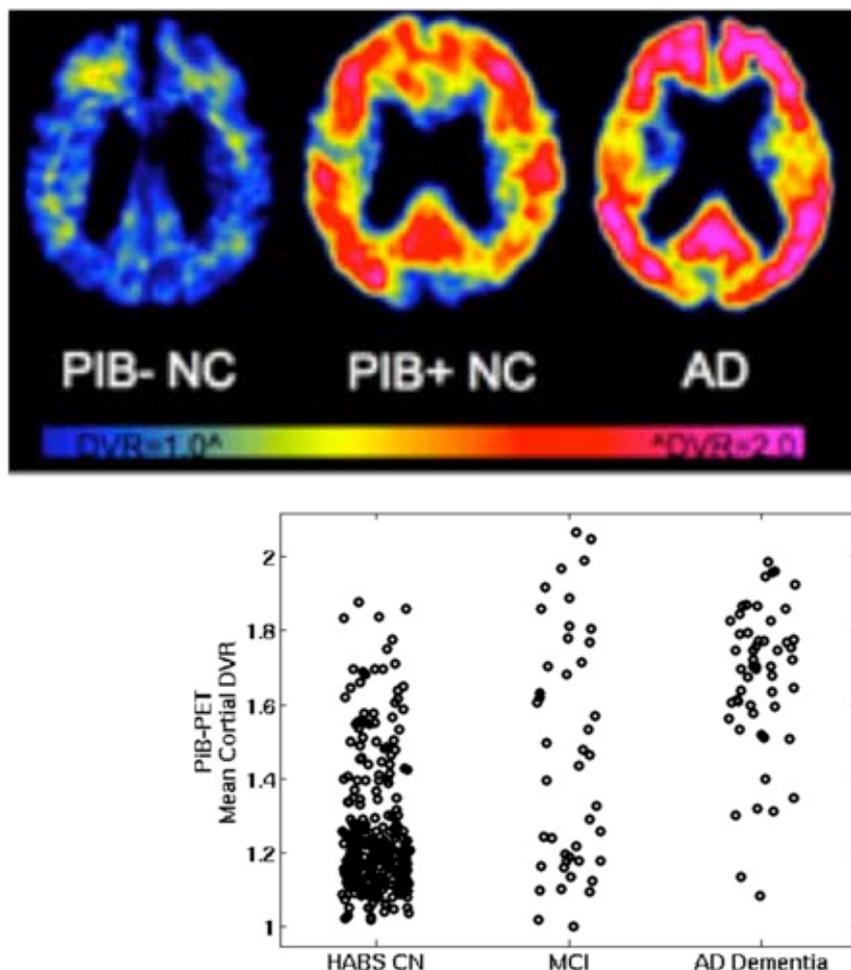
La radio-synthèse du Pittsburgh Compound B (PiB) (7) a ouvert un nouveau champ d'investigation, à savoir celui des phases précliniques de la maladie. Environ 90% des patients avec une démence d'Alzheimer, définie cliniquement, présentent une élévation de l'A β cérébral; mais un tiers des personnes âgées (>65 ans) présentent également un A β élevé (Figure 2). Il est aujourd'hui

démonstré que ces individus asymptomatiques sont ultérieurement plus à risque de déclin cognitif (8). Certains présentent par ailleurs des dysfonctions cérébrales compatibles avec un début de maladie d'Alzheimer (9). Les études LCR, moins nombreuses au vu du caractère plus invasif de la ponction lombaire chez des personnes asymptomatiques, ont observé des résultats similaires: la pathologie A β augmente le risque de déclin cognitif (10).

La plus longue durée de demi-vie des traceurs marqués au F18 (110 minutes plutôt que 20 minutes pour le PiB, marqué au C11) a permis une plus large utilisation clinique de l'imagerie amyloïde, y inclus à l'UCL. Dans une cohorte qui compte aujourd'hui 125 patients normaux ou avec troubles cognitifs légers, nous avons pu démontrer que le diagnostic clinique était modifié dans 40% des cas après réalisation d'un bilan d'imagerie avec PET-scan au F18-Flutemetamol (11).

L'imagerie amyloïde ne permet pas uniquement un dépistage de la pathologie Alzheimer, mais également une évaluation de l'efficacité des essais thérapeutiques. Trois raisons principales expliquent l'échec des nombreux essais cliniques dans la démence: (1) le stade avancé de neuro-dégénérescence chez les patients testés, le plus souvent déments (2) l'hétérogénéité des patients, ceux-ci étant inclus sur base clinique et non pathologique, (3) l'absence d'évaluation de l'engagement de la cible thérapeutique chez l'humain. L'efficacité biologique, évaluée en phase 2,

Figure 2



Images illustratives de PET-scan amyloïde (PiB) et graphiques représentant les valeurs d'amyloïde chez les sujets cognitivement normaux (CN), les patients avec troubles cognitifs légers (MCI) et ceux présentant une démence d'Alzheimer (AD). Données de l'Harvard Aging Brain study. Figure empruntée à Reisa Sperling (20).

fut en effet souvent court-circuitée au profit de la phase 3; l'efficacité clinique étant le seul paramètre objectivable en l'absence de biomarqueurs spécifiques de la pathologie. L'an dernier, l'anticorps monoclonal Aducanumab, dirigé contre les plaques séniles, fut le premier traitement à démontrer un effet dose-dépendant sur le PET-A β (12). Même si les résultats cliniques sont moins clairs chez ces patients déments légers, cela ouvre un grand espoir pour l'utilisation de ces thérapies en prévention. Un large essai clinique, nommé 'A4' pour *Anti-Amyloid in Asymptomatic Alzheimer*, actuellement en cours en Amérique du Nord et au Japon, vise à administrer des anticorps monoclonaux à des volontaires asymptomatiques mais présentant une pathologie A β sur base du PET (13). L'objectif étant de déterminer après quatre ans de suivi si les volontaires traités ont une meilleure évolution que ceux sous placebo. Une étude similaire, DIAN-TU (Dominant Inherited Alzheimer's Network-Trial Unit), a également vu le jour chez les porteurs de mutations autosomales dominantes (14).

DE LA PATHOLOGIE AUX SYMPTOMES: ANATOMIE DE LA TAUOPATHIE ET INTERACTIONS PROTÉIQUES

L'hypothèse amyloïde souffre d'un caveat: les mesures de la pathologie A β , qu'elles soient neuro-pathologiques, biochimiques (LCR), ou en imagerie expliquent fort peu les performances en mémoire d'un individu. C'est ainsi que des sujets avec des niveaux élevés d'A β peuvent avoir une mémoire tout à fait normale. Les pathologistes affirment depuis les années 1990 l'importance de l'extension des dégénérescences neuro-fibrillaires pour expliquer l'étendue des symptômes cognitifs (15). Les études LCR (16), et depuis peu par imagerie tau (9), confirment que les performances cognitives dépendent davantage de la pathologie tau. La présence d'une variabilité régionale de la tauopathie se traduit par une dysfonction spécifique de certaines régions corticales et rend compte de la variation des symptômes cognitifs rencontrée chez les patients (17). Dans la maladie d'Alzheimer, la tauopathie ne semble toutefois s'étendre au néocortex qu'en présence d'A β . Ces observations ne contredisent donc pas l'hypothèse selon laquelle la pathologie A β serait première et nécessaire à la maladie, mais il semble qu'une pathologie A β isolée ne soit pas suffisante au développement de la démence d'Alzheimer.

Cet amendement à l'hypothèse amyloïde questionne les essais cliniques visant l'A β ; si certains individus à risque ne déclinent pas dans la durée de l'étude, ils réduisent fortement notre capacité à démontrer une efficacité thérapeutique, fut-elle réelle. Une étude particulièrement éclairante montre que 33% des volontaires "sains" A β + présentent un déclin cognitif après quatre ans, mais 83% après dix ans (8), des chiffres qui confirment une longue durée pour la phase préclinique de la maladie. Développer des biomarqueurs permettant de sélectionner les sujets les plus à risque de progression rapide fait dès lors tout

son sens. Nos efforts doivent probablement se concentrer sur les individus encore cognitivement normaux mais présentant une pathologie A β et une tauopathie néocorticale débutante.

Le F18-Flortaucipir, le premier traceur spécifique de la protéine tau phosphorylée, permet d'évaluer in-vivo la progression anatomique de la tauopathie. Le signal PET corrèle bien avec les mesures du LCR (18). Les premières images obtenues à l'UCL, début 2017, montrent que la pathologie tau se dépose selon une distribution régionale similaire à l'hypométabolisme (qui en résulte vraisemblablement, Fig.3). La tauopathie semble quelque peu excéder l'hypométabolisme, suggérant une apparition antérieure.

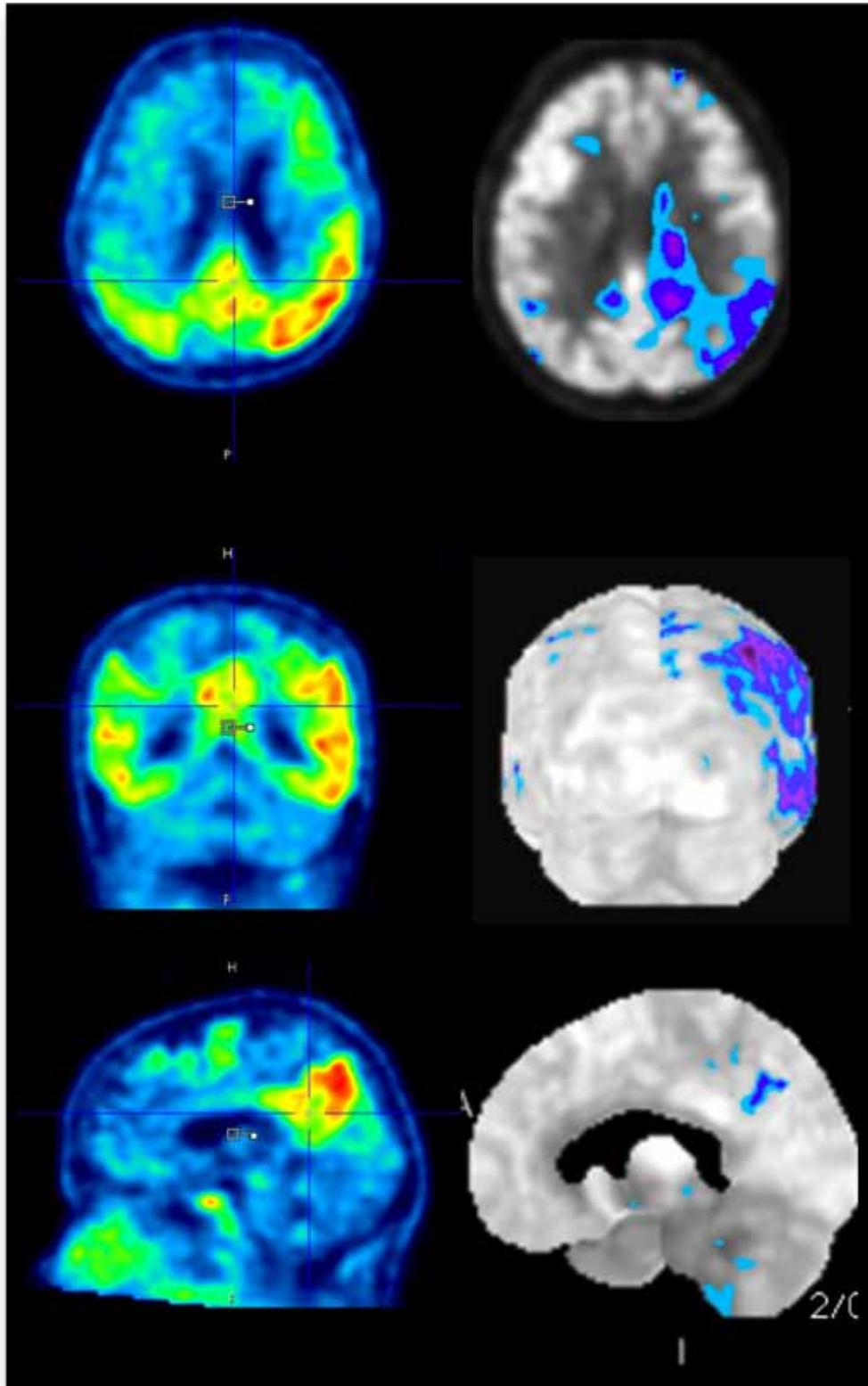
La spécificité du Flortaucipir pour la pathologie tau est toutefois relative: le traceur se fixe également à la neuro-mélanine des plexus choroïdes, rendant difficile l'interprétation du signal dans l'hippocampe adjacent. Une élévation du signal est également observée dans le lobe temporal gauche des patients présentant une démence sémantique, une affection due à des inclusions de TDP-43 et non à des dégénérescences neuro-fibrillaires. Le THK-5351, un autre traceur tau, s'avère fixer également le récepteur de la monoamine oxydase B. L'image résultante ne reflète donc que partiellement la tauopathie ce qui compromet son utilisation. Des progrès en terme de spécificité sont donc attendus dans des traceurs de seconde génération. Certains traceurs ont récemment vu le jour : le MK-6240, le PI-2620 ou le JNJ-067. Leurs propriétés pharmacologiques sont actuellement à l'étude mais certaines données préliminaires donnent espoir qu'ils soient plus spécifiques, peut-être même pour certains isoformes de la protéine tau. Alors que l'imagerie amyloïde est aujourd'hui une technique mature, dont l'utilité clinique semble bien démontrée, l'imagerie tau est un champ de recherche en plein essor, qui nécessite encore des perfectionnements avant utilisation clinique.

De récents développements dans l'analyse du LCR permettent d'identifier les isoformes de la protéine tau (19). La maladie d'Alzheimer se caractérise par une présence conjointe d'isoformes 3R et 4R de la protéine tau, contrairement à la maladie de Pick (3R) ou à la dégénérescence cortico-basale (4R) et la paralysie supranucléaire progressive (4R). Il n'est néanmoins pas encore connu si la balance entre déposition d'isoformes 3R et 4R influe sur le pronostic de la maladie; ni si cette balance influe sur la topographie régionale de la tauopathie. Des études combinées PET-LCR seront nécessaires pour répondre à ces questions importantes en vue de cibler les mécanismes physiopathologiques spécifiquement responsables de la détérioration cognitive.

Mieux comprendre les mécanismes d'interaction protéique entre A β et tau, ainsi que les mécanismes de propagation de ces pathologies permettra d'élargir les possibilités de cibles thérapeutiques, actuellement encore restreintes à l'A β . Cela nécessitera une bonne collaboration entre les sciences fondamentales et les sciences cliniques, collaboration désormais facilitée par notre capacité de mesurer les phénomènes biologiques *in vivo* chez l'humain.

Figure 3

Gauche: Images du premier PET au F18-Flortaucipir « PET-tau », réalisé à l'UCL. Les dégénérescences neuro-fibrillaires apparaissent en rouge/jaune.
Droite: Images du PET-FDG (métabolisme cérébral glucidique) réalisé chez la même patiente avec une démence d'Alzheimer au stade léger (MMSE=20/30). Les plages d'hypométabolisme apparaissent en mauve/bleu.



Afin que cette recherche translationnelle puisse bénéficier à l'ensemble de la population, il faudra également que soient développés des outils de screening, plus accessibles et moins onéreux que le PET ou la ponction lombaire. La recherche de marqueurs sanguins des phases précliniques de la maladie est à ce titre particulièrement intéressante, tout comme certaines approches comportementales; outre l'évaluation neuropsychologique, citons les récentes tentatives d'analyser les données générées par nos GSM ou l'évaluation de nos capacités de navigation dans des jeux vidéos. Ces approches offrent l'avantage de fournir facilement de très nombreux points de mesure, et d'ainsi établir des courbes d'évolution propres à l'individu. Suivre les variations de performance intra-individuelles, plutôt que de comparer le patient à la moyenne, devrait permettre d'identifier plus tôt qui a besoin d'examen complémentaires. Le médecin de demain proposera ainsi des investigations biologiques dès les premiers signes de déclin, à peine perceptibles par le sujet, et ne devra plus attendre que les performances soient devenues inférieures à la norme sur des tests standardisés.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le bilan d'une suspicion de pathologie neurodégénérative comprend: un examen neuropsychologique approfondi, une IRM cérébrale et un PET-FDG
- Si ces examens indiquent une suspicion de maladie d'Alzheimer, le patient est probablement éligible pour une ou plusieurs études cliniques comprenant ponction lombaire, PET-amyloïde et PET-tau

REMERCIEMENTS

Le Dr. Hanseeuw tient à remercier le Professeur Sperling (Neurology Department, Harvard Medical School) pour les Figures 1 et 2, le Professeur Lhommel (Service de Médecine Nucléaire, UCL-St-Luc) pour la Figure 3, et Monsieur Hugues Depasse pour la photographie de couverture.

RÉFÉRENCES

- (1) Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, Scott R, Mehler M, *et al.* Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology* 1988;38:1682-7.
- (2) Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000;55:370-6.
- (3) Price JL, McKeel DW, Jr., Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, *et al.* Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1026-36.
- (4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- (5) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, *et al.* Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92.
- (6) Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:383-8.
- (7) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-19.
- (8) Donohue MC, Sperling RA, Petersen R, Sun CK, Weiner MW, Aisen PS, *et al.* Association Between Elevated Brain Amyloid and Subsequent Cognitive Decline Among Cognitively Normal Persons. *JAMA* 2017;317:2305-16.
- (9) Hanseeuw BJ, Betensky RA, Schultz AP, Papp KV, Mormino EC, Sepulcre J, *et al.* Fluorodeoxyglucose metabolism associated with tau-amyloid interaction predicts memory decline. *Ann Neurol* 2017;81:583-96.
- (10) Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, *et al.* Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:957-65.
- (11) Ivanoiu A, Dricot L, Gilis N, Grandin C, Lhommel R, Quenon L, *et al.* Classification of non-demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease-related biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2015;43:835-47.
- (12) Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, *et al.* The antibody aducinumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-6.
- (13) Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP, *et al.* The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med* 2014;6:228fs13.
- (14) Bateman RJ, Benzinger TL, Berry S, Clifford DB, Duggan C, Fagan AM, *et al.* The DIAN-TU Next Generation Alzheimer's prevention trial: Adaptive design and disease progression model. *Alzheimers Dement* 2017;13:8-19.
- (15) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
- (16) Ivanoiu A, Sindic CJ. Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocase* 2005;11:32-9.

RÉFÉRENCES

- (17) Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Scholl M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, *et al.* Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain* 2016;139:1551-67.
- (18) Chhatwal JP, Schultz AP, Marshall GA, Boot B, Gomez-Isla T, Dumurgier J, *et al.* Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology* 2016;87:920-6.
- (19) Barthelemy NR, Gabelle A, Hirtz C, Fenaille F, Sergeant N, Schraen-Maschke S, *et al.* Differential Mass Spectrometry Profiles of Tau Protein in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis* 2016;51:1033-43.
- (20) Sperling R, Mormino E, Johnson K. The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron* 2014;84:608-22.

CORRESPONDANCE

Pr. BERNARD HANSEEUW, M.D., PH.D.
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Université catholique de Louvain
Institute of Neurosciences
bernard.hanseeuw@uclouvain.be

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

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

forxiga
(dapagliflozine)

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

Réduction puissante de l'HbA_{1c}

Bénéfices additionnels*

Perte de poids¹

Diminution de la pression artérielle¹

> 1.500.000⁶
PATIENTS
forxiga
(dapagliflozine)
le plus prescrit au monde⁶

NS ID BE-1317-RD08/2017-LB

INFORMATIONS ESSENTIELLES: 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés; Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES: 4.1. Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en Monothérapie: Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). **4.2. Posologie et mode d'administration:** Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). Populations particulières: Insuffisance rénale: L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.3. Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). **Liste tabulée des effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo¹ et d'expérience post-commercialisation. Classe de systèmes d'organes: Très fréquent - Fréquent* - Peu fréquent** - Rare. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent*:** Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées**³; Infection des voies urinaires**^{3,4}. **Peu fréquent**:** Infection fongique**. **Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent:** Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)¹. **Peu fréquent**:** Déplétion volémique**⁵; Soif**. **Rare:** Acidocétose diabétique⁶. **Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent*:** Sensations vertigineuses. **Classe de systèmes d'organes: Affections gastro-intestinales: Peu fréquent**:** Constipation**⁷; Sécheresse buccale**. **Classe de systèmes d'organes: Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent*:** Rash. **Classe de systèmes d'organes: Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent*:** Douleur dorsale⁸. **Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent*:** Dysurie⁹; Polyurie¹⁰. **Peu fréquent**:** Nycturie**¹¹; Altération de la fonction rénale**¹². **Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent**:** Prurit vulvaire**¹³; Prurit génital¹⁴. **Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent*:** Augmentation de l'hématocrite¹⁵; Diminution de la clairance rénale de la créatinine¹⁶. **Peu fréquent**:** Elévation de la créatinémie**¹⁷; Elévation de l'urémie**¹⁸; Perte de poids**¹⁹. **Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours.** Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. ¹ La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédefinis: infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ² L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. ³ La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédefinis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. ⁴ La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ⁵ Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo. ⁶ La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5 % versus 0,0 %; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 %; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 %; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %. ⁷ Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. ⁸ L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques: rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4 %) et pour les bras contrôles (1,4 %) respectivement. ⁹ Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ¹⁰ Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % des sujets et ≥ 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. **Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie:** La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants et avec des traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glibépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glibépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glibépiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. **Déplétion volémique:** Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées:** Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. **Infections des voies urinaires:** Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 %; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. **Augmentation de la créatinine:** Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe > 30 et < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % dapagliflozine 10 mg vs 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. **Hormone parathyroïdienne (PTH):** De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. **Tumeurs malignes:** Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénéité ou de mutagénéité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associée à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. **Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans):** Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des patients traités par dapagliflozine et 3,8 % des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatinémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversadrugreactions@afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé-Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny-Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 08/2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. **Références:** 1. RCP Forxiga, dernière version. 2. Inzucchi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015;38:140-149. 3. Bailey C, Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends in Pharmacological Sciences, February 2011, Vol. 32, No. 2. 4. Wright EM. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F10-18. 5. Gerich, JE. Diabetes Obes Metab 2000;2:345-50. 6. IMS Health data, May 2017. Forxiga n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. ⁷ versus placebo. ⁸ www.inami.be.



AstraZeneca

Particularités épidémiologiques de la maladie de Kawasaki au Grand-Duché de Luxembourg ces dix dernières années.

Zoom sur les nourrissons de moins de 12 mois.

Fanny Kubat, Armand Biver, Kerstin Wagner, Isabel De La Fuente Garcia

Epidemiological particularities of Kawasaki disease in Luxembourg over the past decade: focus on infants under 12 months

Kawasaki disease is the leading cause of acquired heart disease in children. Its incidence is underestimated in infants aged less than 1 year. In this population, clinical manifestations are atypical. The diagnosis should therefore be suspected in infants with persistent fever, even if not all clinical signs are present, in order to avoid delaying the diagnosis and treatment and prevent harmful cardiovascular consequences. Echocardiography is a helpful diagnostic tool and should be performed promptly in case of Kawasaki disease suspicion.

KEY WORDS

Kawasaki disease, incidence, infant, coronary arteries, intravenous immunoglobulin

La maladie de Kawasaki est la première cause de maladie cardiaque acquise chez l'enfant. Sa fréquence est sous-estimée chez le nourrisson de moins d'un an. Les tableaux sont souvent atypiques dans cette tranche d'âge. La maladie de Kawasaki doit être suspectée chez tout nourrisson présentant une fièvre prolongée, même si tous les arguments cliniques ne sont pas présents, afin d'éviter les délais au diagnostic et au traitement, et les conséquences cardiovasculaires néfastes pouvant en découler. L'échographie cardiaque est un outil essentiel au diagnostic et son usage ne doit pas être retardé.

Que savons-nous à ce propos ?

La maladie de Kawasaki est une entité pédiatrique, plus fréquente chez l'enfant entre 1 et 5 ans. Il existe des tableaux cliniques complets et incomplets. Son étiologie reste une énigme. Le traitement consiste en l'administration de gammaglobulines par voie intraveineuse. La complication principale est l'atteinte coronarienne avec un risque de séquelles cardiovasculaires à long terme. La maladie est rare en-dessous de 6 mois, avec des tableaux cliniques plus atypiques, un retard au diagnostic et un risque plus important de séquelles coronariennes.

Que nous apporte cet article ?

Cet article nous apporte, d'une part, une information épidémiologique concernant la maladie de Kawasaki dans une population pédiatrique d'Europe de l'Ouest (Grand-Duché de Luxembourg), et, d'autre part, une vision de la maladie dans une tranche d'âge atypique (nourrisson de moins de 12 mois) à laquelle une attention particulière doit être portée

What is already known about the topic?

Kawasaki disease is a pediatric condition that more commonly affects children aged between 1 and 5 years. There are complete and incomplete clinical presentations of Kawasaki disease, the etiology of which remains an enigma. Treatment involves intramuscular administration of gamma-globulin. The main complication is coronary artery disease, with a risk of long-term cardiovascular sequelae. Below the age of 6 months, the disease is rare, with more atypical clinical presentations, thus involving a delayed diagnosis and a greater risk of coronary artery disease.

What does this article bring up for us?

This article provides us with epidemiological information regarding Kawasaki disease in a pediatric population of Western Europe (Grand Duchy of Luxembourg). It also offers an overview of the disease in an atypical age group (infants under 12 months of age), to which special attention must be paid.

INTRODUCTION

La maladie de Kawasaki est une vasculite aiguë auto-inflammatoire qui survient chez des jeunes nourrissons et enfants (1). Elle a été pour la première fois décrite en 1961 par le Japonais Tomisaku Kawasaki. Il s'agit d'une entité pédiatrique survenant plus fréquemment chez les enfants de moins de 5 ans, plus rarement en-dessous de l'âge d'un an (1). Les formes adultes sont également rares et souvent atypiques. Elle est la première cause de maladie cardiaque acquise chez l'enfant dans les pays développés et la deuxième vasculite la plus fréquente chez l'enfant après le Purpura d'Enoch-Schönlein (1).

L'étiologie demeure un mystère quarante ans après sa découverte. Il n'existe pas de test diagnostique spécifique (2). Les croyances actuelles pensent qu'un agent infectieux entraînerait une cascade inflammatoire démesurée chez des individus prédisposés génétiquement (3). Certains de ces gènes de prédisposition ont été récemment mis en évidence dans différentes ethnies (Asie, Amérique et Europe du Nord) (3-5). Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la maladie en Europe permettrait de mieux cerner le background génétique de cette pathologie, dont les conséquences cardiovasculaires sont potentiellement sévères.

L'incidence varie considérablement entre les groupes ethniques. Elle est surtout prédominante dans les pays d'Asie du Sud-Est (Japon et Corée), avec une incidence de 239.6/100 000 enfants de moins de 5 ans/an. En Europe, l'incidence estimée varie entre 3.6 et 15.2/100 000 enfants de moins de 5 ans/an (1,4).

Au Luxembourg, l'incidence actuelle de la maladie de Kawasaki n'est pas connue et aucune publication n'a été réalisée à ce sujet.

Le but de cette étude est de décrire rétrospectivement l'épidémiologie de la maladie de Kawasaki ces dix dernières années au Luxembourg, tout en nous intéressant à une tranche d'âge particulière, les nourrissons de moins d'un an. En effet, la maladie de Kawasaki est moins fréquente en-dessous de l'âge d'un an, rare en-dessous de 6 mois (2). Le tableau est souvent atypique chez les jeunes nourrissons, le délai au diagnostic dès lors plus grand, avec un risque potentiellement plus important de lésions coronariennes.

MÉTHODE

Le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) est l'hôpital de référence du Grand-Duché de Luxembourg pour les enfants hospitalisés de moins de 15 ans. Une recherche administrative ainsi qu'une analyse de l'ensemble des dossiers médicaux d'enfants hospitalisés au CHL de janvier 2005 à juin 2016 ont été réalisées. Les enfants hospitalisés pour maladie de Kawasaki ont été sélectionnés, sur base du diagnostic à la sortie, code ICD-10 M30.3. Après analyse rétrospective des dossiers, tous les enfants présentant une bactériologie ou une virologie positive (comprenant la PCR Adénovirus sur sécrétions nasales ou selles), pouvant

dès lors représenter une alternative diagnostique, ont été exclus de l'étude.

Les données étudiées comprenaient l'âge du patient au moment du diagnostic, le sexe, la saison à laquelle est survenue l'épisode, la symptomatologie, le nombre total de jours de fièvre, le nombre de jours de fièvre avant et après administration de gammaglobulines, les traitements administrés, les résultats des échographies cardiaques, initiaux et à long terme et enfin, le délai au diagnostic.

Une maladie de Kawasaki était définie comme typique ou complète lorsque l'enfant présentait de la fièvre depuis 5 jours ou plus, et 4 ou plus de 4 critères cliniques diagnostiques caractéristiques de la maladie : une conjonctivite bilatérale, des adénopathies cervicales, un rash cutané polymorphe, un changement dans les extrémités (érythème, œdème, desquamation) ou au niveau des muqueuses orales (érythème, gonflement). Les patients présentant une fièvre prolongée avec 3 ou moins de 3 critères cliniques étaient considérés comme maladie de Kawasaki atypique ou incomplète (6).

La fièvre était considérée à partir d'une température corporelle > 38°C. Le nombre total de jours de fièvre a été défini comme le nombre de jours de fièvre de la phase aiguë à défervescence complète après administration du traitement.

Tous les patients ont été traités par gammaglobulines 2 g/kg et par aspirine. L'aspirine était administrée à dose anti-inflammatoire les premiers jours (50-80 mg/kg/J) jusqu'à résolution de la fièvre et/ou des signes inflammatoires biologiques, puis en relais à dose antiagrégante (3-5 mg/kg/J) jusqu'au contrôle biologique et échocardiographique (à 6 semaines de la phase aiguë). Une maladie de Kawasaki est considérée comme réfractaire s'il n'y a pas de résolution de la fièvre dans les 36 à 48 heures suivant l'administration des gammaglobulines, et s'il n'existe pas d'autres explications à la persistance de la fièvre (6).

Tous les enfants ont reçu au minimum trois échographies cardiaques : la première au moment de la phase aiguë, la seconde à 6 semaines de la phase aiguë et la troisième à 1 an. La dilatation des artères coronaires a été définie conformément au *Japanese Ministry of Health Criteria*, comme un diamètre interne dont le z score est ≥ 2.5 , ajusté pour la surface corporelle. Les patients présentant une anomalie à l'échographie cardiaque et les jeunes nourrissons de moins de 12 mois, plus à risque de séquelles coronariennes, bénéficiaient d'une seconde échographie cardiaque avant décharge de l'hôpital. Tous les enfants ont obtenu un suivi adapté conformément aux guidelines américains de l'*American Heart Association* (6 semaines, 1 an, 5 ans) (6).

La maladie de Kawasaki est moins fréquente en-dessous de l'âge d'un an. Le nombre d'enfants de moins de 12 mois atteints de la maladie de Kawasaki était important (19.2% de la cohorte). Les données ont été analysées en séparant en deux groupes les enfants (moins de 12 mois vs. plus de 12 mois), pour voir s'il existait des différences statistiquement significatives entre ces deux tranches d'âge.

Un test de Fisher Exact a été réalisé pour les variables binaires. Les variables continues ont été analysées par un test de Kruskal Wallis (Tableau 1).

RÉSULTATS

Cinquante-cinq patients de moins de 15 ans ont été hospitalisés au CHL de janvier 2005 à juin 2016 pour maladie de Kawasaki. Parmi ces patients, 4 présentaient une PCR Adénovirus positive (réalisées sur selles ou sécrétions nasales). Ils ont été exclus de l'étude. Avant l'utilisation de la PCR (en 2010), aucun patient ne présentait une virologie ou une bactériologie positive. Au total, 51 patients ont été inclus dans l'étude. Trois patients étaient d'origine asiatique, un patient d'origine africaine. La distribution saisonnière pour tous les âges montrait une incidence plus élevée durant les mois d'hiver avec 20 cas en janvier et décembre, un nadir durant les mois d'été (Tableau 2 et Figure 1).

Les garçons étaient dominants avec 1.48 garçons pour une fille, surtout chez les moins d'un an (8 garçons pour 1 fille). Les patients étaient âgés de 3 mois à 9 ans 8 mois. L'âge moyen au diagnostic était de 34.5 mois. Dix patients étaient âgés de moins de 12 mois, soit 19.23 % de la cohorte. Quatre avaient moins de 6 mois. On note une augmentation d'incidence du nombre de nourrissons de moins de 12 mois à partir de 2012 (Tableau 2 et Figure 2).

Les nourrissons de moins de 12 mois présentaient souvent un tableau clinique incomplet (8/10 enfants vs. 20/42 enfants de plus de 12 mois). Chez ces enfants de moins de 12 mois, 80% présentaient une conjonctivite ; 90% un rash cutané et 50%, une modification des extrémités (érythème et/ou gonflement et/ou desquamation). L'atteinte labiale et buccale était, elle, plus souvent retrouvée chez les enfants de plus de 12 mois (P = 0.007) (Tableau 3).

La durée totale de la fièvre était en moyenne de 8.8 jours, tout âge confondu, moins longue chez les moins de 12 mois (5.9 jours). Dans cette tranche d'âge, une

Tableau 1 : Résultats pour les variables continues (Test de Kruskal Wallis)

Variables continues	Médiane	Médiane	Médiane	P value
	(Q25 ; Q75)	(Q25; Q75) < 1	(Q25; Q75) > 1	
Nombre total échographies cardiaques (N)	3 (3;4)	3 (3 ; 3.75)	4 (3 ; 3.75)	0.175
Durée totale de la fièvre (avant et après traitement par Gammaglobulines) (jours)	8 (6;9)	7 (5.5;8)	8 (6;8)	0.332
Délai au diagnostic (jours)	6 (5;8)	6 (5;11)	6 (5;11)	0.628
CRP (mg/L)	106 (61 ; 199)	103.5 (59.5 ; 183.5)	106 (63 ; 183.5)	0.877

Tableau 2 : Données démographiques des patients présentant une maladie de Kawasaki

Données démographiques	N (%)	Groupe A (≤ 12 mois)	Groupe B (> 12 mois)	P
Nombre total de patients	51	10 (19.2%)	41 (80.8%)	
Age moyen au diagnostic (mois)	34.5	6.7	41.6	
Sexe masculin	31	8 (80%)	23 (56.%)	0.28
Saison :				
Hiver/Printemps	32	7 (70%)	25 (61%)	0.725
Été/Automne	19	3 (30%)	16 (39%)	0.725
Origine ethnique Asiatique	3 (5.9%)	1 (10%)	2 (4.9%)	0.488

Figure 1 : Graphe représentant l'évolution de la saisonnalité au cours du temps

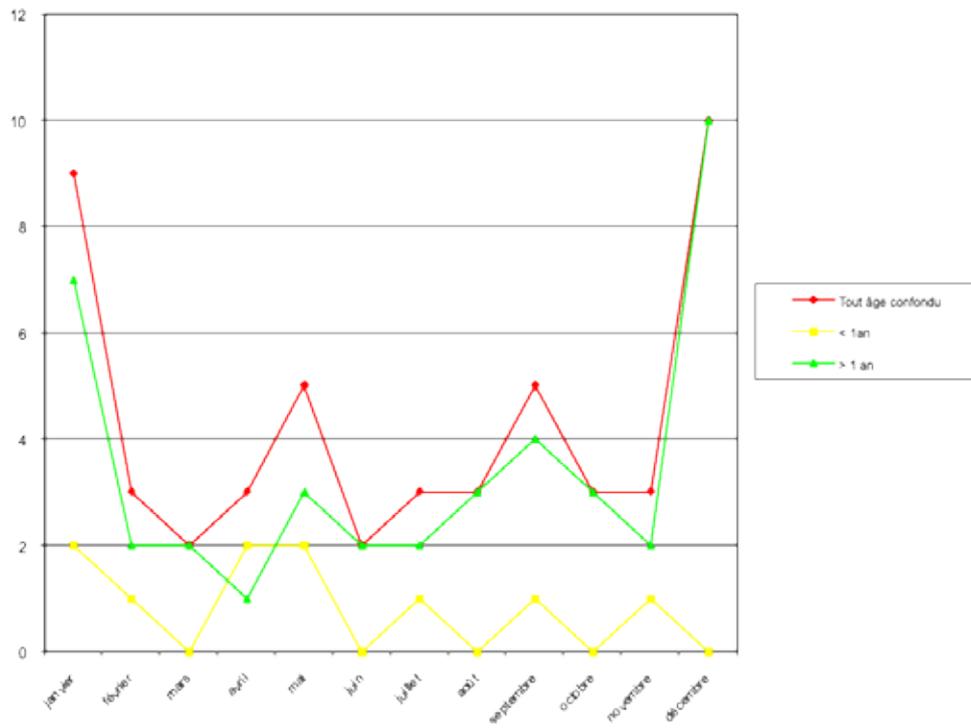


Figure 2 : Graphe représentant l'évolution de l'âge au cours du temps

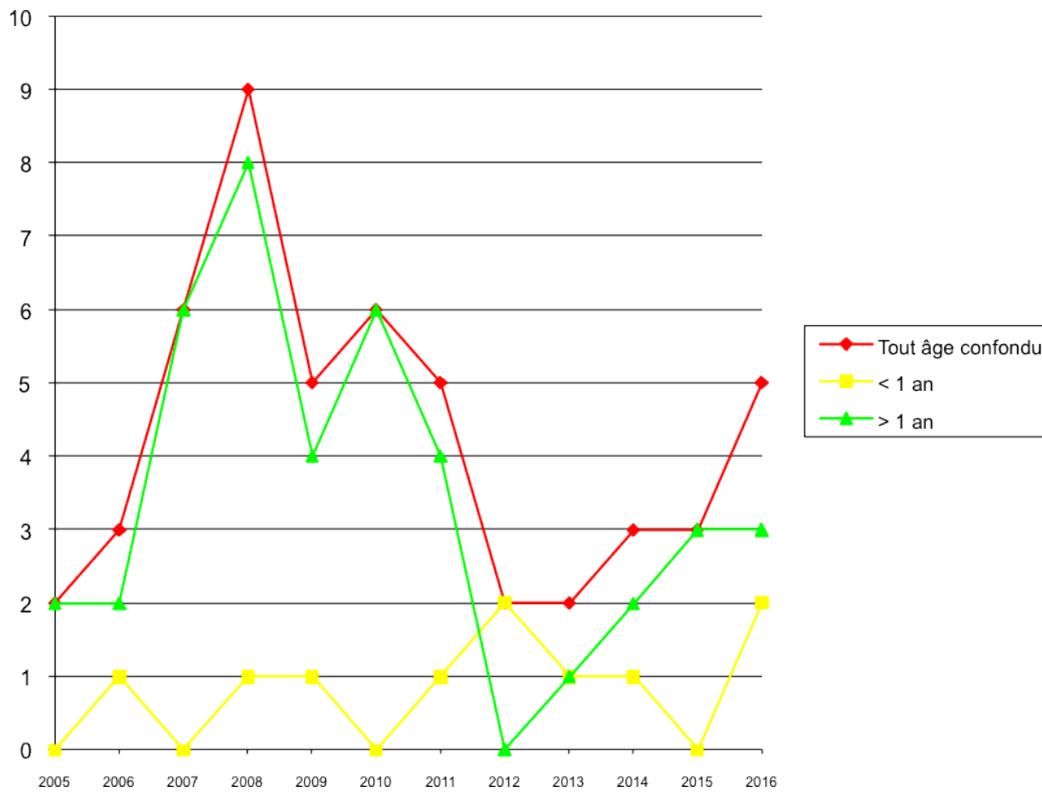


Tableau 3 : Comparaison des manifestations cliniques des patients présentant une maladie de Kawasaki

Manifestations cliniques	N (%)	Groupe A (≤ 12 mois)	Groupe B (> 12 mois)	P
Adénopathies cervicales	46 (90.2%)	8 (80%)	39 (92.7%)	0.25
Conjonctivite bilatérale non exsudative	40 (88.4%)	8 (80%)	32 (78%)	1
RASH cutané	32 (62.7%)	9 (90%)	23 (56.1%)	0.069
Erythème labial/cavité buccale	39 (76.5%)	4 (40%)	35 (85.4%)	0.007
Changements dans les extrémités (érythème, œdème, desquamation...)	21 (41.2%)	3 (30%)	18 (43.9%)	0.495

Tableau 4 : Comparaison des données cliniques des patients présentant une maladie de Kawasaki

Données cliniques	N (%)	Groupe A (≤ 12 mois)	Groupe B (> 12 mois)	P
Durée totale de la fièvre en moyenne (jours)	8.5	8.5	9.7	
Durée de la fièvre après administration des gammaglobulines :				0.05
< 24H	29 (56.9%)	9 (90%)	20 (48.8%)	
24-48H	13 (25.5%)	1 (10%)	12 (29.3%)	
> 48H	9 (17.6%)	0	9 (22%)	
Kawasaki incomplets (%)	27 (52.9%)	7 (70%)	20 (48.8%)	0.3
Fond d'œil anormal (uvéite)	8 (15.7%)	2 (20%)	6 (14.6%)	0.647

résolution plus rapide de la fièvre était observée après administration des gammaglobulines (90% des moins de 12 mois présentaient une résolution de la fièvre endéans les 24 heures après administration des Gammaglobulines) (Tableaux 4).

Vingt enfants présentaient une échographie cardiaque anormale en phase aiguë de la maladie, dont quatre étaient âgés de moins d'un an, soit 40% d'échographies cardiaques anormales en-dessous de l'âge de 12 mois. Tout âge confondu, les anomalies cardiaques comprenaient des dilatations coronariennes (4/20), des brillances coronariennes sans dilatation (12/20), des effusions péricardiques (4/20), des dysfonctions myocardiques (2/20) et des atteintes valvulaires (3/20). Aucun patient ne présentera de séquelles cardiaques à 6 semaines de l'épisode aigu ou lors des contrôles ultérieurs

d'échocardiographie (à 1 an et 5 ans pour les plus âgés) (Tableau 5).

Un fond d'œil a été réalisé chez 44 patients. Douze étaient anormaux (uvéite) (Tableau 4).

Tous les patients (sauf un diagnostiqué tardivement au-delà du J10 de fièvre) ont été traités par gammaglobulines 2 g/kg et aspirine à dose anti-inflammatoire les premiers jours (50-80 mg/kg/J) jusqu'à résolution des signes inflammatoires biologiques et/ou de la fièvre, puis en relais à dose antiagrégante (3-5 mg/kg/J) jusqu'au contrôle échocardiographique (à 6 semaines de la phase aiguë). Huit patients (1 patient de moins d'un an et 7 patients de plus de 12 mois) présentaient une maladie de Kawasaki réfractaire et ont reçu une deuxième dose de gammaglobulines. Parmi ces patients « réfractaires », un seul était d'origine

Tableau 5 : Comparaison des données échocardiographiques

	N (%)	Groupe A (≤ 12 mois)	Groupe B (> 12 mois)	P
Echographies anormales*	20 (39.2%)	4 (40%)	16 (39.02%)	0.705

* Dilatations coronariennes (4/20), des brillances coronariennes sans dilatation (12/20), des effusions péricardiques (4/20), des dysfonctions myocardiques (2/20) et des atteintes valvulaires (3/20).

asiatique. Aucun patient n'a reçu de corticothérapie ou de traitement par immunosuppresseurs.

Une seule différence statistiquement significative a pu être mise en évidence entre ces deux groupes : la durée de la fièvre après traitement par gammaglobulines, plus courte chez les enfants de moins de 12 mois ($P = 0.05$). Nous avons également relevé une autre différence statistiquement significative : les enfants âgés de plus d'un an présentaient plus souvent une chélieite ($P = 0.007$).

DISCUSSION

Pour la première fois, les données épidémiologiques concernant la maladie de Kawasaki au Grand-Duché de Luxembourg ont été publiées via notre étude qui portait plus particulièrement sur la tranche d'âge atypique des nourrissons de moins de 12 mois.

La maladie de Kawasaki est une vasculite auto-inflammatoire du jeune enfant. L'incidence de la maladie de Kawasaki est variable d'une région à l'autre du monde. Elle est plus prévalente dans les pays asiatiques. Quarante pourcents des enfants ont moins de 5 ans et le pic d'incidence se trouve aux alentours des 12 mois de vie (5). La maladie est rare chez le nourrisson de moins de 6 mois, probablement parce que l'enfant bénéficie encore de la protection immunitaire passive maternelle. Elle est également moins fréquente chez l'enfant de plus de 5 ans, dont le système immunitaire a déjà rencontré bon nombre de virus et bactéries (2). Dans cette étude, 19.23% des enfants étaient des nourrissons âgés de moins de 12 mois, avec une augmentation d'incidence depuis 2012. D'autres sources estiment à 10% l'incidence de la maladie de Kawasaki chez les nourrissons de moins de 6 mois (7). Nos résultats rejoignent la littérature internationale : 7.8% de la cohorte étaient des nourrissons de moins de six mois.

La présentation clinique est plus atypique chez le jeune nourrisson. Il n'existe pas de tests diagnostiques spécifiques, faisant de la maladie de Kawasaki un véritable challenge diagnostique chez le nourrisson (2, 8). La difficulté est d'autant plus grande que d'autres maladies peuvent présenter une présentation clinique similaire (9). Les infections virales éruptives la Scarlatine, le Staphylococcal Scalded Skin Syndrom, le Syndrome de Choc Toxique, les lymphadénopathies cervicales

bactériennes et la Polyarthrite Rhumatoïde Juvénile font partie du diagnostic différentiel. Joffe *et al.* avaient rapporté que les nourrissons avaient une incidence plus grande de Kawasaki atypiques (10). Chuang *et al.*, You Min Moon *et al.* ont également trouvé une incidence plus élevée de présentation incomplète respectivement chez des nourrissons de moins de 3 et 6 mois (8, 2). De manière similaire dans cette étude, mais sans différence statistiquement significative, 70% des nourrissons de moins de 12 mois présentaient une forme incomplète de maladie de Kawasaki (70% vs. 48.8%, $P = 0.3$). Le rash cutané semble le signe clinique majeur chez les nourrissons de moins de 12 mois, devant les adénopathies et les changements au niveau des muqueuses (2). Dans cette étude, les manifestations cliniques chez les moins de 12 mois n'étaient pas tout à fait similaires aux données d'autres études. Le rash est bien la manifestation clinique la plus fréquente (9/10) chez les nourrissons de moins de 12 mois, suivi de la conjonctivite (8/10) et des adénopathies cervicales (8/10). Dans cette étude, le délai au diagnostic était en moyenne 6 jours, sans aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes ($P = 0.628$).

Le traitement de la maladie de Kawasaki consiste en l'administration de gammaglobulines par voie intraveineuse (2g/kg), à administrer dans les 7 à 10 jours après le début de la phase aiguë (6). Dans cette étude, les nourrissons de moins de 12 mois présentaient de façon statistiquement significative une résolution plus rapide de la fièvre après administration des gammaglobulines (90% vs. 48.8% ; $P = 0.05$). Cela voudrait-il dire que les nourrissons de moins de 12 mois répondent mieux aux gammaglobulines que les enfants plus âgés ? Une explication pourrait être trouvée dans l'immaturité de leur système immunitaire à combattre les agents causaux initiaux (virus et bactéries) de la maladie de Kawasaki.

La complication la plus fréquente de la maladie de Kawasaki est la dilatation coronarienne, expliquée par une vasculite à ce niveau. D'autres complications cardiovasculaires peuvent survenir : péricardite, effusion péricardique, régurgitations mitrales, arythmies, un infarctus du myocarde et la mort subite. Ces complications surviennent plus fréquemment dans les maladies de Kawasaki non traitées ou traitées tardivement. Newburger *et al.* suggèrent que le traitement par gammaglobulines

doit être administré dans les 10 premiers jours de fièvre (6, 11). Un diagnostic précoce demeure important. Parmi les autres facteurs de risque de séquelles coronariennes, figure le jeune âge (6). La présentation clinique souvent atypique du jeune nourrisson pourrait entraîner un retard au diagnostic et dès lors au traitement. Rosenfeld *et al.* ont étudié la maladie de Kawasaki chez des nourrissons de moins de 12 mois et ont trouvé un risque plus grand de développement d'anévrisme coronarien chez ces nourrissons (12). You Min Moon *et al.* ou encore Yong Won Park *et al.* avaient également retrouvé une incidence plus grande de complications cardiaques chez les nourrissons de moins de 6 mois (2, 13, 14). Dans cette étude, 40% des nourrissons de moins de 12 mois présentaient une échographie cardiaque anormale en phase aiguë de la maladie. Indépendamment de l'âge ou de la récurrence éventuelle de la maladie, aucun enfant ne présentera d'anomalies coronariennes à 6 semaines de l'épisode aigu et à plus long terme.

L'étiologie de la maladie de Kawasaki demeure un mystère. Son incidence reste plus élevée dans les pays asiatiques (264.8/100 000 enfants de moins de 5 ans en 2012 selon Makino *et al.* (15)). Cette différence d'incidence pourrait être expliquée par plusieurs phénomènes : une susceptibilité génétique différente d'une part et une fréquence différente d'exposition aux agents causaux d'autre part (3, 4).

La saisonnalité est également différente. Burns *et al.* ont étudié la saisonnalité de la maladie de Kawasaki de 1970 à 2012 dans 25 pays différents. Selon leurs données, les cas seraient plus fréquents de janvier à mars dans les pays extratropicaux de l'hémisphère nord. À l'inverse, dans les pays de l'hémisphère sud, l'incidence de la maladie serait plus importante durant les mois d'été (16). Conformément à la littérature européenne, nous avons observé plus de cas durant les mois d'hiver (1, 5). Un *trigger* environnemental serait-il impliqué dans l'étiologie de la maladie ? Selon d'autres sources, l'arrivée de vents troposphériques d'Asie centrale expliquerait l'incidence plus élevée de la maladie dans les pays asiatiques mais également aux USA (Hawaii, Californie) lors de certaines saisons (17).

Cette étude présente quelques limitations. Premièrement, le nombre de patients inclus dans l'étude est trop faible pour obtenir des données statistiquement significatives. Deuxièmement, il s'agit d'une étude rétrospective basée sur une recherche administrative. Certaines données cliniques et biologiques étaient incomplètes et n'ont dès lors pas été intégrées pour une comparaison la plus complète possible entre les deux groupes.

CONCLUSION

La maladie de Kawasaki est la deuxième vasculite la plus fréquente chez l'enfant et la première cause de maladie cardiaque acquise chez l'enfant. La maladie est moins fréquente chez le nourrisson, rare avant l'âge de 6 mois. Les tableaux sont souvent atypiques dans cette tranche d'âge et le risque d'anomalie coronarienne plus grand. La maladie de Kawasaki doit être suspectée chez tout

nourrisson de moins de 12 mois présentant une fièvre prolongée, même si tous les arguments cliniques ne sont pas présents afin d'éviter les délais au diagnostic et au traitement, et les conséquences cardiovasculaires néfastes pouvant en découler. L'échographie cardiaque est un outil essentiel au diagnostic et son usage ne doit pas être retardé chez les patients suspects de présenter une maladie de Kawasaki.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La maladie de Kawasaki doit être suspectée chez tout enfant présentant une fièvre prolongée, y compris chez les jeunes nourrissons, et devant toute éruption fébrile atypique.
- Une échographie cardiaque doit être réalisée chez tout enfant suspect de maladie de Kawasaki. Si l'échographie est rassurante dans un premier temps mais que la fièvre persiste, l'examen doit être renouvelé.
- Le traitement doit être administré dans les 10 jours suivant le début de la phase aiguë (gammaglobulines 2g/kg).
- L'aspirine doit être débutée dès la suspicion du diagnostic et poursuivie à dose anti-inflammatoire jusqu'à résolution des symptômes et/ou des signes inflammatoires. Puis, à dose antiagrégante jusqu'à l'échographie de contrôle à 6 semaines de la phase aiguë ou normalisation de l'échographie.
- Le suivi échocardiographique ne doit pas être négligé, à moyen et à long terme.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'équipe pédiatrique et cardiologique du CHL pour son soutien et l'accessibilité aux données médicales, la direction médicale du CHL et le comité d'éthique de l'hôpital pour nous avoir donné l'opportunité de réaliser cette étude et l'équipe du *Global Health Institute* (Luxembourg), et plus précisément l'équipe de Mr Stephen Senn et Mme Anna Schritz, pour la réalisation des statistiques.

RÉFÉRENCES

1. Mauro A, Fabi M, Da Frè M, Guastaroba P, Corinaldesi E, Calabri G *et al.* Kawasaki Disease: an epidemiological study in central Italy. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 22.
2. You Min Yoon, Hye Won Yun, Sung Hye Kim. Clinical Characteristics of Kawasaki Disease in Infants Younger than Six Months : A Single-Center Study. *Korean Circulation J* 2016 ; 46 (4) : 550-555.
3. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klien N, Brogan P. Management of Kawasaki Disease. *Arch Dis Childhood* 2014; 99 (1): 74-83.
4. Salo E, Griffiths E, Farstad T, Schiller B, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R *et al.* Incidence of Kawasaki Disease in Northern European Countries. *Pediatr Int* 2012; 54 (6): 770-772.
5. Uehara R, Belay E. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22(2):79-85.
6. Newburger J, Takahashi M, Gerber M, Gewitz M, Tani L, Burns J *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747-71.
7. Yeom J, Woo H, Park J, Park E, Seo J, Youn H. Kawasaki Disease in infants. *Korean J Pediatr* 2013; 56 (9): 377-382.
8. Chuang C, Hsiao M, Chiu C, Huang Y, Lin T. Kawasaki disease in infants three months of age or younger. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39 (5): 387-391.
9. Kanegaye J, Van Cott E, Tremoulet A., Salgado A., Shimizu C., Kruk P. *et al.* Lymph-Node-First Presentation of Kawasaki Disease Compared with Bacterial Cervical Adenitis and Typical Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2013 ; 162 (6): 1259-1263.
10. Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med* 1995; 162: 322-327.
11. Davies S., Sutton N., Blackstock S., Gormley S., Hoggart C., Levin M. *et al.* Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Childhood* 2015 ; 100: 4 366-368.
12. Rosenfeld E, Corydon K, Shulman S. Kawasaki Disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995; 126: 524-529.
13. Park Y, Han J, Park I, Kim C, Cha S, Ma J *et al.* Epidemiologic study of Kawasaki Disease in 6 months old and younger infants. *Korean J Pediatr* 2008; 51 (12) : 1320-1323.
14. Lee E, Park Y, Hong Y, Lee J, Han J. Epidemiology of Kawasaki disease in infant 3 months of and younger. *Korean Pediatr Soc* 2012; 55: 202-205.
15. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Koio T *et al.* Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015; 25 (3): 239-45.
16. Burns J, Cayan D, Tong G, Turner S, Shike H, Kawasaki O *et al.* Seasonality and Temporal Clustering of Kawasaki Syndrome. *Epidemiology* 2004; 16: 220-225.
17. Rodo X, Ballester J, Cavan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R *et al.* Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Scientific Reports* 2011; 1: 152.

Note

Nous déclarons 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.

Conflit d'intérêt

Nous n'avons pas de conflit d'intérêt à déclarer.

AFFILIATIONS

Service de pédiatrie et de cardiologie pédiatrique, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg ville.

CORRESPONDANCE

Dr. FANNY KUBAT
Centre Hospitalier de Luxembourg
Service de pédiatrie et de cardiologie pédiatrique
rue Ernest Barblé 4, Kruskal Wallis
L-1210 Luxembourg

A GOOD START IS ESSENTIAL

	REMB.	PRIX PUBLIC MAY 2017
20 mg/ml x 60 ml susp. orale	B	€ 14,49
50 mg x 30 comprimés	B	€ 14,52
50 mg x 60 comprimés	B	€ 16,49
50 mg x 100 comprimés	B	€ 29,49
100 mg x 30 comprimés	B	€ 14,52
100 mg x 100 comprimés	B	€ 29,49

Probablement le meilleur choix comme traitement de la dépression modérée à sévère grâce à l'équilibre favorable efficacité / acceptabilité et coût d'acquisition⁽¹⁾

Un profil pharmacologique unique : le SSRI avec le plus faible risque d'interactions pharmacocinétiques⁽²⁾

Sécurité cardiovasculaire : pas associé à un allongement de l'intervalle QTc dans une analyse de dossiers médicaux électroniques de plus de 38.000 patients⁽³⁾

Pfizer's essentials. Essential for mental health.



(1) Capriani et al., Lancet 2009 ; 373 :746-58 (2) Preskorn SH et al., Journal of Psychiatric Practice, 2007 ; 13 :5-12 (3) Castro et al (2013) : QT Interval and antidepressant use : a cross sectional study of electronic health records, BMJ 346, F788

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : Serlain 50 mg comprimés pelliculés. Serlain 100 mg comprimés pelliculés. Serlain 20 mg/ml solution à diluer pour solution buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Comprimés pelliculés de 50 mg de sertraline : Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de sertraline équivalent à 50 mg de sertraline. Comprimés pelliculés de 100 mg de sertraline : Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de sertraline équivalent à 100 mg de sertraline. Solution à diluer pour solution buvable de 20 mg/ml de sertraline : La solution à diluer pour solution buvable de 20 mg/ml de sertraline contient 20 mg de sertraline (sous forme de chlorhydrate) par ml. Excipients à effet notoire: butyldihydroxytoluène, éthanol et glycérol. Pour la liste complète des excipients. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés pelliculés de sertraline : Comprimé pelliculé Les comprimés pelliculés de 50 mg de sertraline sont des comprimés pelliculés sécables, blancs, de forme capsulaire (10,3 x 4,2 mm), gravés 'ZL150' sur une face et 'PFIZER' sur l'autre. Le comprimé peut être divisé en doses égales. Les comprimés pelliculés de 100 mg de sertraline sont des comprimés pelliculés blancs, de forme capsulaire (13,1 x 5,2 mm), gravés 'ZL1100' sur une face et 'PFIZER' sur l'autre. Solution à diluer pour solution buvable de sertraline : Une solution incolore limpide contenue dans un flacon en verre brun. Le flacon a un bouchon à visser avec une petite gubette qui est incorporée dans le bouchon. **4.1 Indications thérapeutiques :** La sertraline est indiquée dans le traitement de : Episodes dépressifs majeurs. Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs. Trouble panique, avec ou sans agoraphobie. *Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)* chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans. Trouble d'anxiété sociale. Etat de stress post-traumatique (ESPT). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie Traitement initial Dépression et TOC : Le traitement par la sertraline doit être débuté à la dose de 50 mg/jour. *Trouble panique, ESPT et trouble d'anxiété sociale :* Le traitement sera débuté à la dose de 25 mg/jour. Après une semaine, la dose sera augmentée à 50 mg une fois par jour. Ce schéma posologique a montré qu'il réduisait la fréquence des effets indésirables précoces caractéristiques du trouble panique. *Adaptation posologique. Dépression, TOC, trouble panique, trouble d'anxiété sociale et ESPT :* Chez les patients ne répondant pas à une dose de 50 mg, une augmentation de dose est possible. Les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 50 mg à des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. Les changements de dose ne doivent pas être effectués plus d'une fois par semaine, compte tenu de la demi-vie d'élimination de la sertraline qui est de 24 heures. L'effet thérapeutique peut se manifester dans les 7 jours. Cependant, des périodes plus longues sont généralement nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique, en particulier pour les TOC. Entretien : La dose administrée au cours d'un traitement à long terme doit correspondre à la dose minimale efficace, les adaptations posologiques étant fonction de la réponse thérapeutique individuelle. Dépression : Un traitement à plus long terme peut également être approprié pour la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la majorité des cas, la dose recommandée pour la prévention des récurrences d'EDM est identique à celle utilisée pendant l'épisode en cours. Les patients dépressifs doivent être traités sur une période suffisamment longue d'au moins 6 mois pour assurer la disparition des symptômes. Trouble panique et TOC : tout traitement continu dans le trouble panique ou les TOC doit être réévalué régulièrement, car la prévention des rechutes n'a pas été démontrée dans ces troubles. *Utilisation chez le sujet âgé :* Chez le sujet âgé, la dose doit être progressivement adaptée en raison du risque accru d'hypotension. *Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :* L'utilisation de sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Les insuffisances hépatiques doivent recevoir des doses plus faibles ou plus espacées. La sertraline ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique sévère, compte tenu de l'absence de données cliniques disponibles. *Utilisation en cas d'insuffisance rénale :* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux. *Population pédiatrique - Enfants et adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif :* Entre 13 et 17 ans : dose initiale de 50 mg une fois par jour. Entre 6 et 12 ans : dose initiale de 25 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par jour après une semaine. En cas de réponse insuffisante, une augmentation secondaire de la dose est possible par paliers de 50 mg sur une période de plusieurs semaines si nécessaire. La dose maximale est de 200 mg par jour. Il faut cependant tenir compte du poids généralement plus faible des enfants par rapport à celui des adultes en cas d'augmentation de dose de 50 mg et plus. Les modifications de dose ne doivent pas être effectuées à des intervalles de moins d'une semaine. L'efficacité n'est pas démontrée dans le trouble dépressif majeur de l'enfant. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans. Mode d'administration La sertraline doit être administrée une fois par jour, le matin ou le soir. Les comprimés de sertraline peuvent être administrés pendant ou en dehors des repas. La solution à diluer pour solution buvable de sertraline peut être administrée pendant ou en dehors des repas. La solution à diluer pour solution buvable de sertraline doit être diluée avant utilisation. *Symptômes de sevrage observés lors d'interruption du traitement par la sertraline :* Une interruption brutale doit être évitée. Lors de l'arrêt du traitement par la sertraline, la dose doit être progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire les risques de réactions de sevrage. Si des symptômes intolérables apparaissent après une diminution de la dose ou lors de l'interruption du traitement, une reprise de la dose précédemment prescrite peut être envisagée. Par la suite, le médecin pourra continuer à diminuer la dose, mais de façon plus progressive. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés. Un traitement concomitant par inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec des symptômes tels qu'agitation, tremblement et hyperthermie. Le traitement par sertraline ne doit pas être débuté dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Le traitement par sertraline doit être interrompu au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO réversible. La prise concomitante de sertraline est contre-indiquée. L'utilisation simultanée de la solution à diluer pour solution buvable de sertraline et de disulfirame est contre-indiquée à cause de la teneur en alcool de la solution à diluer pour solution buvable. **4.8 Effets indésirables :** Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble d'anxiété sociale, des dysfonctionnements sexuels (échec à l'éjaculation) chez l'homme sont survenus chez 14 % des sujets sous sertraline contre 0 % des patients recevant le placebo. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et souvent de nature transitoire lorsque le traitement est poursuivi. Le profil des effets indésirables fréquemment observé au cours des études en double aveugle contrôlées par placebo, effectuées chez les patients atteints de TOC, de trouble panique, d'ESPT et de trouble d'anxiété sociale a été similaire à celui observé au cours des études cliniques menées chez les patients atteints de dépression. Le Tableau 1 présente les effets indésirables observés au cours de l'expérience post-commercialisation (fréquence non déterminée) et des études cliniques contrôlées par placebo (portant sur un total de 2 642 patients sous sertraline et de 2 145 patients sous placebo) portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique et le trouble d'anxiété sociale. L'intensité et la fréquence de certains des effets indésirables figurant dans le Tableau 1 peuvent diminuer avec la poursuite du traitement, et ne conduisent généralement pas à l'interruption du traitement. **Tableau 1 : Effets indésirables :** Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées par placebo portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation (fréquence non déterminée). Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), Très rare ($< 1/10000$). **Infestations et infestations.** Fréquent : Pharyngite. Peu fréquent : Infection du tractus respiratoire supérieur, rhinite. Rare : Diverticulite, gastro-entérite, otite moyenne. **Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes).** Rare : Néoplasme. **1. Affections hématoLOGIQUES et du SYSTÈME LYMPHATIQUE.** Rare : Lymphadéno-pathie. Fréquence indéterminée : Leucopénie, thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire.** Peu fréquent : Hypersensibilité. Rare : Réaction anaphylactoidale. Fréquence indéterminée : Allergie. **Affections endocriniennes.** Peu fréquent : Hypothyroïdie. Fréquence indéterminée : Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : Appétit diminué, augmenté. Rare : Diabète, hypercholestérolémie, hypoglycémie. Fréquence indéterminée : hyponatémie, hyperglycémie. **Affections psychiatriques.** Très fréquent : Insomnie (19 %). Fréquent : Dépression *, dépersonnalisation, cauchemars, anxiété *, agitation *, nervosité, diminution de la libido, bruxisme. Peu fréquent : Hallucinations *, agressivité *, humeur euphorique *, apathie, pensées anormales. Rare : Trouble de conversion, toxicomanie, trouble psychotique *, paranoïa, idées/comportement suicidaires ***, somnambulisme, vertigineux (11 %), somnolence (13 %), maux de tête (21 %) *. Fréquent : Paresthésies *, tremblements, hypertension, dysgueusie, trouble de l'attention. Peu fréquent : Convulsions *, contractions musculaires involontaires *, coordination anormale, hyperkinésie, amnésie, hypoesthésie *, troubles du langage, vertiges orthostatiques, syncope, migraine *. Rare : Coma *, choro-athétose, dyskinesie, hyperesthésie, troubles sensoriels. Fréquence indéterminée : Perturbation des mouvements (y compris symptômes extrapyramidaux, notamment hyperkinésie,

hypertonie, dystonie, grincements de dents ou troubles de la marche). Ont également été notifiés des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique ou au syndrome neuroleptique malin : dans certains cas associés à l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques et incluant agitation, confusion, diaphorèse, diarrhée, fièvre, hypertension, rigidité et tachycardie. **Alatisme et agitation psychomotrice, Spasme Cérébro- Vasculaire (y compris Syndrome de Vasospasme Cérébral réversible et syndrome de Call-Fleming).** **Affections oculaires.** Fréquent : Troubles visuels. Peu fréquent : Mydriase * Rare : Glaucome, trouble de la sécrétion lacrymale, scotome, diplopie, photophobie, hyphème. Fréquence indéterminée : Troubles de la vision, pupilles inégales. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : Acouphènes *. Peu fréquent : Douleur auriculaire. **Affections cardiaques.** Fréquent : Palpitations*. Peu fréquent : Tachycardie. Rare : Infarctus du myocarde, bradycardie, troubles cardiaques. Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QTc, Torsades de Pointes. **Affections vasculaires.** Fréquent : Bouffées de chaleur *. Peu fréquent : Hypertension *, bouffées vasomotrices. Rare : Ischémie périphérique, hématurie. Fréquence indéterminée : Saignements anormaux (notamment saignement gastro-intestinal). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Fréquent : Bâillement *. Peu fréquent : Broncho-spasme *, dyspnée, épistaxis. Rare : Laryngospasme, hyperventilation, hypoventilation, stridor, dysphonie, hoquet. Fréquence indéterminée : Maladie pulmonaire interstitielle. **Affections gastro-intestinales.** Très fréquent : Diarrhée (18 %), nausées (24 %), sécheresse buccale (14 %). Fréquent : Douleur abdominale *, vomissements *, constipation *, dyspepsie, flatulences. Peu fréquent : Œsophagite, dysphagie, hémorragies, hypersécrétion salivaire, pathologie de la langue, éructations. Rare : Mélna, rectorragie, stomatite, ulcérations de la langue, pathologie des dents, glossite, ulcérations buccales. Fréquence indéterminée : Pancréatite. **Affections hépatobiliaires.** Rare : Anomalies de la fonction hépatique. Fréquence indéterminée : Effets hépatiques sévères (notamment hépatite, ictère et insuffisance hépatique). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Fréquent : Éruption cutanée*. Hyperhidrose. Peu fréquent : Œdème périorbitaire *, œdème du visage, purpura *, alopecie *, sueurs froides, sécheresse de la peau, urticaire *, prurit. Rare : Dermatite, dermatite bulleuse, éruption folliculaire, texture pileuse anormale, odeur cutanée anormale. Fréquence indéterminée : Rares notifications de réactions indésirables cutanées graves : par ex. le syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Angio-œdème, photosensibilité, réaction cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquent : Arthralgie, myalgie. Peu fréquent : Arthrose, faiblesse musculaire, douleur dorsale, contractions musculaires. Rare : Pathologie osseuse. Fréquence indéterminée : Crampes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires.** Peu fréquent : Myurie, rétention urinaire *, polyurie, pollakiurie, trouble de la miction, incontinence urinaire *. Rare : Oligurie, retard de la miction. **Affections des organes de reproduction et du sein **.** Très fréquent : Échec de l'éjaculation (14 %). Fréquent : Trouble de l'érection. Peu fréquent : Hémorragie vaginale, dysfonctionnement sexuel, dysfonctionnement sexuel féminin, irrégularités menstruelles. Rare : Ménorragie, vulvo-vaginite atrophique, balanoposthite, écoulement génital, priapisme *, galactorrhée *. Fréquence : indéterminée : Gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Très fréquent : Fatigue (10 %) *. Fréquent : Douleur thoracique *, malaise. Peu fréquent : Œdème périphérique, frissons, pyrexie *, asthénie *, soif. Rare : Hémie, diminution de la tolérance au médicament, trouble de la marche. **Investigations.** Peu fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase *, augmentation de l'aspartate aminotransférase *, diminution du poids *, augmentation du poids *. Rare : Anomalies du sperme, augmentation du cholestérol sanguin. Fréquence indéterminée : Anomalies des paramètres biologiques, altération de la fonction plaquettaire. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures.** Rare : Blessure. **Actes médicaux et chirurgicaux.** Rare : Procédure de vasodilatation. **Si des événements indésirables surviennent au cours d'une dépression, d'un TOC, d'un trouble panique, d'un ESPT ou d'un trouble d'anxiété sociale, le terme organique est reclassé par terme organique des études sur la dépression. † Un cas de néoplasie a été notifié chez un patient traité par la sertraline contre aucun cas dans le bras placebo. * Ces événements indésirables sont également survenus au cours de l'expérience post-commercialisation. ** Le dénominateur utilise le nombre de patients globalement pour un sexe : sertraline (1 118 hommes, 1 424 femmes) ; placebo (926 hommes, 1 219 femmes) Pour le TOC, études de 1 à 12 semaines à court terme uniquement. *** Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été notifiés au cours d'un traitement par la sertraline ou peu de temps après l'interruption du traitement. **Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline.** L'interruption de la sertraline (en particulier lorsqu'elle est brutale) entraîne généralement des symptômes de sevrage. Des sensations vertigineuses, des troubles sensoriels (tels que paresthésies), des troubles du sommeil (tels que insomnie et rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements et des maux de tête sont parmi les symptômes les plus fréquemment notifiés. Généralement, ces événements sont de sévérité légère à modérée et sont spontanément résolus ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est par conséquent recommandé, lorsque le traitement par la sertraline n'est plus nécessaire, de procéder à une interruption progressive par une diminution graduelle de la posologie (voir rubriques 4.2). **Population âgée.** Les ISRS et les IRSN, y compris la sertraline, ont été associés à des cas d'hypotension cliniquement significative chez les patients âgés, qui peuvent être exposés à un risque plus important de chute éventuellement indésirable. **Population pédiatrique.** Chez plus de 600 patients pédiatriques traités par la sertraline, le profil général des effets indésirables a généralement été similaire à celui observé dans les études chez l'adulte. Les effets indésirables suivants ont été notifiés au cours des études contrôlées (n = 281 patients traités par la sertraline) : Très fréquent ($\geq 1/10$) : maux de tête (22 %), insomnie (21 %), diarrhée (11 %) et nausées (15 %). Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : douleur thoracique, maux, pyrexie, vomissements, anorexie, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, nervosité, troubles de l'attention, sensations vertigineuses, hyperkinésie, migraine, somnolence, tremblements, troubles visuels, sécheresse buccale, dyspepsie, cauchemars, fatigue, incontinence urinaire, éruption cutanée, acné, épistaxis, flatulences. Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : allongement de l'intervalle QT sur l'EKG, tentative de suicide, convulsions, troubles extrapyramidaux, paresthésies, dépression, hallucinations, purpura, hyperventilation, anémie, trouble de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, cystite, herpes simple, otite externe, douleurs auriculaires, douleurs oculaires, mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, blessure, diminution du poids, contractions musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleur thoracique, troubles mentuels, alopecie, dermatite, troubles cutanés, odeur cutanée anormale, urticaire, bruxisme, bouffées vasomotrices. Fréquence indéterminée : énurésie. **Effets de classe :** Les études épidémiologiques, réalisées principalement chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant les ISRS et les antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque est inconnu. **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 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostarion II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles (Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@ fagg.afmps.be). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Serlain 50 mg comprimés pelliculés : BE157324. Serlain 100 mg comprimés pelliculés : BE157351. Serlain 20 mg/ml solution à diluer pour solution buvable : BE226755. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** A : Date de première autorisation : Serlain 50 mg comprimés pelliculés : 14/02/1992. Serlain 100 mg comprimés pelliculés : 14/02/1992. Serlain 20 mg/ml Solution à diluer pour solution buvable : 17/09/2001. B : Date de renouvellement de l'autorisation : MA. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 10/2015. Sur prescription médicale.**



Gestion de l'épisode fébrile chez l'adulte splénectomisé : illustration d'un cas clinique et rappel théorique

Halil Yildiz (1), Lucie Wartique (1), Jean-Cyr Yombi (1)

Management of fever in splenectomized adults: case report and theoretical reminder

In asplenic patients, fever should never be trivialized. The clinical presentation of a severe infection can be unspecific (fever, chills, sore throat, diarrhea, vomiting, and muscle aches). If an antibiotherapy is not given rapidly, the evolution can be abrupt, and patients can develop a disseminated intravascular coagulation. We here describe the case of a 77-year-old splenectomized female patient. Given the unspecific clinical presentation, the diagnosis of acute gastro-enteritis was made; however, the patient developed a severe pneumococcal infection. With this case report, we would like to remind the adequate management of fever in asplenic patients in order to avoid severe, potentially life-threatening, complications

KEY WORDS

Fever, splenectomy, antibiotherapy, vaccination, education

La fièvre chez le patient asplénique ne doit jamais être banalisée. La présentation initiale d'une infection sévère peut être anodine (nausée, vomissement, diarrhée, douleurs musculaires, fièvre et frisson). Si une antibiothérapie n'est pas rapidement administrée, l'évolution peut être fatale en quelques heures. Nous décrivons ici le cas d'une patiente âgée de 77 ans, splénectomisée, qui se présente pour des symptômes peu spécifiques mais avec cependant de la fièvre. Le diagnostic de gastro-entérite a été retenu, l'évolution a été marquée par une infection sévère à Pneumocoque avec défaillance multi-organique. Cet article est l'occasion de faire un rappel sur les modalités de la prise en charge de la fièvre chez le patient asplénique dont les complications sévères peuvent être mortelles.

Que savons-nous à ce propos ?

La fièvre chez tout patient asplénique peut être le signe annonciateur d'une infection sévère. Dans 50 % des cas l'évolution peut être fatale. Les agents infectieux les plus souvent rencontrés sont le *Streptocoque Pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae type B (HiB)*, le *Neisseria meningitidis*, le *Staphylococcus aureus* et l'*Escherichia coli*

Que nous apporte cet article ?

Cet article est l'occasion de rappeler les recommandations de bonne conduite à tenir devant un épisode fébrile chez un patient asplénique. Ce cas clinique illustre également très bien que l'évolution de l'infection chez le patient asplénique peut être très rapide et très sévère. Une antibiothérapie doit donc toujours être administrée sans délai (dès les premières heures) même si la présentation clinique initiale n'est pas inquiétante.

What is already known about the topic?

In all asplenic patients, fever can be the first sign of a severe infection, with a fatal evolution in 50% of cases. The most frequently responsible bacteria are *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus*.

What does this article bring up for us?

This article clearly highlights the proper management of fever in this type of patients. It also demonstrates that the evolution of an infection can be very fast and severe. Even though the clinical presentation is unspecific, an antibiotherapy should always be given without delay.

INTRODUCTION

La fièvre est un symptôme qui peut être présent dans de nombreuses affections (infection, maladie inflammatoire, cancer et hémopathies, réactions médicamenteuse). Chez le patient splénectomisé, elle doit toujours faire penser à une infection sévère car l'évolution peut être fatale en l'absence d'une prise en charge rapide et adéquate. Nous décrivons le cas d'une patiente splénectomisée qui présente une infection sévère à pneumocoque. La prise en charge clinique initiale a été retardée car la patiente présentait un tableau clinique trompeur évoquant une gastro-entérite banale. L'évolution a été marquée par un choc septique avec une défaillance multi-organique ayant nécessité une prise en charge aux soins intensifs. Nous profitons de cette observation pour rappeler quelques recommandations de bonne pratique sur la prise en charge de l'épisode fébrile chez le patient splénectomisé.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 77 ans se présente aux urgences pour fièvre (T 39°C) et frisson d'apparition brutale. Parmi ses antécédents, on retient: un lymphome folliculaire traitée par chimiothérapie et en rémission complète

depuis 1998 et une splénectomie secondaire à une pancréatectomie caudale pour suspicion de néoplasie en 2009. Elle vit en Grèce et était en voyage en Belgique pour rendre visite à ses enfants. Brutalement des nausées, des vomissements, des selles molles, de la fièvre à 39°C et plusieurs épisodes de frisson solennel sont apparus. L'examen clinique en salle d'urgence montre une patiente stable sur le plan hémodynamique, des paramètres vitaux corrects hormis une fréquence cardiaque à 108/min et une température à 39°C. La prise de sang ne montre pas de syndrome inflammatoire, la fonction rénale et les enzymes hépatiques sont normaux. Par contre, on note une hyperleucocytose neutrophile à 12 520/ μ L. Le diagnostic de gastro-entérite est retenu et elle est autorisée à retourner au domicile sans antibiothérapie.

Quelques heures plus tard (6 heures), le SMUR est appelé pour suspicion d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez la même patiente. Elle est hypotendue à 81/37 mmhg, tachycarde à 109/min, confuse avec un GCS (glasgow coma scale) à 8/15. Le diagnostic de choc septique est retenu et elle est transférée aux soins intensifs. La biologie montre une insuffisance rénale aiguë, une coagulation intravasculaire disséminée, une thrombopénie et un syndrome inflammatoire majeur. Le tableau 1 reprend les deux résultats biologiques effectués à 6 heures d'intervalle.

Tableau 1

	18/12	19/12 (6 heures plus tard)	Valeurs normales
CRP	3	109	<5 mg/L
Leucocytes	14,12	24,58	4-10x10 ³ / μ L
Neutrophiles	12,52	23,76	1,6-7x10 ³ / μ L
Plaquettes	207	79	150-350 x10 ³ / μ L
Hémoglobine	13,4	11,2	12-16 g/dL
Urée	39	70	15-50 mg/dL
Créatinine	0,84	2,89	0,6-1,3 mg/dL
GOT	19	129	9-36 U/L
GPT	11	45	7-35 U/L
LDH	187	282	<250 UI/L
Bilirubine tot	0,5	0,9	<1,2mg/dL
INR	0,98	1,66	0,8-1,2
TCA	24,9	48,9	25,1-36,5 sec
Fibrinogène	400	222	150-450 mg/dl
Schizocyte	-	>5%	

Une antibiothérapie empirique par ceftriaxone est instaurée. Les hémocultures étant positives pour du *Streptocoque Pneumoniae*, l'antibiothérapie sera modifiée pour de la pénicilline intra-veineuse (IV). L'évolution aux soins intensifs est marquée par une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémiante, une insuffisance rénale aiguë avec oligo-anurie traitée par hémodialyse pendant 5 jours, une encéphalopathie septique sévère et des nécroses digitales au niveau des mains et des pieds (Figures 1 et 2). Elle est par la suite transférée vers le service de médecine interne. L'évolution va essentiellement être marquée par une hématurie majeure avec choc hémorragique et arrêt cardiaque secondaire ayant nécessité une prise en charge chirurgicale et un second séjour aux soins intensifs. Elle va également présenter un hémopneumothorax, secondaire à la réanimation cardio-pulmonaire, traité par mise en place d'un drain thoracique. Une amputation des orteils et doigts nécrosés sera effectuée. L'évolution sera lentement favorable avec un transfert en réhabilitation.

Figure 1 : Nécrose digitale de la main de la patiente



Figure 2 : Nécrose des orteils chez la patiente



DISCUSSION

Cette observation est l'occasion de rappeler la prise en charge de la fièvre chez un patient asplénique.

On distingue trois types différents d'asplénie: l'asplénie chirurgicale, l'asplénie fonctionnelle et l'asplénie congénitale (1). L'asplénie chirurgicale peut être secondaire à un traumatisme ou effectuée dans le cadre d'une maladie hématologique. L'asplénie fonctionnelle se rencontre notamment chez les patients avec une anémie falciforme, une maladie coeliaque sévère, une maladie du greffon contre l'hôte après transplantation de cellule souche hématopoïétique ou un patient infecté par le virus du VIH et non traité (2). L'asplénie congénitale est beaucoup plus rare et est souvent associée à d'autres anomalies comme les malformations cardiaques congénitales (Syndrome d'Ivermark) (3).

La mortalité secondaire au sepsis est d'environ 50% chez les patients splénectomisés. Le premier agent infectieux étant le *Streptocoque pneumoniae*. Les autres agents infectieux rencontrés le plus souvent sont : *Haemophilus influenzae type B (HiB)*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. D'autres germes peuvent être rencontrés mais sont beaucoup plus rares (*Capnocytophaga canimorsus*, *Babesia*, *Bordetella holmesii*) (4).

L'infection est souvent brutale et l'évolution fulminante. La présentation clinique peut toutefois être trompeuse et aspécifique. Ainsi certains patients se présenteront avec de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements et des diarrhées mimant ainsi une gastro-entérite aiguë (ce qui était le cas de notre patiente). Si l'infection sévère n'est pas reconnue, l'évolution est très rapide (en quelques

heures) et le patient développera un choc septique et une défaillance multiorganique

Il faut donc prévenir la survenue d'infection sévère en éduquant les patients et les médecins sur la prise en charge, en assurant une vaccination correcte, en instaurant une antibioprophylaxie si nécessaire et en traitant par antibiotique tout épisode fébrile.

L'ÉDUCATION DES PATIENTS

Le patient doit être informé qu'en cas d'épisode fébrile, il doit consulter un médecin dans les plus brefs délais (<2h). Si ce délai ne peut être respecté, il doit avoir un antibiotique à prendre par voie orale

à son domicile ou sur lui « pill in the pocket ». Tout médecin doit pouvoir connaître cette stratégie.

VACCINATION ET SPLÉNECTOMIE

Le patient asplénique est très vulnérable aux infections par des germes encapsulés. Il doit dès lors être vacciné contre ces germes. La vaccination peut se faire selon le contexte avant ou après la splénectomie dans le cadre d'une asplénie chirurgicale. Il faut idéalement le faire dans un délai de quinze jours pre ou post splénectomie. Le tableau 2 résume la politique de vaccination.

Tableau 2 : Schéma de vaccination avant et après splénectomie

VACCIN	AVANT SPLÉNECTOMIE	APRÈS SPLÉNECTOMIE
Vaccin contre le Pneumocoque	Vaccin conjugué avec 13 serotypes (Prevenar 13) puis administrer le vaccin polysaccharides 23 (Pneumo 23), 8 semaines après et au moins 2 semaines avant la splénectomie élective. Ensuite, le patient recevra le vaccin Pneumocoque tous les 5 ans.	Vaccin conjugué (Prevenar 13) puis vaccin polysaccharide 23, 8 semaines après le vaccin conjugué. Si le patient avait déjà reçu le vaccin conjugué, on administre le vaccin 23 au moins 2 semaines après la splénectomie. Cependant, si le patient n'est pas certain d'avoir reçu ou non le vaccin conjugué au préalable alors on administre le vaccin polysaccharide 23 avant sa sortie de l'hôpital. Ensuite, le patient recevra également le vaccin pneumocoque tous les 5 ans.
Vaccin contre l'<i>Haemophilus influenzae</i> de type b	Dose unique du vaccin conjugué (Act-Hib) si le patient n'a jamais été vacciné au préalable.	Dose unique du vaccin conjugué (Act-Hib) si le patient n'a jamais été vacciné au préalable.
Vaccin contre le Méningocoque	On donne d'abord une dose contre les Men ACWY, pour les personnes de >2 ans, si la dose n'avait jamais été administrée auparavant. Pour les enfants en dessous de 23 mois, une première dose de vaccin contenant le MenACWY-CRM (Menveo) ou un autre combiné avec l' <i>haemophilus influenzae b</i> , Hib-MenCY-TT (MenHibrix) Selon les recommandations, une dose de rappel devrait être administrée tous les 5 ans. Si la dose la plus récente a été donnée avant l'âge de 7 ans, une autre dose booster devrait être administrée 3 ans après, avec une dose de rappel tous les 5 ans.	On administre 2 doses de MenACWY à 8-12 semaines d'intervalles pour les enfants de plus de 2 ans. Pour les enfants en dessous de 23 mois, les recommandations sont les même qu'avant splénectomie.
Vaccin antigrippe (influenza)	À donner chaque année	À donner chaque année

Pour exemple : pour la prévention des infections à Pneumocoques, l'administration du vaccin Prevenar 13 suivi du Pneumo 23 (8 semaines plus tard) est conseillée. Le risque d'infection sévère à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) étant faible, la vaccination peut être uniquement proposée au patient n'ayant jamais été vacciné contre l'Hib. Les vaccins contre le méningocoque et l'influenza sont par contre très importants et doivent être administrés 1x/5ans et 1x/an respectivement (5-6).

ANTIBIOPROPHYLAXIE

L'antibioprophylaxie par pénicilline orale (2x/j) est conseillée chez les patients âgés de <5 ans et jusqu'à 2 ans post splénectomie chez les patients âgés de > 5 ans. Il semble en effet que chez ces derniers, l'antibioprophylaxie au long cours ne soit plus justifiée et ne réduise pas de manière significative l'incidence d'infection sévère à Pneumocoque (7).

GESTION DES ÉPISODES FÉBRILES

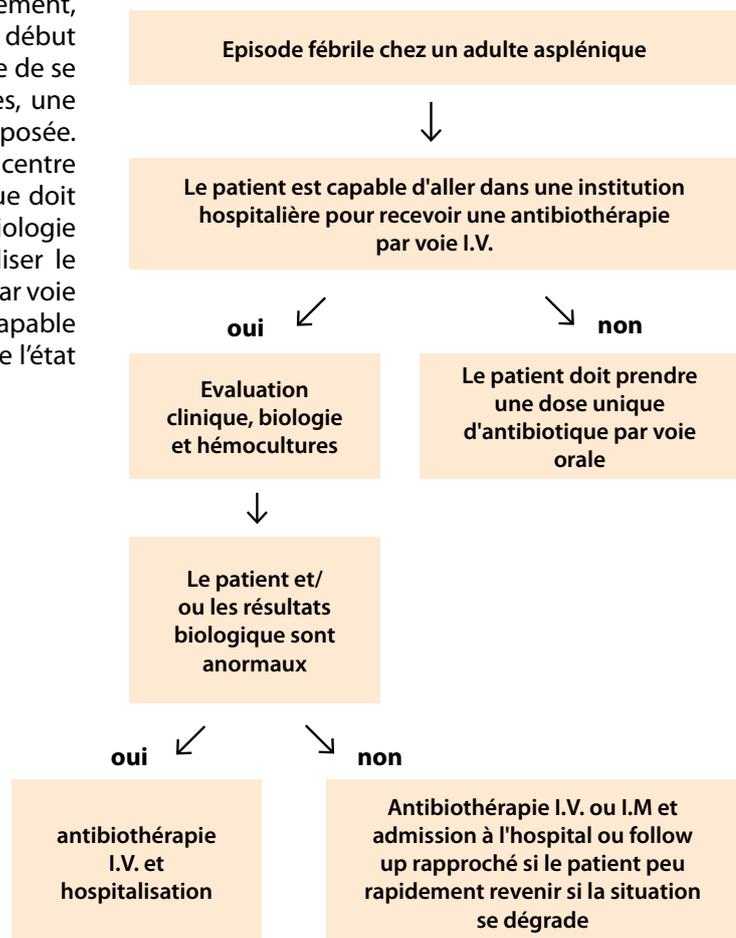
La règle est simple : tout épisode fébrile doit être considéré comme une infection sévère et donc une antibiothérapie doit être administrée rapidement, c'est-à-dire endéans les 2 heures qui suivent le début des symptômes. Si le patient n'est pas capable de se rendre à un centre médical dans les 2 heures, une antibiothérapie par voie orale doit lui être proposée. Si le patient est capable de se rendre dans un centre médical, une évaluation clinique et biologique doit être réalisée. Si l'examen clinique et/ou la biologie sont inquiétants, il est préférable d'hospitaliser le patient et d'administrer une antibiothérapie par voie I.V. Dans le cas contraire, et si le patient est capable de revenir à l'hôpital en cas de dégradation de l'état

clinique, il pourra alors être autorisé à retourner au domicile après avoir eu une antibiothérapie par voie I.V. ou intra-musculaire (IM) avec un suivi précoce en consultation (8). Le tableau 3 illustre le modèle de prise en charge qui nous semble le plus raisonnable. La ceftriaxone en I.V. ou I.M. est le maître choix étant donné son activité contre les germes suivants : *Streptocoques pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B (HiB), *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* oxa 5 et d'autres bacilles gram négatif incluant le *Capnocytophaga canimorsus*¹ (9).

CONCLUSION

La fièvre chez le patient splénectomisé ne doit jamais être banalisée et une antibiothérapie doit être rapidement administrée. Cette observation nous démontre très bien l'importance de l'éducation des patients et du corps médical sur les modalités de la prise en charge de la fièvre chez le patient asplénique. Les complications peuvent en effet être gravissimes et mortelles.

Tableau 3



RÉFÉRENCES

1. Katz SC, Pachter HL. Indications for splenectomy. *Am Surg* 2006; 72:565-80.
2. Lutwick LI. Infections in asplenic patients. In: *Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010:3865-73.
3. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378:86-97.
4. Ellison AM, Ota KV, McGowan KL, Smith-Whitley K. Epidemiology of bloodstream infections in children with sickle cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 560-3.
5. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59 (RR-11):1-18.
6. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:816-9.
7. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red book: 2012 report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: *Am Acad Pediatr* 2012; 88-90, 581-2.
8. Lorry G, Rubin, William Schaffner. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014; 371 : 349-56.
9. Rubin LG. Capnocytophaga species. In: *Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012:880-1.

AFFILIATIONS

(1) Service de médecine interne et pathologies infectieuses, cliniques universitaires Saint-Luc, B- 1200, Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. HALIL YILDIZ
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine Interne
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
halil.yildiz@uclouvain.be

NOUVEAU

LIPERTANCE®

ATORVASTATINE + PERINDOPRIL ARGININE + AMLODIPINE

1 comprimé le matin¹

DYSLIPIDEMIE

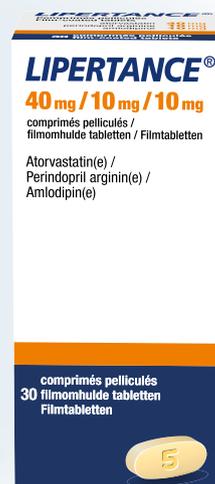
ATORVASTATINE

HYPERTENSION

PERINDOPRIL
+ AMLODIPINE

Remboursé en **B**
et "bon marché" ²

Disponible
en 30 & 90 cp



DENOMINATION DU MEDICAMENT: LIPERTANCE 10mg/5mg/5mg - LIPERTANCE 20mg/5mg/5mg - LIPERTANCE 20mg/10mg/5mg - LIPERTANCE 20mg/10mg/10mg - LIPERTANCE 40mg/10mg/10mg. Comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé pelliculé contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 10 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de bésléate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de bésléate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 6,94 mg de bésléate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de bésléate d'amlopidine (correspondant à 10 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 40 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de bésléate d'amlopidine (correspondant à 10 mg d'amlopidine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (27,46 mg pour Lipertance 10/5/5 mg, 54,92 mg pour Lipertance 20/5/5 mg, 20/10/5 et 20/10/10 mg, et 109,84 mg pour Lipertance 40/10/10 mg). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Lipertance 10/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 7 mm de diamètre gravé avec «1» sur une face et «5» sur l'autre face. Lipertance 20/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 8,8 mm de diamètre gravé «2» sur une face et «5» sur l'autre face. Lipertance 20/10/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé «3» sur une face et «5» sur l'autre face. Lipertance 20/10/10 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 12,7 mm de diamètre gravé «4» sur une face et «5» sur l'autre face. Lipertance 40/10/10 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé «5» sur une face et «5» sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Lipertance est indiqué, dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable, chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie : La posologie habituelle est d'un comprimé par jour. L'association fixe n'est pas recommandée en traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être réalisée avec les composants pris séparément. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Lipertance peut être administré chez les patients avec une clairance de la créatinine \geq 60ml/min et n'est pas recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine $<$ 60ml/min. Chez ces patients, il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément. **Sujets âgés :** Les patients âgés peuvent être traités par Lipertance suivant l'état de leur fonction rénale. **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Lipertance doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Lipertance est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Lipertance chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration :** Voie orale. Lipertance doit être pris en une prise quotidienne le matin avant le repas. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité aux substances actives, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aux dérivés de la dihydropyridine, aux statines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ; Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale ; Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ; Hypertension sévère ; Choc (y compris choc cardiogénique) ; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé) ; Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde ; Antécédent d'angio-oedème (Oedème de Quincke) lié à la prise d'un IEC ; Angio-oedème héréditaire ou idiopathique ; L'association de Lipertance à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG (débit de filtration glomérulaire) $<$ 60 ml/min/1,73m²). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:** **Effets hépatiques :** Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées régulièrement et les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques (transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale) ou qui présentent une affection hépatique évolutive doivent arrêter le traitement. A utiliser avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. **Effets sur les muscles squelettiques :** Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation du taux de CPK ($>$ 10 fois la LSN) ou apparition de symptômes musculaires accompagnés d'une élévation du taux de CPK $>$ 5 fois la LSN ou si une rhabdomyolyse est suspectée. Des précautions sont à prendre quand Lipertance est associé avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine et ainsi majorer le risque de rhabdomyolyse, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, kétoconazole, ritonavir...). **Pneumopathie interstitielle :** En cas de suspicion, le traitement doit être interrompu. **Diabète :** Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement. **Patients insuffisants cardiaque :** A utiliser avec précaution. **Hypotension :** Contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplétion volumique ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante) ou chez les patients ayant une insuffisance cardiaque (avec ou sans insuffisance rénale associée) ou chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire. Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Sténoses des valves aortique et mitrale/Cardiomyopathie hypertrophique :** A utiliser avec précaution. **Contre-indications :** Transplantation rénale : Pas de données chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. **Insuffisance rénale :** Contrôle périodique du potassium et de la créatinine ; il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément chez les patients avec une clairance de la créatinine $<$ 60ml/min. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ; avec une hypertension rénovasculaire, risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. L'amlopidine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. L'amlopidine n'est pas dialysable. **Patients hémodialysés :** A utiliser avec précaution. **Hypersensibilité/Angio-oedème :** Arrêter immédiatement le traitement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. L'angio-oedème associé à un oedème laryngé peut être fatal. Traitement concomitant avec inhibiteurs mTOR : risque plus élevé d'angio-oedème. **Réactions anaphylactoides pendant une aphasée des lipoprotéines de basse densité (LDL) :** Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactoides menaçant la vie du patient, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement. **Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation :** Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement. **Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopenie/Anémie :** A utiliser avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide. Chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Particularités ethniques :** Peut-être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle et provoquer un plus grand taux d'angio-oedème chez les patients noirs. **Toux :** Disparaît à l'arrêt du traitement. **Intervention chirurgicale/Anesthésie :** Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. **Hyperkaliémie :** Un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué en cas d'insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, d'âge ($>$ 70 ans), de diabète, de déshydratation, de décompensation cardiaque aiguë, d'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substitués du sel contenant du potassium. **L'association avec le lithium :** Non recommandé. **Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) :** L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA n'est pas recommandé. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. **Intolérance au galactose/syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose/déficit en lactase de Lapp :** Déconseillé.

INTERACTIONS : **Contre-indiqué :** Aliskiren (patients diabétiques ou insuffisants rénaux). **Déconseillés :** Inhibiteurs du CYP3A4, aliskiren, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, lithium, diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamterène, amiloride, eplerenone, spironolactone), sels de potassium, dantrolène (infusion), pamplémousse et jus de pamplémousse. **Précautions d'emploi :** Inducteurs du CYP3A4, digoxine, ezétimibe, acide fusidique, gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique, inhibiteurs des transporteurs, warfarine, antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux), baclofène, anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris aspirine \geq 3g/jour), raccacodril, inhibiteurs mTOR (par exemple sirolimus, everolimus, temsirolimus), colchicine, colestipol, contraceptifs oraux, gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques, ou, digoxine, atorvastatine, warfarine ou cyclosporine, tacrolimus, antihypertenseurs et vasodilatateurs. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. **FERTILITE :** Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'ATTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** L'aptitude à réagir peut être altérée si les patients présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées. Une surveillance à l'initiation du traitement est recommandée. **EFFETS INDESIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris séparément sont les suivants : nasopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémies, céphalées, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée, modifications du transit, myalgie, arthralgie, douleurs des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, gonflement des chevilles, douleur dorsale, anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase, somnolences, sensations vertigineuses, palpitations, flush, douleurs abdominales, oedème, fatigue, paresthésie, déficience visuelle, diplopie, acouphènes, vertiges, hypotension, toux, dyspnée, vomissement, dysgueusie, rash, prurit, asthénie. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des traitements par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris séparément, et sont classés suivant la classification MedDRA et selon les fréquences suivantes : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à $<$ 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000 à \leq 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à \leq 1/1 000) ; très rare (\leq 1/10 000), indéterminée (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). **Infections et infestations :** Nasopharyngite ; Atorvastatine Fréquent Rhinite ; Perindopril Très rare Amlopidine Peu fréquent Affections hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopenie ; Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Leucopenie/neutropénie ; Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Eosinophilie ; Perindopril Peu fréquent Agranulocytose ou pancytopenie ; Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH ; Perindopril Très rare Affections du système immunitaire : Hypersensibilité ; Atorvastatine Fréquent Amlopidine Très rare Anaphylaxie ; Atorvastatine Très rare Affections du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie ; Atorvastatine Fréquent Amlopidine Très rare Hypoglycémie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Hyponatrémie ; Perindopril Peu fréquent Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement ; Perindopril Peu fréquent Anorexie ; Atorvastatine Peu fréquent Affections psychiatriques : Insomnie ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Altération de l'humeur (y compris l'anxiété) ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Trouble du sommeil ; Perindopril Peu fréquent Dépression ; Amlopidine Peu fréquent Cauchemars ; Atorvastatine Peu fréquent Etat confusionnel ; Perindopril Très rare Amlopidine Rare Affections du système nerveux : Somnolence ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Fréquent Etourdissements ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Céphalées ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Tremblements ; Amlopidine Peu fréquent Dysgueusie ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Syncope ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Fréquent Hyposthésie ; Atorvastatine ; Peu fréquent Amlopidine Fréquent Paresthésie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Hypertonie ; Amlopidine Très rare Neuropathie périphérique ; Atorvastatine Rare Amlopidine Très rare Accident vasculaire cérébral éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque ; Perindopril Très rare Anémie ; Atorvastatine Peu fréquent Troubles extrapyramidaux (syndrome extrapyramidal) ; Amlopidine Inconnu Affections oculaires : Déficience visuelle ; Atorvastatine Rare Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Diplopie ; Amlopidine Fréquent Trouble visuel ; Atorvastatine Peu fréquent Affections de l'oreille et du labyrinthe : Acouphènes ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Vertiges ; Perindopril Fréquent Perte d'audition ; Atorvastatine Très rare Affections cardiaques : Infarctus du myocarde, éventuellement consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque ; Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Angine de poitrine ; Perindopril Très rare Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) ; Perindopril Très rare Amlopidine Peu fréquent Tachycardie ; Perindopril Peu fréquent Palpitations ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Fréquent. **Affections vasculaires :** Hypertension (et effets liés à l'hypertension) ; Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Vasculite ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Flush ; Amlopidine Fréquent Affections respiratoires, thoraciques et médianales : Douleurs pharyngolaryngées ; Atorvastatine Fréquent Epistaxis ; Atorvastatine Fréquent Toux ; Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Dyspnée ; Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Bronchospasme ; Perindopril Peu fréquent Pneumonie à éosinophiles ; Perindopril Très rare Affections gastro-intestinales : Nausées ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Vomissements ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Douleur abdominale haute et basse ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Dyspepsie ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Diarrhée ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Constipation ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Bouche sèche ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Pancréatite ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Gastrite ; Amlopidine Très rare Hyperplasie gingivale ; Amlopidine Très rare Modification du transit ; Amlopidine Fréquent Eructation ; Atorvastatine Peu fréquent Flatulence ; Atorvastatine Fréquent Affections hépato-biliaires : Hépatite cytolytique ou cholestatique ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Ictère ; Amlopidine Très rare Cholestase ; Atorvastatine Rare Insuffisance hépatique ; Atorvastatine ; Très rare Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Rash ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Prurit ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Urticaire ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Pupure ; Amlopidine Peu fréquent Changement de coloration cutanée ; Amlopidine Peu fréquent Hyperhidrose ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Exanthème ; Amlopidine Peu fréquent Alopecie ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Angioedème ; Atorvastatine Rare Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Dermite exfoliante ; Amlopidine Très rare Pemphigoid ; Perindopril Peu fréquent Aggravation d'un psoriasis ; Perindopril Rare Syndrome de Stevens-Johnson ; Atorvastatine Rare Amlopidine Très rare Réactions de photosensibilité ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Necrolyse épidermique toxique ; Atorvastatine Rare Erythème multiforme ; Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Affections musculo-squelettiques et systémiques : Gonflement des articulations ; Atorvastatine Fréquent Cédème des chevilles ; Amlopidine Fréquent Douleurs des extrémités ; Atorvastatine Fréquent Arthralgie ; Amlopidine Fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Spasmes musculaires ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Myalgie ; Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Dorsalgies ; Atorvastatine Fréquent Amlopidine Peu fréquent Cervicalgies ; Atorvastatine Peu fréquent Fatigue musculaire ; Atorvastatine Peu fréquent Myopathie ; Atorvastatine Rare Myosite ; Atorvastatine Rare Rhabdomyolyse ; Atorvastatine Rare Tendinopathie parfois compliquée d'une rupture ; Atorvastatine Rare Myopathie nérosante à médiation auto-immune ; Atorvastatine Indéterminée Affections du rein et des voies urinaires : Trouble de la miction ; Amlopidine Peu fréquent Nycturie ; Amlopidine Peu fréquent Pollakiurie ; Amlopidine Peu fréquent Insuffisance rénale ; Perindopril Peu fréquent Insuffisance rénale aiguë ; Perindopril Très rare Affections des organes de reproduction et du sein : Dysfonction érectile ; Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Gynécostomie ; Atorvastatine Très rare Amlopidine Peu fréquent Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Fatigue ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Fréquent Cédème ; Amlopidine Très rare Perindopril Douleur thoracique ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Douleur ; Amlopidine Peu fréquent Malaise ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Cédème périphérique ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Pyrexie ; Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Investigations : Augmentation de l'urée sanguine ; Perindopril Peu fréquent Augmentation de la créatinine plasmatique ; Perindopril Peu fréquent Elévation des enzymes hépatiques ; Perindopril Rare Amlopidine Très rare Elévation de la bilirubinémie ; Perindopril Rare Augmentation du poids ; Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Leucocyturie ; Atorvastatine Peu fréquent Diminution du poids ; Amlopidine Peu fréquent Anomalies des tests de la fonction hépatique ; Atorvastatine Fréquent Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase ; Atorvastatine Fréquent Diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite ; Perindopril Très rare Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention : Chutes ; Perindopril Peu fréquent. * Précaution estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). **Évoquant généralement une cholestase Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives ($>$ 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase aux cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels ; Dépression ; Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme ; Diabète : La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L, IMC $>$ 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle). **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: adversedregractions@fagg.afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **SURDOSAGE* PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES* :** L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). L'amlopidine 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. **PRESENTATION* :** Boîtes de 30, 90 (3 pilules de 30). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** SERVIER BENELUX S.A., Bd International 57, B-1070 BRUXELLES. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Lipertance 10mg/5mg/5mg : BE482880 – BE482897 Lipertance 20mg/5mg/5mg : BE482906 – BE482915 Lipertance 20mg/10mg/5mg : BE482924 – BE482933 Lipertance 20mg/10mg/10mg : BE482942 – BE482951 Lipertance 40mg/10mg/10mg : BE482960 – BE482977. **CONDITION DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Date d'approbation: 03/2017. * Pour une information complète, se référer au RCP. BF PL NA 03 17 – Date d'approbation du RCP abrégé: 26/06/2017.

Deux cas cliniques de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) en unité de gériatrie : situation rare et complexe

Henrienne Levie, Itziar Clement Corral, Anne Van de Vyvere, Christophe Dumont (1)

Two clinical cases of chronic intestinal pseudo-obstruction in a geriatric care unit: a rare and complex situation

The article describes two cases of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). This rare intestinal motility disease is associated with high morbidity and mortality. The obstruction is functional, without any radiologically or surgically detectable obstacle, in contrast to volvulus that is a purely mechanical obstruction. Symptoms are recurrent and evolve over several months or years. Based on a literature review, we here present a coherent pluridisciplinary approach used to optimize the diagnosis and treatment necessary to help an elderly multimorbid and often polymedicated population. Since CIPO is an incurable disease, the main therapeutic objectives are the control of symptoms and ionic disorders, enteral nutrition, and maintenance of mobility.

KEY WORDS

Chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO), volvulus, chronic constipation, elderly

Cet article décrit deux cas de POIC. La morbidité et la mortalité de cette rare pathologie de la motricité gastro-intestinale sont importantes. L'occlusion est fonctionnelle, donc sans obstacle radiologiquement ou chirurgicalement décelable, contrairement au volvulus qui est une occlusion purement mécanique. Les symptômes sont récurrents et évoluent depuis plusieurs mois ou années. Revue de la littérature à l'appui, nous présentons la réflexion pluridisciplinaire optimisant l'approche diagnostique et l'impact thérapeutique, en tenant compte des caractéristiques des patients gériatriques. Le contrôle des symptômes et des troubles ioniques, la nutrition entérale, et le maintien d'une mobilité sont primordiaux.

Que savons-nous à ce propos ?

- La POIC est une entité rare et méconnue, survenant à tout âge.
- Sa prévalence est inconnue et la maladie a rarement été décrite chez les patients âgés.
- La morbidité et la mortalité sont importantes.
- Aucun traitement n'est curatif.

Que nous apporte cet article ?

- Des cas de POIC se cachent probablement derrière les cas fréquents de constipation chronique chez les patients âgés.
- Quatre critères doivent être présents pour le diagnostic : au moins un épisode d'obstruction intestinale dans les 6 mois, ballonnement et/ou douleur abdominale sur les 12 dernières semaines, dilatation et/ou niveaux hydro-aériques intestinaux à l'imagerie et absence de maladie organique.
- Chaque mise au point diagnostique de POIC devrait être réfléchi et adaptée au profil du patient gériatrique.
- Le contrôle des symptômes, des troubles ioniques (le potassium pouvant être une cause comme une conséquence avec un mécanisme original d'hypersécrétion potassique dans les diarrhées), la nutrition de préférence entérale et le maintien d'une mobilité minimale sont primordiaux.

What is already known about the topic?

- CIPO is a rare and little-known disease occurring at any age.
- Its prevalence is unknown, and the disease has rarely been described in elderly patients.
- Morbidity and mortality are high.
- There is no curative treatment.

What does this article bring up for us?

- There are probably CIPO cases hidden behind the frequent cases of chronic constipation in elderly patients.
- Four criteria must be present for diagnosis: at least one episode of intestinal obstruction over the last 6 months, bloating and/or abdominal pain over the last 12 weeks, dilation and/or intestinal hydro-aerial levels at imaging, and absence of organic disease.
- Each diagnostic assessment of CIPO should be well thought and adapted to the profile of the geriatric patient.
- The control of symptoms and ionic disorders (potassium may be a cause or a consequence, with an original mechanism of potassium hypersecretion in diarrhea), enteral nutrition, and maintenance of a minimal mobility are of paramount importance.

INTRODUCTION

La pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) est une maladie rare et méconnue de la motilité gastro-intestinale, responsable d'une morbidité et mortalité importantes (1). Sa prévalence est inconnue mais semble rare en gériatrie, étant décrite principalement en pédiatrie et chez les jeunes adultes. Obtenir des données épidémiologiques à propos de la POIC au sein de la population gériatrique permettrait d'optimiser et de standardiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients gériatriques.

CAS CLINIQUES

Le premier cas est un homme de 77 ans admis aux urgences suite à deux malaises consécutifs avec perte de connaissance dans un contexte d'hypotension et de déshydratation avec hyponatrémie et hypokaliémie secondaires à la prise de diurétiques et de diarrhée modérée les jours précédents. Par ailleurs, on note une perte de dix kilos en un an.

Parmi ses antécédents, retenons une hémorragie fronto-pariéto-temporale droite à l'âge de 31 ans, responsable d'une hémiparésie gauche séquellaire, un épisode de fécalome et globe vésical, une hypertrophie prostatique, une hyponatrémie et une décompensation cardiaque. Dans un contexte de constipation chronique, un abdomen à blanc avec lavement baryté de 2010 objective un dolichocôlon et méga-sigmoïde. Une colonoscopie en 2014 confirme un dolichocôlon majeur.

Son traitement médicamenteux consiste en valproate, acide acetylsalicylique, bisoprolol, losartan, furosémide, spironolactone, tamsulosine, esoméprazole, lorazépam, calcium et vitamine D, ibuprofène si douleur et macrogol.

L'évaluation gériatrique ne met pas en évidence de troubles cognitifs majeurs (score MMSE -*Mini Mental State Examination*- à 29/30). Sur le plan socio-familial, il est célibataire sans enfant. Son parent le plus proche est sa sœur et il vit en maison de repos et de soins depuis deux ans. Au niveau fonctionnel, l'échelle des activités de la vie journalière (AVJ) est de 14/24, décrivant une indépendance altérée. Il présente une dénutrition protéique sévère,

avec un score nutritionnel (*Mini Nutritional Assessment*) de 19.5/30 malgré un Indice de Masse Corporelle de 25.9 kg/m².

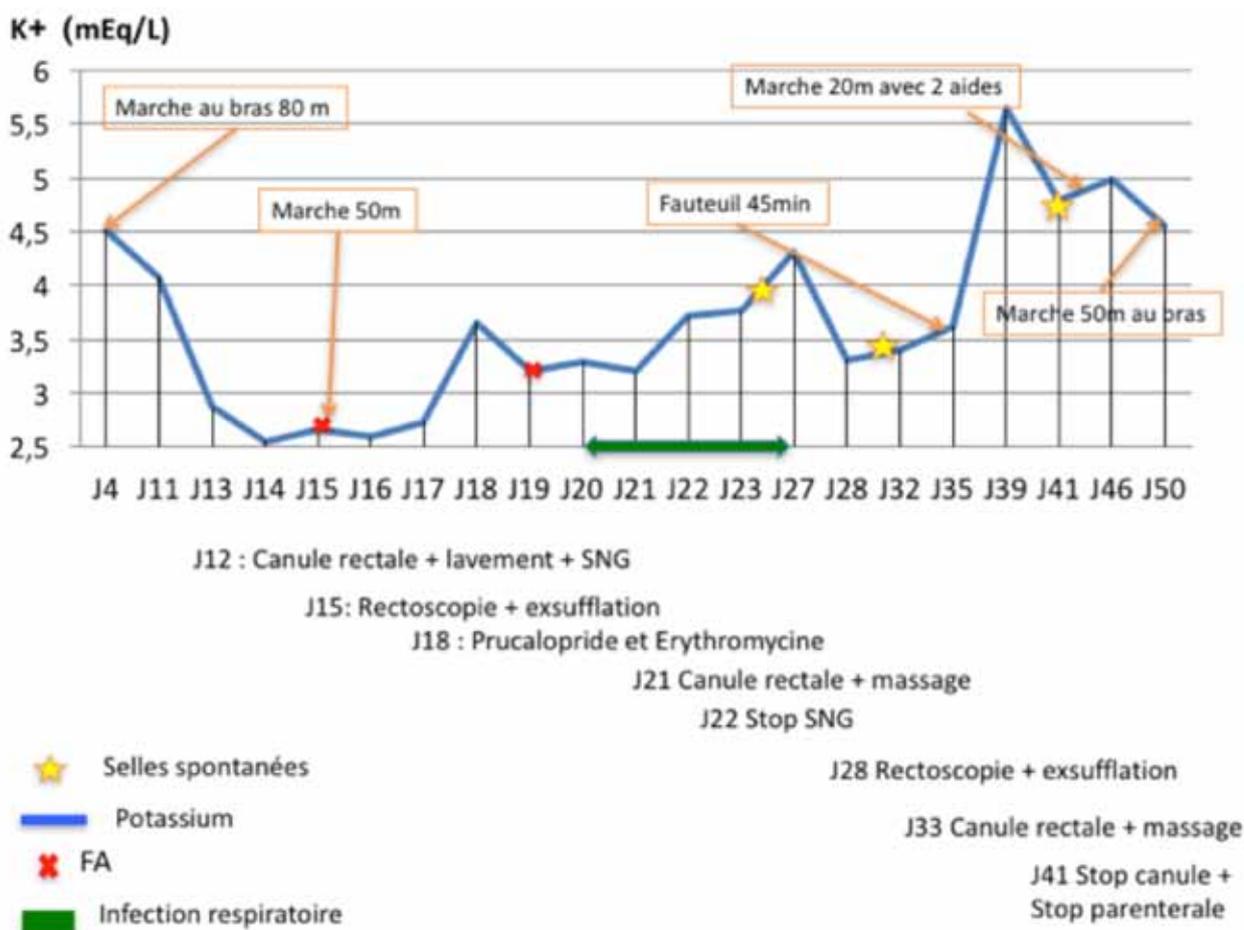
Peu après son arrivée, il se plaint de constipation et développe cinq jours plus tard de la diarrhée avec nausées. L'abdomen à blanc et le scanner objectivent une coprostase colique droite sans fécalome et une importante dilatation colique notamment du transverse (environ 12 cm) et du côlon gauche, puis deux semaines plus tard du sigmoïde (14 cm), dans un contexte de dolichocôlon chronique (figure 1).

Ce cas a été discuté conjointement avec les gastro-entérologues, réticents à effectuer une endoscopie pour exsufflation vu le risque de perforation important, et les chirurgiens avec lesquels nous décidons de rester conservateurs. Une sonde nasogastrique de décharge est placée et le patient est laissé à jeun avec instauration d'une alimentation parentérale (figure 2). Une sonde rectale et

Figure 1 : Abdomen à blanc objectivant une dilatation colique majeure



Figure 2 : Histoire clinique en relation avec le taux de potassium, la mobilité et les interventions manuelles durant le séjour du cas 1



des laxatifs (Macrogol oraux) sont prescrits. Une sonde urinaire à demeure est mise en place suite à plusieurs récurrences de rétention vésicale. L'hypokaliémie secondaire au syndrome diarrhéique est sévère (2,66 mEq/l) et entraînera une fibrillation auriculaire paroxystique. Par deux fois, une endoscopie avec exsufflation limitée au rectum sera réalisée. Du prucalopride et de l'érythromycine en intraveineux seront débutés une fois l'hypokaliémie normalisée (nécessité d'apports quotidiens d'environ 100 mEq KCL et de diurétique d'épargne potassique). Il sera alité suite à un épisode infectieux sans identification bactériologique, sur probable translocation bactérienne digestive et une pneumonie d'inhalation. Des massages abdominaux en présence d'une canule rectale s'avèrent efficaces. Le patient retrouvera progressivement un transit spontané, reprendra un régime alimentaire normal et sera sevré de la parentérale et des canules rectales plus d'un mois après le début des symptômes, ceci correspondant également à la reprise de la marche. La supplémentation potassique et les prokinétiques seront progressivement stoppés, en maintenant une dose titrée en prucalopride en chronique (2mg par jour).

Le deuxième cas est une femme de 86 ans admise aux urgences pour hypoxie sur pneumonie. Elle est institutionnalisée en maison de repos et de soins et présente un profil gériatrique avec une dépendance

totale pour les activités de base et instrumentales. De nombreuses chutes sont rapportées, la patiente ne se déplaçant que très peu et avec une aide mécanique. Elle est somnolente avec agitation nocturne gérée par psychotropes et ne tient plus de conversation depuis plusieurs mois. Une démence vasculaire avancée est probable vu l'hétéro-anamnèse, le score MMSE à 11/30, et le scanner cérébral objectivant une atrophie cortico-sous-corticale et une leuco-araïose avérées. Elle présente une amyotrophie sévère malgré son obésité.

On traite la pneumonie attribuée à des fausses déglutitions. Elle présente une insuffisance rénale aiguë post-rénale sur globe vésical, de résolution rapide après sondage, et une hypernatrémie sévère sur déshydratation. Une sonde nasogastrique pour administration d'eau libre puis d'alimentation entérale est placée. Une pseudo-obstruction colique est diagnostiquée suite aux douleurs abdominales, aux bruits métalliques à l'auscultation et à une distension majeure à l'imagerie. Le scanner objective en effet une importante dilatation aérique colique notamment du côlon transverse et du côlon gauche avec présence de liquide au niveau du recto-sigmoïde. Vu l'expérience du premier cas récemment vécu, des massages abdominaux en présence d'une canule rectale de décompression sont rapidement débutés. Du prucalopride est ensuite essayé mais vite arrêté devant

le peu d'amélioration et la mauvaise tolérance (douleurs abdominales). L'hypokaliémie secondaire est substituée.

La question de la chronicité de cette pseudo-obstruction se pose. Selon la famille, elle présente des symptômes abdominaux principalement de la constipation depuis une quarantaine d'années, attribués à une origine psychosomatique. Une colonoscopie en 2009 s'avère non contributive. Un scanner en 2013 dans ce contexte de constipation chronique avait déjà objectivé une importante distension gazeuse des anses grêles et coliques (diamètre de 7 cm) et une stase liquidienne au niveau du rectum et du sigmoïde.

DISCUSSION

La POIC est un trouble de la motilité intestinale rare et hautement morbide. Le syndrome occlusif abdominal peut être chronique ou évoluer par accès paroxystiques itératifs, sans qu'il y ait d'obstacle mécanique (2,5). L'aspect chronique la différencie donc de la pseudo-obstruction intestinale aiguë (POIA) ou syndrome d'Ogilvie, mais les critères de temporalité restent malheureusement souvent flous, aucune donnée n'étant à ce jour disponible pour la POIC.

Des critères diagnostiques ont été établis en 2009 par le ministère de la santé du Japon (1) (Tableau 1). Les quatre conditions suivantes, retrouvées chez nos deux patients,

Tableau 1 : Critères diagnostiques d'une POIC

- 1) ≥ 1 épisode d'obstruction intestinale dans les 6 mois
- 2) Ballonnement et/ou douleur abdominale sur les 12 dernières semaines
- 3) Dilatation et/ou niveaux hydro-aériques intestinaux à l'imagerie
- 4) Absence de maladie organique

D'après H. Iida, H. Ohkubo, M. Inamori, A. Nakajima, H. Sato. Epidemiology and Clinical Experience of Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction in Japan : A Nationwide Epidemiologic Survey. J Epidemiol; 2013; 23(4): 288-294. (1)

pour déclarer la présence d'une POIC doivent être remplies : au moins un épisode d'obstruction intestinale dans les six mois précédents, ballonnement et/ou douleur abdominale endéans les douze dernières semaines, dilatation et/ou niveaux hydro-aériques intestinaux objectivés sur l'imagerie et l'absence de maladie organique potentiellement responsable.

La prévalence de la POIC est inconnue. Une étude nationale au Japon a estimé la prévalence à 1/100 000 hommes et

0,8/100 000 femmes (1). Il s'agit souvent d'enfants ou de jeunes adultes (3), quoique cette même étude citait un âge moyen de diagnostic de 63,1 ans pour les hommes et 59,2 ans pour les femmes (1).

Les symptômes dépendent du segment intestinal atteint, avec plusieurs atteintes simultanées possibles. L'atteinte du grêle prédomine souvent (4). Chez le premier patient, l'ensemble de l'intestin était concerné mais principalement le cadre colique et le sigmoïde, entraînant alors une distension abdominale et de la constipation. D'autres atteintes étaient présentes, telle une gastroparésie transitoire et des symptômes urinaires de type rétention. Ces derniers peuvent parfois entraîner une urétéro-hydronephrose (3). Les symptômes débutent souvent de manière insidieuse. Dans les deux cas rapportés, la situation existait depuis plusieurs années. Cela représente un challenge pour le diagnostic et entraîne sans doute un retard de prise en charge.

Il est important de distinguer la POIC du volvulus. Les occlusions sont soit fonctionnelles, c'est le cas de la POIC, soit mécaniques comme le volvulus (10). Les occlusions fonctionnelles ont pour définition l'absence d'obstacle mécanique. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et le traitement est uniquement étiologique et symptomatique. Le volvulus est une occlusion mécanique par un facteur extrinsèque. Il s'agit d'une strangulation ou torsion d'un segment intestinal mobile et de ses vaisseaux attenants souvent engendrée par une bride post-opératoire. L'obstacle est identifié par l'imagerie (image typique "en bec d'oiseau", formée par le lavement radio-opaque en amont d'un volvulus) ou par la chirurgie. Les symptômes débutent brutalement, avec des douleurs permanentes et un péristaltisme absent. Sans traitement chirurgical d'urgence, l'ischémie peut survenir. Chez les hommes de plus de 60 ans, le volvulus siège le plus fréquemment au niveau du sigmoïde et l'évolution est plutôt subaiguë. Le traitement de premier choix chez ces patients plus âgés est une réduction par lavement ou endoscopie (10). L'autre mécanisme des occlusions mécaniques se fait par obstruction, c'est le cas des corps étrangers intrinsèques (fécalome par exemple), des maladies inflammatoires ou encore des tumeurs. Les symptômes dans ce cas apparaissent progressivement, avec des douleurs intermittentes et un météorisme diffus et le traitement est chirurgical.

La **mise au point étiologique**, comme toujours en gériatrie et en médecine en général, doit tenir compte de la balance risques-bénéfices de toute intervention à visée diagnostique et de la sanction thérapeutique qui en découle. Le consentement du patient doit bien entendu toujours être obtenu. L'âge des patients permet déjà d'exclure une origine primitive, qui représente 40% des POIC. Elles sont classées en trois groupes selon les anomalies physiopathologiques : myopathies, neuropathies viscérales (atteinte du système nerveux extrinsèque ortho- et para-sympathique ou du système nerveux intrinsèque appelé encore système nerveux entérique) et mésenchymopathies (atteinte des cellules

interstitielles de Cajal) responsables de manifestations neurologiques supplémentaires (2, 3, 5).

Après avoir exclu un obstacle organique par scanner ou un volvulus colique, la recherche d'une étiologie secondaire commence par l'anamnèse. On s'enquiert des antécédents, des médicaments (l'izoniazide, les inhibiteurs calciques, les antidépresseurs tricycliques, les anti-parkinsoniens, les anti-cholinergiques et les opiacés étant les pourvoyeurs les plus fréquents), de l'existence d'une néoplasie (le cancer pulmonaire à petites cellules étant le plus fréquent), d'une radiothérapie récente, d'un diabète avec neuropathie, d'un déficit immunitaire, d'une lésion médullaire ou encore d'une maladie inflammatoire.

Les causes métaboliques sont les plus fréquentes des atteintes secondaires (5). Une biologie plus complète peut ainsi rechercher une hypothyroïdie, hyperparathyroïdie ou des troubles ioniques du calcium, potassium ou magnésium. La mise au point des deux patients s'est donc pratiquement arrêtée là. En effet, des biopsies sont nécessaires pour exclure les autres étiologies secondaires (Tableau 2). Elles sont toutefois souvent négatives car ne comprennent pas les couches profondes, souvent atteintes dans la POIC (5).

Les autres tests parfois proposés restent limités dans la mise au point des patients gériatriques très fragiles. Il s'agit de la scintigraphie, de la manométrie antro-duodénale ou grêle, du test respiratoire à l'hydrogène, de l'électromyographie des membres inférieurs, du bilan urodynamique ou de la chirurgie en dernier recours pour obtenir des biopsies (2,5,8).

Sans autre élément probant, l'hypothèse étiologique du premier cas clinique est une atteinte neurologique, avec des séquelles d'une hémorragie cérébrale et une dysautonomie. De nouveau sans preuve formelle pour la deuxième patiente, une cause médicamenteuse dans le chef de l'olanzapine par ses effets anticholinergiques a été retenue. Une cause neurologique centrale est envisagée également devant le diabète sucré bien équilibré sans traitement que présentait la patiente, avec une possible atteinte dysautonomique, et une potentielle atteinte centrale mal expliquée due à sa démence vasculaire avancée.

Une attention particulière est portée au problème de l'hypokaliémie, pouvant à la fois être une cause et une conséquence. En effet, on sait qu'une hypokaliémie sévère peut engendrer des symptômes au niveau des muscles

Tableau 2 : Etiologies secondaires : 60% des cas

<p>Métaboliques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Troubles ioniques (Ca⁺⁺, Mg⁺, K⁺) • Hypothyroïdie • Hyperparathyroïdie • Phéochromocytome • Porphyrie aiguë intermittente • Maladie de Fabry 	<p>Médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticholinergiques • Antidépresseurs tricycliques • Antiparkinsoniens • Opiacés • Inhibiteurs calciques • Clonidine • Méthotrexate 	<p>Atteinte des muscles lisses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Connectivites • Amyloses • Dystrophies musculaires • Syndrome d'Ehler-Danlos • Infiltration lymphoïde diffuse
<p>Atteinte neurologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Parkinson • Atteinte du SNC : tumeur, accident vasculaire cérébral • Lésion médullaire • Dysautonomie (Syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Shy-Drager) 	<p>Atteinte des plexus myentériques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paranéoplasique • Post-infection (EBV, CMV, VZV, Rotavirus, Chagas) • Neuropathie viscérale sporadique 	<p>Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie coeliaque • Maladie de Crohn, diverticulose • by-pass ou séquelle de chirurgie • Entérique radique • Sarcoïdose • Ischémie mésentérique • Oedème angio-neurotique

D'après : Hirano I, Pandolfino J. Chronic intestinal pseudo-obstruction. Dig Dis 2000 ; 18 : 83-92. (6,7)

lisses, causant ainsi de la constipation, pouvant aller jusqu'à l'iléus paralytique. L'hypokaliémie est également une conséquence des diarrhées par pertes digestives. Le mécanisme classique des diarrhées sécrétoires consiste en une sécrétion active de chlore et/ou une sécrétion passive de sodium ou une inhibition de la réabsorption intestinale de sodium, s'accompagnant d'eau par effet isotonique. Le mécanisme agissant dans les pseudo-obstructions coliques responsables d'hypokaliémies sévères semble tout autre. Le taux de potassium dans les selles de ces patients serait beaucoup plus élevé que dans n'importe quelle autre cause de diarrhée, taux d'ailleurs proportionnel à la quantité de selles émises (11,12). Cela s'accompagne d'une hypernatrémie, secondaire aux faibles pertes intestinales de sodium et aux pertes d'eau importantes. Cette hypersécrétion potassique serait due à une stimulation adrénergique excessive du système nerveux entérique et à la distension colique elle-même qui stimule la sécrétion de potassium via les neurotransmetteurs VIP et acétylcholine (11,12). Cette dernière donnée encourage à agir rapidement sur la distension colique dans les POIC, de manière endoscopique ou pharmacologique, pour limiter les pertes potassiques et l'hypokaliémie en résultant (12).

Aucun traitement curatif n'existe actuellement. Il convient de gérer les symptômes et lutter contre la dénutrition fréquente. La revue de la littérature révèle cependant qu'une alimentation entérale par sonde naso-jéjunale à court terme ou par gastrostomie - ou jéjunostomie si existence d'une gastroparésie - à long terme est à préférer à la nutrition parentérale. De fait, cette dernière est souvent définitive et peut causer des atrophies intestinales, translocations bactériennes et complications biliaires (4). Si la parentérale est néanmoins administrée en cas d'échec de l'entérale, des apports par voie naturelle doivent être maintenus en parallèle pour éviter ces mêmes complications (4). On préconise alors un régime fractionné, sans graisse et sans lactose, ainsi qu'une éventuelle substitution en cas de malabsorption. Dans les cas de myopathie où les troubles de la motilité sont généralisés, la nutrition parentérale est parfois indiquée.

Le traitement médicamenteux comporte plusieurs options qui sont malheureusement rarement efficaces en cas de dilatation majeure chronique. Les prokinétiques sont recommandés conjointement aux laxatifs. Le prucalopride est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques bien toléré, sûr et efficace pour accélérer le transit et soulager les symptômes de ballonnement et douleurs abdominales (7) chez les personnes âgées (8) (la dose recommandée est alors de 1mg par jour plutôt que de 2mg). Il existe un risque d'allongement du QT et de torsade de pointes, mais nettement moindre qu'avec le cisapride. L'Erythromycine (recommandé à la dose de 3mg/kg/8h en intraveineux pendant 5 à 7 jours), un antibiotique macrolide agoniste *motiline like* qui augmente la fréquence et l'amplitude des contractions intestinales peut aussi être utilisé. Il est plus efficace pour le traitement des poussées qu'en entretien (9). Comme pour le prucalopride, la kaliémie doit être normalisée avant son administration pour éviter les troubles du rythme. D'autres prokinétiques sont

disponibles pour le traitement des poussées mais sont plus à risque, comme le métoclopramide et la domperidone. La prostigmine/ néostigmine, un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, n'a pas été testée dans la POIC (5). Elle doit se faire en perfusion intraveineuse (0,5mg) et sous surveillance cardiaque et tensionnelle (5). Enfin, les antibiotiques sont recommandés en cas de pullulation bactérienne (4).

La colo-exsufflation est plus à risque que la recto-exsufflation en terme de perforation colique (de 0 à 5% des cas). Elle n'a pas été validée dans la POIC. La mortalité est inférieure à 5%. Les récurrences surviennent dans 0 à 50% des cas, la procédure étant alors moins efficace (entre 25 et 80%) (5).

La chirurgie - par décompression intestinale, gastrostomie d'aspiration et jéjunostomie d'alimentation - n'est pas un premier choix. Elle entraîne, outre des complications per- et post-opératoires classiques, un risque de péjoration de la POIC (5). L'entérectomie sub-totale peut être responsable d'un syndrome de grêle court et de dépendance à la nutrition parentérale. L'efficacité et la sécurité à long terme de la caecostomie ne sont pas connues. Enfin, la transplantation intestinale est réservée aux patients (jeunes) ayant des complications majeures de la nutrition parentérale (4).

CONCLUSIONS

La pseudo-obstruction intestinale chronique est un diagnostic rare, surtout en gériatrie. Cette entité doit pourtant être connue des gériatres car elle est probablement parfois présente chez les patients âgés souffrant de constipation chronique. Des études de prévalence devraient être réalisées au sein de cette population âgée et fragile afin de développer et optimiser une prise en charge spécifique.

La gestion, tant dans ses aspects diagnostiques que thérapeutiques, devrait être mesurée eu égard à l'importante morbidité de la pathologie, des examens et des traitements, le tout survenant chez des patients âgés déjà fragiles.

Le contrôle des symptômes et des troubles ioniques (l'hypokaliémie pouvant être à la fois une cause et une conséquence), la nutrition - de préférence entérale - et le maintien d'une mobilité minimale sont primordiaux. La temporisation permet de mener une réflexion pluridisciplinaire - en accord avec le patient - privilégiant une attitude conservatrice.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La recherche étiologique restera souvent limitée en gériatrie (antécédents, anamnèse, examen clinique, biologie et imagerie) au vu de la balance risque/bénéfice négative de certains examens.
- Non curatif, le traitement veillera à contrôler les symptômes et les troubles ioniques, maintenir une nutrition de préférence entérale et une mobilité minimale

RÉFÉRENCES

1. Iida H, Ohkubo H, Inamori M, Nakajima A, Sato H. Epidemiology and Clinical Experience of Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction in Japan: A Nationwide Epidemiologic Survey. *J Epidemiol* 2013; 23(4): 288–294.
2. De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gut* 2004;53:1549–1552.
3. Mann S D, Debinski H S, Kamm M A. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut* 1997 Nov; 41(5):675-81.
4. Joly F, Amiot A, Coffin B, Lavergne-Slove A, Messing B, Bouhnik Y. Pseudo-obstruction intestinale chronique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2006 ; 30 (8-9) : 975-985.
5. Ben Ameer H, Boujelbene S, Issam Beyrouti M. Traitement de la Pseudo-Obstruction Colique aiguë (syndrome d'Ogilvie) revue systématique de la Littérature. *La Tunisie Médicale* 2013 ; 91 (010) : 565-572.
6. Hirano I, Pandolfino J. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis* 2000;18(2):83-92.
7. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ, Kerstens R, Vandeplassche L. Randomised clinical trial: the efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction - a double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple $n = 1$ study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(1): 48–55.
8. Müller-Lissner S., Ryck A., Kerstens R., Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(9):991-8.
9. Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction : description of six cases with a positive response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(6):687-94.
10. CDU-HGE. Occlusions intestinales. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Elsevier-Masson, France, 2014.
11. Van Dinter TG, Fuerst FC, Richardson CT, Santa Ana CA, Polter DE, Fordtran JS, Binder HJ. Stimulated Active Potassium Secretion in a Patient With Colonic Pseudo-Obstruction: A New Mechanism of Secretory Diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 129: 1268–1273.
12. Blondon H, Béchade D, Desramé J, Algayres J-P. Secretory diarrhoea with high faecal potassium concentrations: A new mechanism of diarrhoea associated with colonic pseudo-obstruction? Report of five patients. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008; 32(4):401-404.

AFFILIATIONS

(1) Service de Gériatrie, Grand Hôpital de Charleroi, 6061 Montignies-sur-Sambre, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. HENRIANNE LEVIE
Grand Hôpital de Charleroi
Service de Gériatrie
Grand'Rue, 3
6000 Charleroi
B-6061 Montignies-sur-Sambre, Belgique

Portal trunk occlusion leading to small bowel resection in a context of pylephlebitis complicated by heparin-induced thrombocytopenia

Mehdi Bsilat¹, Daniel Leonard², Sandy Van Nieuwenhove³, Catherine Lambert⁴

« Occlusion du tronc porte amenant à une résection étendue de l'intestin grêle dans un contexte de pylephlébite compliquée d'un syndrome de thrombocytopenie induite par l'héparine »

Nous présentons dans cet article, un cas de diverticulite compliqué d'une pylephlébite entreprenant les veines porte et mésentérique. La pathologie a requis un traitement par anti-coagulants et antibiotiques. Dans le décours du traitement on constate une péjoration de son état clinique avec une extension du thrombus à l'ensemble du tronc spleno-mésaraïque amenant à une souffrance intestinale majeure. Une large résection grêle a dû être réalisée, laissant en place une iléostomie. Des investigations biologiques permettront de mettre en avant un syndrome de thrombocytopenie induite par l'héparine, confirmé par des taux élevés d'anti corps anti-héparine/ PFA 4. De plus des tests moléculaires révéleront chez ce patient une mutation prothrombotique du facteur II.

A notre connaissance, ce cas est le seul présentant une résection grêle étendue suite à un HITT syndrome du réseau porte déclenché par la mise en place d'un traitement anticoagulant pour une pyléphlébite.

MOTS-CLÉS

Diverticulite, pyléphlébite, HITT syndrome, résection grêle, ischémie grêle, mutation prothrombine

We here present a case of diverticulitis complicated by a pylephlebitis of the portal and superior mesenteric vein, requiring treatment with heparin and antibiotics. The patient subsequently developed a splenic vein thrombosis and suffering bowels. A large resection of the small bowel was performed, with subsequent ileostomy and parenteral nutrition. Following anticoagulation therapy initiation, a thrombocytopenia was observed, and the patient was found to have developed heparin-induced thrombocytopenia (HIT), as evidenced by high levels of anti-heparin/PF4 antibodies. Furthermore, he had a contributory family history of thrombophilia, and molecular tests confirmed that he was carrying a thrombophilic G20210A factor II mutation.

To our knowledge, this is the first case report of a bowel ischemia in a context of pylephlebitis treated with heparin, leading to another rare thrombophilic syndrome: heparin-induced thrombocytopenia and thrombophilia (HITT). This article illustrates how a rare complication of a common disease and its treatment can aggravate the primary condition. We discussed the pylephlebitis and the HITT as the explanation for such a rare consequence on the bowel in the context of inherited thrombophilia.

BACKGROUND

The starting point of the patient's history is a relatively frequent disease: diverticulitis(1). Most of them are uncomplicated and treated by conservative treatment. In our case the combination of these two different entities led to an extremely rare and life-threatening consequence. Even taken separately, pylephlebitis and HITT syndrome are rare. After reviewing the literature with "pylephlebitis" and "bowel ischemia" as search terms in Pubmed, we only found two articles where ischemia led to a bowel resection (2,3). When looking for "heparin-induced thrombocytopenia" and "bowel resection" we found one single case(4). Searched together, those entities show no result. This case report is an opportunity to discuss two rare conditions leading to a significant bowel resection.

CASE HISTORY

We present the case of 31-year-old-man who has been admitted at the emergency room with abdominal pain and gastro-intestinal complaints. At this time, the clinical examination was unspecific. The blood sample was within the normal values. The patient's past medical history was significant for obesity (BMI 36 kg/m²). The familial history has contributed for a factor II G20210A mutation of his father. Injected computed tomography (CT) showed a thickening of the sigmoid wall with infiltration of the surrounding fat and hypodensity of the portal and superior mesenteric veins with no sign of hepatic or small intestine hypovascularization (Figures 1 and 2).

Figure 1 : Mesenteric thrombosis on admission



The blood analysis showed no coagulopathy or hepatic tests disturbances. The patient was hospitalised and treated with broad-spectrum antibiotics and low weight molecular heparin (LWMH) at therapeutic doses. Three days later, because of hyperthermia and chills, a new CT scan was performed and depicted a thrombus extension in the splenic vein and in the right and left intrahepatic veins (Figures 3 and 4). The patient was consequently transferred to intensive care unit of the Cliniques universitaires Saint-Luc. The antibiotics were maintained, but the LWMH was switched to continuous infusion of unfractionated heparin (UFH). On day 5, the patient presented an acute abdominal pain and a worsening of his vital parameters, imposing a new imagery by CT scan which revealed an aggravation of the prior lesions

Figure 2 : Portal thrombosis admission



as well as suffering signs of the jejuno-ileum. The laboratory results showed lactic acidosis, white blood count at 20 000/mm³, LDH at 279 UI/L (<250 UI/L), no hepatic perturbations, a drop of the thrombocytes count from 258 000/mm³ to 43 000/mm³ (normal value >150 000/mm³) and a perturbation of the haemostasis parameters. The UFH was switched to danaparoid since a HITT was suspected. This diagnosis was confirmed with the presence of anti-PF4 antibodies at a level of 3.6 U/mL (normal <1U/ml). All the bacteriological tests remained negative. The patient engaged in a distributive shock and was taken to the operative room. During the laparotomy,

Figure 3 : Extension of the intra portal thrombosis on day 5



Figure 4 : Extension to the splenic vein



Figure 5 : Suffering bowel at day 5



necrosis of the jejunum-ileum was observed. The patient underwent a resection of over 2 meters of small bowel, an ileostomy at 20 cm from the Treitz's angle and a mucous fistula at 70 cm from the ileocaecal valve were made (Figures 5 and 6).

Post-operative course was uneventful. Total parenteral nutrition was started as the patient suffered from small bowel syndrome.

Parenteral nutrition has to be continued at home, but the patient was allowed to have oral nutrition

for quality of life reasons. Anticoagulation was continued with Acenocoumarol, a vitamin K antagonist with a targeted international normalized ratio between 2 and 3.

To complete the evaluation of this massive venous occlusion a molecular analysis was performed and confirmed a heterozygous G20210A mutation of the factor II (prothrombin).

Ileostomy closure will be considered in the next months.

Figure 6 : Peroperative pictures of the bowel infraction



DISCUSSION

PYLEPHLEBITIS

Introduction

It is important to define the term pylephlebitis to limit our review of the literature because there are different conditions which can lead to a portal vein thrombosis (PVT)(5). We define pylephlebitis as a suppurative PVT or one of its tributaries and it has to be a complication of an intra-abdominal infection or inflammation. It is a rare complication and the incidence is unknown, as experience is only limited to case reports. One could extrapolate the incidence of pylephlebitis based on the incidence of mesenteric venous thrombosis which reaches 2,7/100000 person-years (5). Even though *Kanellopoulou et al.* describe a decreasing mortality rate since 1985 (6), probably due to imagery and treatment improvements, mortality remains high: 11% in a review of 95 cases (7). The pathophysiology remains unclear. Some authors describe a possible mechanism based on the induction of platelet thrombi by bacteria and antibodies (8). Another area of research is described in a case report where bacteria were related to the development of transient anti-cardiolipin antibodies (9), but more studies are needed. The process starts usually in the small mesenteric veins that drain the infected area, spreads to the portal venous system and hematogenously to the liver, giving complications related to the sites involved.

Clinical presentation

The presentation of pylephlebitis is non-specific. Symptoms such as fever, abdominal pain, vomiting

or diarrhoea are usually noticed. Jaundice can be observed in advanced stages and is due to hepatic involvement. Bloody stool, peritonitis or bloody ascites may be signs of bowel necrosis. In our case none of those advanced signs were found but the patient presented a distributive shock due to his bowel infarction. The laboratory tests are unspecific as well. Leucocytosis associated with increasing C-reactive protein are the most common findings (6). A part from the difficulty to manage this condition may probably be attributed to the non-specific presentation. In a case, reported by *Fukahori et al.*, pylephlebitis was discovered 40 days after the patient was admitted for isolated fever without any inflammatory syndrome or leucocytosis, illustrating the difficult challenge of an early diagnosis (10).

Aetiology

Prior to the modern antibiotic's era, appendicitis was the most frequent condition causing pylephlebitis, but with the improvement of the medical and surgical treatments, such complications dramatically decreased over time. Nowadays, the majority of pylephlebitis present an underlying diverticulitis, with 1/3 of the patient in a review of 100 cases. In the latter series, appendicitis, inflammatory bowel disease and pancreatitis were the next most common causes. Beside the infectious disease, our patient also has a familial history of factor II G20210A mutation. This is an inherited mutation leading to an overexpression of the genes coding for prothrombin, which is a procoagulant factor (Table 1).

We tried to evaluate if thrombophilic inherited disorders were often related to pylephlebitis. In this 100 patient review, only 1/3 were screened for inherited thrombophilia and 1/3 of those presented an abnormality (6). We found a review of 92 patients

Table 1 : Aetiologies of pylephlebitis *Kanellopoulou et al.* (6)

Local cause	n (%)
Diverticulitis	30 (30%)
Appendicitis	19 (19%)
Inflammatory bowel disease	6 (6%)
Pancreatitis	5 (5%)
Gastroenteritis	4 (4%)
Umbilical vein catheter	3 (3%)
Cholangitis	3 (3%)
Gastric/duodenal ulcer	2 (2%)
Liver abscesses	2 (2%)
Amoebiasis	2 (2%)
Evidence of intra-abdominal sepsis	3 (15%)
Aetiologies with only 1 observation ^a	15 (15%)
Unrecognized cause	6 (6%)
Total	100

with portal venous thrombosis (non exclusively suppuratives ones) that reported an increased relative risk for patients with inherited thrombophilic disorders (11). Our patient presented thus a relative risk of 1.4, according to this review (11). Note also that an article on 10 patients showed that the frequency of G20210A factor II mutation was higher in patients with idiopathic portal vein thrombosis, giving a clue to understand the implication of this pathology in our case (12). In the literature, we found a similar situation. A patient, with a pylephlebitis developed after a foodborne illness, evolved to a bowel necrosis leading to a surgical resection. A thrombophilic screening has been made and it showed that the patient had this factor II mutation (2).

Diagnosis

Early diagnosis of pylephlebitis is challenging. Short of the possibility to have a direct blood culture of the portal flow, the diagnosis has to be made with other clinical signs. The enhanced CT scan is the most used tool to assess the underlying condition and the thrombosis at the same time. CT scan is preferred to MRI for practical reason. Portal venous phase imaging is the best diagnostic modality because it can detect the thrombi and can depict hepatic abscesses or bowel ischaemia if present (7). Ultra-sonography is especially indicated to assess the portal flow. Blood cultures are systematically performed but there are only positive in 44% (7).

Outcomes

The thrombus may extend to the tributaries of the portal vein. The most common site of thrombosis is the portal vein (including intrahepatic portal veins), the first extension is in the superior mesenteric vein, followed by splenic vein and then inferior mesenteric vein (7). The sites of extension may define the types of complications. Figures about the

total complications of pylephlebitis were found in two articles (6, 7) and were mostly inconsistent (6, 7). In the most recent one, amongst 95 patients, only a fifth, presented complications, 12 % presented chronic thrombosis, 4% bowel ischemia (only 1 underwent surgical resection), 2 % hepatic abscesses and only one presented splenic infarction. This paper published a recovery rate of 89 % with a mortality of 11% (7), versus 22% (6) or 32% (13) in older reviews. The origin of the infection does not play a role in the disease severity (7). The severity of the outcome is probably more related to the patient's co-morbidity. This kind of thrombosis of the portal vein rarely lead to portal hypertension or organ ischaemia, forcing the observation that most of pylephlebitis are non-totally occlusive. In our case, there was still a portal flow but no mesenteric flow anymore. This total mesenteric occlusion is rare enough in the literature to incite us to make further investigations.

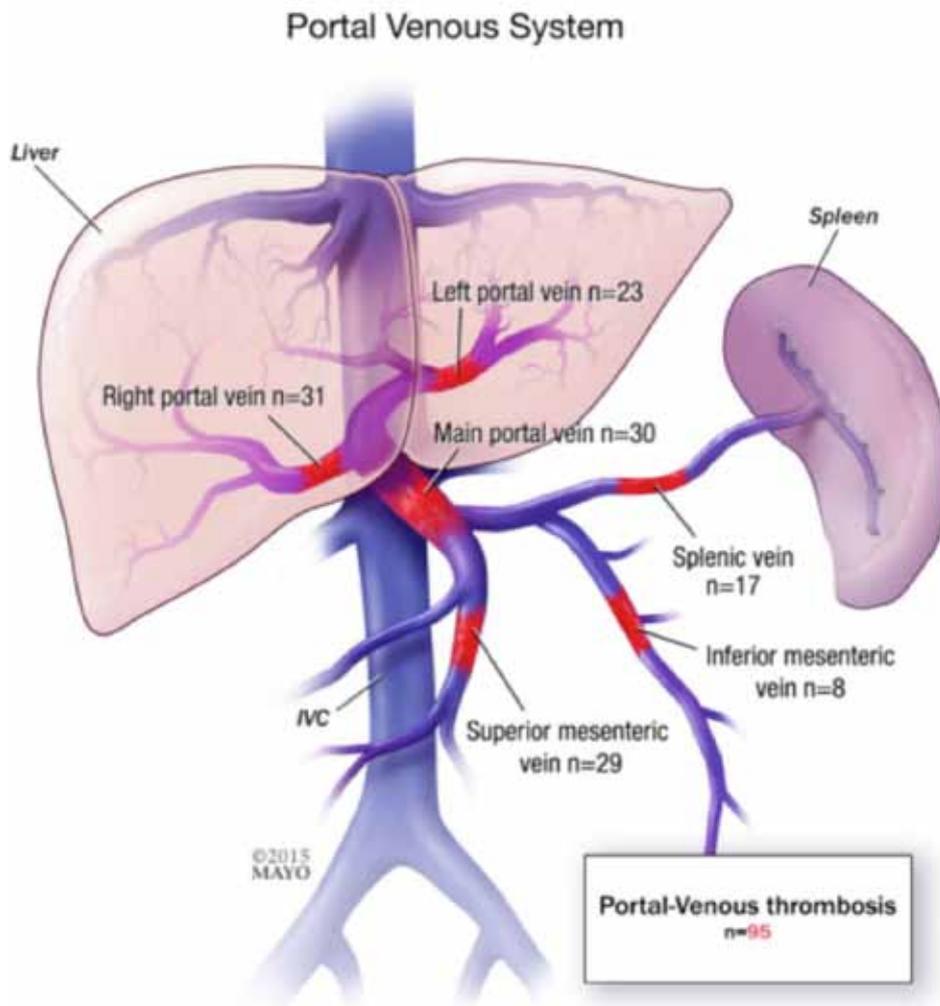
Treatment

In absence of robust studies on this condition, there are no consensus or guidelines in management. The care recommendations are only based on case reports. However, it is widely accepted to start an early treatment with a broad-spectrum antibiotic covering enteric gram-negative Bacilli, anaerobic and aerobic Streptococcus (13). This therapy must be used even in the absence of positive bacteraemia (6, 7, 14), and must be adapted according to the cultures. Concerning the treatment duration, Plemmons *et al.* argue for 4 to 6 weeks of antibiotic therapy to prevent hepatic abscesses, and 6 weeks if abscesses are present (13). The role of anticoagulation is much more debatable. In most of the reviews, anticoagulant therapy is prescribed and shows a lower mortality rate than without treatment (6, 7, 13, 14). Kanellopoulou *et al.* advocate that with an early anticoagulation treatment an improved outcome is observed with a higher recanalization rate, lower mortality and lower rate of portal hypertension (6).

Table 2 : Complications of pylephlebitis Choudhry *et al.* (7)

	No. (%)
Total complications	19 (20)
Chronic thrombosis	11 (12)
Bowel ischemia	4 (4)
Hepatic abscess	2 (2)
Hepatic infarction	1 (1)
Splenic infarction	1 (1)
Outcomes	
Recovery	85 (89)
Death	10 (11)

Figure 7 : Venous area involved in pylephlebitis, Chaudhry et al. (7)



There is no data in the literature as for what type of anticoagulant should be used.

The duration of the treatment is even more controversial. Recommendations are made for venous porto-mesenteric thrombosis and advocate to treat it like a postoperative complication and to evaluate if there are thrombophilic mutations in which case the patient has to be treated longer and followed by a haematologist (14,15). Of course, the risks of anticoagulation have to be balanced with the benefits. In this case, the patient was straightaway treated with antibiotics and heparin because of the large extension at the first imaging, but the heparin had to be switched to danaparoid because the patient developed a heparin induced syndrome probably responsible for the extension of the lesions (Table 2) (Figure 7).

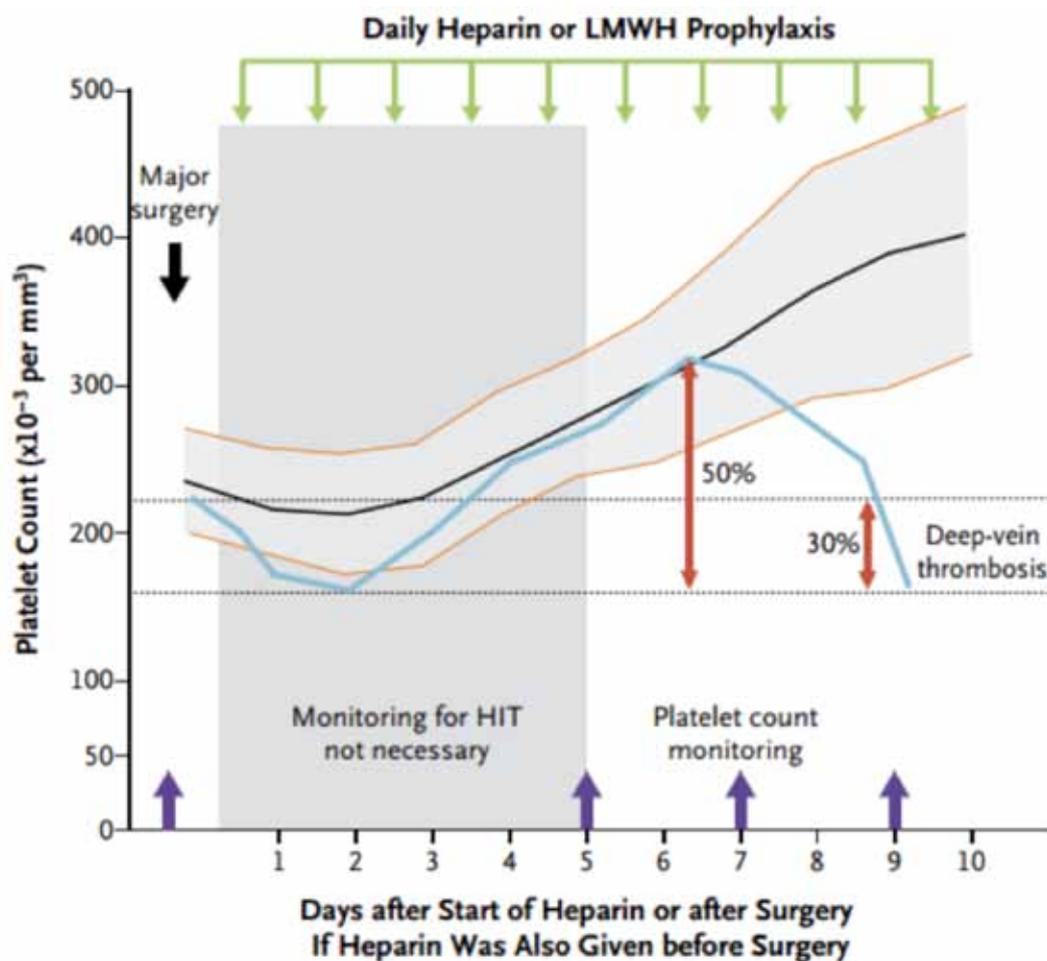
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA (HIT)

Such an extension of the thrombus in pylephlebitis is uncommon and was associated with the presence

of a heparin-induced thrombocytopenia and thrombophilia.

There are two types of HIT. Type 1 is the most frequent. It typically manifests within the two first days after heparin initiation. It is characterized by a transient decrease in platelet count normalizing despite continuing heparin. It is probably due to transitory platelet's activation. This syndrome is clinically insignificant and does not require interruption of heparin. Type 2, also known as heparin-induced thrombocytopenia and thrombophilia, is rare and more serious. This syndrome is an immune-mediated disorder. The physiopathology is complex. To summarize, during the platelet's activation the platelet factor 4 (PFA-4) is released. When combined with heparin, this complex can form an antigen recognized by specific antibodies. This PFA-4/heparin-antibodies complex can bound to platelet's surface and lead to additional platelet activation, amplifying the coagulation process. This reaction is sustaining the production of thrombin and is associated with a paradoxal thrombophilic status

Table 3 : Timing of HIT, Greinacher (16)



associated with thrombocytopenia (16). Regarding the pathophysiology, Krauel K *et al.* showed that PFA-4 can bind lipopolysaccharides to gram negative bacteria resulting in a complex resembling those on PFA-4/heparin suggesting that bacteria could participate in the suppurative thrombosis we described in this case (17).

The HIT is defined by a drop in the platelet count of 50% from the highest figure after the initiation of heparin or the occurrence of a new thrombosis after the beginning of the treatment, associated with the detections of anti PFA-4/heparin antibodies. Its incidence is around 1/5000 hospitalized patients but with a large variability among general population(16).

Thrombocytopenia occurs in 85 to 90% of the patients (18). However, it is important to remember that HIT can also occur without thrombocytopenia and that 25 % of patients develop thrombosis before thrombocytopenia (18). The platelet drop typically occurs between 5 to 10 days after starting the heparin and rarely decrease below 20 000/mm³, making spontaneous bleeding rare (19) (Table 3). Thrombosis is the most frequent complication of untreated HIT. Its presentation is mostly on venous territory with mainly distal venous thrombosis

and/or pulmonary embolism with 17% to 55% of untreated patients (18). Arterial events such as limb artery thrombosis, stroke or myocardial infraction are much more rare (3% to 10%)(18). There are many manifestations such as limb gangrenes, adrenal haemorrhagic necrosis due to adrenal vein thrombosis, disseminated intravascular coagulation, and there is an interesting case report related to our subject, which describe mesenteric and coeliac occlusions following HIT after a major vascular surgery (3, 4). Due to the prior pylephlebitis, the presentation of our patient is unclear. There was already a thrombosis of the mesenteric vein but we noticed an extension and a worsening of the lesions leading to occlusive superior mesenteric vein at day 5, with a concomitant drop of the platelet count. This timing is the same as described in the literature, suggesting the hypothesis that the total occlusion of the superior mesenteric vein could be due to the addition of the two phenomena.

Diagnosis

The diagnosis of HIT relies on clinical evaluation as well as laboratory tests. The reference tests are two specific functional assays. There are several tools

Table 4 : 4T's bio-clinical score Greinacher (16)

Variable	Score		
	2	1	0
Acute thrombocytopenia	Platelet count decrease of >50% and nadir $\geq 20,000/mm^3$	Platelet count decrease of 30–50% or nadir 10,000–19,000/ mm^3	Platelet count decrease of <30% or nadir $\leq 10,000/mm^3$
Timing of onset	Day 5–10, or day 1 if recent heparin exposure	>Day 10 or unclear exposure	\leq Day 4 with no recent heparin exposure
Thrombosis	New thrombosis or anaphylactoid reaction after heparin bolus	Progressive or recurrent thrombosis	None
Other cause of thrombocytopenia	None	Possible	Definite
Total score	6–8, indicating high score	4 or 5, indicating intermediate score	0–3, indicating low score

developed to assist the physicians with determining the probability of HIT. The most studied is the “4 T’s” score (Table 4).

This score is based on four clinical assessments: the degree of drop of platelet’s count, the timing of this decrease, thrombosis or other sequelae suspected and the presence of other possible causes explaining the thrombocytopenia. This score has a negative predictive value of 97% to 99% if this clinical pre-test

score is low (0-3), allowing to rule out HIT. This tool is limited for intermediate or high score, regarding the poor specificity due to the high rate of false positives(20). When the score is intermediate or high, it is recommended to make further laboratory investigations. The first test to perform is enzyme-immunoassays for anti-PFA-4/heparin antibodies, which can highlight the presence of the immune response responsible for the platelet activation.

Table 5 : Risk factors adapted from Hess et al. (19)

Risk factor
Heparin exposure > 4 days
Exposure to unfractionated heparin (vs low-weight-molecular heparin)
Postoperative patients
BMI > 30 kg/m ²

Table 6 : Percentage of risk patients-dependent used to screen platelet count, Linkin et al. (18)

Patient Population (Minimum of 4-d Exposure)	Incidence of HIT, %
Postoperative patients	
Heparin, prophylactic dose ^{3,4,14,25}	1-5
Heparin, therapeutic dose ²⁶	1-5
Heparin, flushes ^a	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{14,25}	0.1-1
Cardiac surgery patients ^{14,27,28,29}	1-3
Medical	
Patients with cancer ^{24,30,31}	1
Heparin, prophylactic or therapeutic dose ²⁴	0.1-1
LMWH, prophylactic or therapeutic dose ^{26,30}	0.6
Intensive care patients ³²	0.4
Heparin, flushes ³³	<0.1
Obstetrics patients ^{21,22,34,35}	<0.1

The sensitivity of this test is up to 99% but presents a lack of specificity because of detecting clinically insignificant antibodies (21). It is possible to optimize diagnostic accuracy by combining these immunoassays with a functional test of the platelets activation. These tests are much more specific for hit but they are restricted to specialized centres and should be used as second line tests (21) (Table 5 and 6).

Treatment

The key in management of HIT is the early cessation of the heparin. When clinical features are assessing an intermediate or high risk of HIT, the anticoagulation has to be promptly switched to a non-heparinoid treatment and immunoassays have to be done to confirm the diagnosis. The alternative therapy has to be focused on reducing the thrombin generation by using either direct thrombin inhibitors (argatroban, lepirudin or bivalirudin) or indirect factor Xa inhibitor (danaparoid, fondaparinux), but anticoagulation must not be stopped even in the absence of thrombosis. ACCP recommendations suggest that patients with HITT or HIT should rather be treated with argatroban, lepirudin or danaparoid than with vitamin K antagonists (VKA) (grade 1C) (18). VKA should not be prescribed until platelets have substantially recovered (grade 1C) (18) because it may exacerbate hypercoagulability due to faster depletion of protein C than prothrombin (19), leading to the recommendation that if VKA has already been started, vitamin K should be administered (Grade 1C) (18). Seeing the drop of platelet count, it may be tempting to transfuse platelets. It should not be done for two reasons. The first is that spontaneous bleeding in hit is uncommon. Secondly, platelet transfusion increases the risk of thrombosis by increasing platelet activation because of the circulating antibodies. Platelets should only be given to patients who bleed or before invasive procedure with a high risk of bleeding (Grade 2C) (18). ACCP advocate to start VKA at low doses, when platelet count has reached 150 000/mm³ (Grade 1C). They also recommend to overlap VKA with non heparin anticoagulant for a minimum of 5 days and until the INR is within therapeutic range. There is no formal recommendation concerning the anticoagulation duration but ACCP suggests a 3 month period if HITT was noticed versus 4 weeks for an isolated HIT (18)

CONCLUSION

Pylephlebitis alone rarely leads to a total occlusion of the portal and mesenteric vein. If managed in time, most of them should resolve under an appropriate antibiotherapy and a therapeutic anticoagulation. Our case showed an uncommonly rapid and large extension of the portal thrombus to its tributaries leading to a vast ischemia of the small bowel. Regarding the literature, such complications were rare enough to make further investigations. Our analysis found two other prothrombotic conditions: heparin-induced thrombocytopenia type 2 and factor II G20210A mutation. Discussing HITT was important because it required modifying the anticoagulation treatment. This experience suggests that the extension of the thrombosis, while treatment is well guided, should raise concerns about other hypercoagulation factors. We incite physicians to rule out a prothrombotic predisposition for patients with unusual pylephlebitis. In the debate of anticoagulation for the management of pylephlebitis, our case focuses attention on a rare but devastating side effect of heparin: the HITT syndrome.

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- Start rapidly broad antibiotherapy and anticoagulation since the pylephlebitis is assessed
- Pay attention to drop in the platelet count between 4 to 14 days after introducing heparin
- If HIT is suspected use validated pre-test prior to further investigation; if score is at least intermediate switch directly heparin and initiate laboratory test to confirm the diagnosis
- If the lesions extend under well guided treatment, think to screen the patient for prothrombotic disorders or hypercoagulable state

RÉFÉRENCES

1. Loiseau D, Borie F, Agostini H, Millat B. [Sigmoid diverticulitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(8-9):809-16.
2. Pradka SP, Trankiem CT, Ricotta JJ. Pylephlebitis and acute mesenteric ischemia in a young man with inherited thrombophilia and suspected food-borne illness. *J Vasc Surg* 2012;55(6):1769-72.
3. Tang R, Tian X, Xie X, Yang Y. Intestinal Infarction Caused by Thrombophlebitis of the Portomesenteric Veins as a Complication of Acute Gangrenous Appendicitis After Appendectomy: A Case Report. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1033.
4. Bigsby E, Chaudhuri A, Whiteway A. Mesenteric and coeliac occlusions following heparin-induced thrombocytopenia after aortobifemoral bypass surgery. *Ann Royal Coll Surg Engl* 2010;92(1):W15-7.
5. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *B J Surg* 2008;95(10):1245-51.
6. Kanellopoulou T, Alexopoulou A, Theodosiades G, Koskinas J, Archimandritis AJ. Pylephlebitis: an overview of non-cirrhotic cases and factors related to outcome. *Scand J Infect Dis* 2010;42(11-12):804-11.
7. Choudhry AJ, Baghdadi YM, Amr MA, Alzghari MJ, Jenkins DH, Zielinski MD. Pylephlebitis: a Review of 95 Cases. *J Gastrointest Surg* : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2016;20(3):656-61.
8. Sjobring U, Ringdahl U, Ruggeri ZM. Induction of platelet thrombi by bacteria and antibodies. *Blood* 2002;100(13):4470-7.
9. Liappis AP, Roberts AD, Schwartz AM, Simon GL. Thrombosis and infection: a case of transient anti-cardiolipin antibody associated with pylephlebitis. *Am J Med Sci* 2003;325(6):365-8.
10. Fukahori M, Shirayama S, Kawasaki A, Takasugi T, Sano H, Iwasaki H. A case of silent perforated diverticulitis in the ascending colon combined with pylephlebitis resulting in complete occlusion of the portal trunk. *Clin J Gastroenterol* 2015;8(4):172-8.
11. Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, et al. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: results of a case-control study. *Blood* 2000;96(7):2364-8.
12. Chamouard P, Pencreach E, Maloïse F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterol* 1999;116(1):144-8.
13. Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis): diagnosis and management in the modern era. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 1995;21(5):1114-20.
14. Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg* 1996;172(5):449-52; discussion 52-3.
15. Allaix ME, Krane MK, Zoccali M, Umanskiy K, Hurst R, Fichera A. Postoperative portomesenteric venous thrombosis: lessons learned from 1,069 consecutive laparoscopic colorectal resections. *World J Surg* 2014;38(4):976-84.
16. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015; 373(19):1883-4.
17. Krauel K, Weber C, Brandt S, Zahringer U, Mamat U, Greinacher A, et al. Platelet factor 4 binding to lipid A of Gram-negative bacteria exposes PF4/heparin-like epitopes. *Blood* 2012;120(16):3345-52.
18. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e495S-530S.
19. Hess CN, Becker RC, Alexander JH, Lopes RD. Antithrombotic therapy in heparin-induced thrombocytopenia: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombol* 2012; 34(4):552-61.
20. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006;4(4):759-65.
21. Warkentin TE, Greinacher A, Gruel Y, Aster RH, Chong BH. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: a conceptual framework and implications for diagnosis. *J Thromb Haemost* 2011;9(12):2498-500.

AFFILIATIONS

1. MD Maccs en urologie
2. MD PHD, Service de chirurgie colorectale,
3. MD, Service de radiologie,
4. MD, Service d'hématologie

Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. MEHDI BSILAT

Urologie

Cliniques universitaires Saint-uc

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles



DR. GABRIELLE
CREMER
CONSULTING

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

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

MEDICAL WRITING

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

TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

INFO@CREMERCONSULTING.COM

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

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

Melanome nodulaire plantaire : à propos d'un cas

Jean-Luc Kambire¹, Souleymane Ouedraogo¹, Fagnima Traore², Salam Ouedraogo¹, Tioulé Mamadou Traore³

Plantar nodular melanoma: a case report

While cutaneous melanoma is rare in Africa, it is most often of nodular or acral lentiginous histology, with plantar location. Its diagnosis is late and its prognosis poor. Improving the survival rate in case of melanoma requires promoting an early diagnosis.

We here report the case of a 30-year-old female patient suffering from an ulcerated-budding tumor of the heel that had evolved for 2 and a half years, reaching 4 cm at the time of diagnosis. Histological examination of the resection specimen revealed a Clark's level V nodular melanoma.

KEY WORDS

Nodular melanoma, diagnosis, treatment

Le mélanome cutané est rare en Afrique ; il est le plus souvent de type nodulaire ou acral lentigineux et de siège plantaire. Son diagnostic est tardif et son pronostic sombre. L'amélioration du taux de survie du mélanome passe par la promotion d'un diagnostic précoce.

Nous rapportons le cas d'une tumeur ulcéro-bourgeonnante du talon évoluant depuis plus de deux ans chez une patiente de 30 ans pour atteindre 4 cm au moment de son diagnostic. L'examen histologique de la pièce d'exérèse a conclu à un mélanome nodulaire ulcéré avec un indice de Breslow supérieur à 4 mm, soit un stade T4b.

INTRODUCTION

Le mélanome cutané est une tumeur maligne développée aux dépens des cellules mélanocytaires. Il représente 5% des cancers cutanés mais est à l'origine de 75% des décès attribuables à ces cancers. En France, le mélanome cutané constitue le 6^{ème} cancer chez la femme et le 8^{ème} chez l'homme. Son incidence en France est estimée à 7,6/100000 habitants chez l'homme et 9,5/100000 habitants chez la femme (1,2). En Afrique, le mélanome est rare, mais il est presque toujours palmaire ou surtout plantaire, de type acro-lentigineux, avec, faute de diagnostic à ce stade, formation ultérieure d'un nodule d'évolution rapide. La forme nodulaire d'emblée est nettement plus rare. Sauf diagnostic dès le stade acro-lentigineux *in situ*, le pronostic est sombre, posant ainsi le problème de l'efficacité de sa prise en charge.

OBSERVATION CLINIQUE

Il s'agissait d'une patiente de 30 ans, admise en consultation de chirurgie pour une tumeur ulcéro-bourgeonnante plantaire évoluant depuis 3 ans. À l'examen, on notait une altération de l'état général et une anémie clinique ; au niveau locorégional, on notait au talon droit, une tumeur ulcéro-bourgeonnante asymétrique, à bordure irrégulière, hyper pigmentée, de 5 cm de grand axe. Au niveau inguinal droit, on notait une adénopathie d'aspect ulcéro-bourgeonnant, d'environ 12 cm de grand axe.

L'examen de l'appareil digestif objectivait des adénopathies abdominales et au niveau pulmonaire, un épanchement liquidien pleural droit.

L'hypothèse de mélanome plantaire avec métastases ganglionnaires et pulmonaire a été posée. L'échographie abdominale a objectivé de multiples adénopathies mésentériques et latéro-aortiques de

même qu'une pleurésie droite de grande abondance. Le bilan biologique a révélé une anémie avec un taux d'hémoglobine à 7g/dl. Il a été réalisé une exérèse de propreté de la tumeur plantaire et de l'adénopathie inguinale.

Les suites opératoires immédiates ont été simples avec cicatrisation des plaies opératoires au bout d'un mois. L'examen histologique des pièces d'exérèse a conclu à un mélanome nodulaire ulcéré, avec un indice de Breslow supérieur à 4 mm, suggérant un stade T4b. Aucune chimiothérapie palliative, ni aucune immunothérapie n'ont été entreprises du fait de leur inaccessibilité géographique et le décès de la patiente est survenu au bout de 5 mois.

DISCUSSION

Le mélanome cutané est une tumeur maligne rare en Afrique. Son incidence est estimée à 0,4 pour 100.000 habitants (3). À l'opposé, cette incidence est en augmentation chez les sujets caucasiens de 3 à 7% par an; en France, elle est estimée à 7,6 pour 100.000 habitants chez l'homme et à 9,5 pour 100.000 habitants chez la femme (1,2). La prédominance féminine de l'affection n'est pas partagée par certaines séries africaines (4,5,6). Notre observation a porté sur un sujet de sexe féminin.

La survenue du mélanome dans la population caucasienne est en rapport avec les facteurs de risques que sont le phénotype clair, l'incapacité à bronzer et l'exposition au soleil. En Afrique, on incrimine l'immunodépression liée au virus de l'immunodéficience humaine, les ulcérations chroniques, l'inflammation, l'albinisme et l'exposition aux ultra-violets (1,2). Outre ces facteurs de risque, le mélanome survient sur un terrain de prédisposition génétique. En effet, une mutation sur les gènes CDKN2A et CDK4 situés respectivement sur les chromosomes 9 et 12 entraîne l'apparition de mélanome. Par ailleurs, le gène BRAF est impliqué dans plus de la moitié des mélanomes métastatiques (7).

Cliniquement, le mélanome se présente sous plusieurs formes : le mélanome d'extension superficielle, le plus fréquent dans 70% des cas, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acral lentigineux. Ces formes sont dites superficielles et s'opposent au mélanome nodulaire qui se manifeste dans 15% des cas. Notre patiente présentait un mélanome nodulaire plantaire avec métastase ganglionnaire comme nous le présentent les figures 1 et 2. L'aspect ulcéro-bourgeonnant de siège plantaire est rapporté par plusieurs séries africaines (4,5,8,9) et la confirmation diagnostique reste histologique. L'immunohistochimie à travers la recherche d'anticorps anti-Melan A, anti-protéine S100 et l'anticorps HMB45 peut compléter l'histologie (10). Cette recherche immuno-histochimique n'a pas été pratiquée dans notre observation. Du reste, elle n'est pas nécessaire dans les formes évidentes. Les types histologiques acral lentigineux et nodulaire sont les plus fréquemment observés chez le phénotype noir avec une prédominance du type nodulaire à localisation acrale (4,8,9). Le retard diagnostique est classique et les formes métastatiques fréquentes.

Figure 1 : Aspect clinique de la tumeur plantaire



Figure 2 : Aspect clinique de l'adénopathie droite ulcéro-bourgeonnante



Le traitement du mélanome demeure une préoccupation majeure et la chirurgie prend une part importante dans ce traitement. Elle vise à réaliser une exérèse carcinologique. Toutefois, ceci n'est pas toujours réalisable dans les stades avancés comme dans notre observation où la patiente présentait une métastase pulmonaire. Une exérèse de propreté a alors été réalisée comme le montre la figure 3. Des mesures complémentaires incluant la chimiothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées et dans une moindre mesure la radiothérapie s'imposaient. Ces thérapies complémentaires sont inaccessibles géographiquement dans certaines régions en Afrique au sud du Sahara comme dans notre observation. Si les suites opératoires immédiates ont été simples chez notre

Figure 3 : vue opératoire de l'exérèse de l'adénopathie



Figure 5 : aspect de la cicatrice plantaire



patiente comme nous le présentent les figures 4 et 5, elle est décédée au bout de 5 mois. En effet, le pronostic du mélanome métastatique est sombre. La moyenne de survie est de seulement 6 à 9 mois et la survie à 5 ans est de moins de 5% (1,2). Les facteurs pronostiques prennent en compte l'indice de Breslow, le type histologique, la présence d'une ulcération et le niveau de Clark. En regard du sombre pronostic du mélanome, la priorité doit être donnée à la prévention primaire et secondaire. Toute tache pigmentée plantaire évolutive devrait faire l'objet d'une biopsie et, en cas de diagnostic de mélanome acral lentigineux, d'une exérèse élargie.

Figure 4 : Aspect clinique de la cicatrice opératoire de l'exérèse de l'adénopathie



CONCLUSION

Le mélanome est une pathologie rare en Afrique. Il se manifeste sous plusieurs formes. La forme nodulaire à prédominance acrale est prépondérante. Son diagnostic repose sur l'histologie. Ce diagnostic est le plus souvent tardif, au stade métastatique, aggravant ainsi son pronostic. La promotion de la prévention primaire et secondaire est indispensable à la détection précoce du mélanome

RÉFÉRENCES

1. Erdei E, Torres S.M. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Exp Rev Anticancer Ther* 2010 ; 10 (11) :1811-1823.
2. Guillot B, Du Thanh A. Tumeurs malignes cutanées épithéliales et mélaniques. *Rev Prat* 2012 ; 62 : 247-254.
3. Swan MC, Hudson DA. Malignant melanoma in South Africans of mixed ancestry; a retrospective analysis. *Melanoma Research* 2003 ; 13 (4) : 415-419.
4. Korsaga-Somé N, Zongo N, Ouangré E *et al.* Aspects épidémiologique, clinique et anatomopathologique du mélanome au CHU-YO de Ouagadougou (BF). *Pan Afr Med J* 2015 ; 20 : 220.
5. Pitche P, Nabo Koura G, Tchangai Walla K *et al.* Epidemiology of the melanoma in Togo. *Int J Dermatol* 2005; 44 (1): 44-45.
6. Tarwate M, Benchichi H, Adamouch L *et al.* Thick cutaneous melanoma: mortality factors and occurrence of metastases. *Pan Afr Med J* 2014; 18 : 44.
7. Coory M, Baade P, Aitken J *et al.* Trends in situ and invasive melanoma in Queensland Australia between 1982-2002. *Cancer Causes Control* 2006 ; 17 (1) : 21-22.
8. Kobangue L, Koffi B, Guérendo P *et al.* Aspects épidémiocliniques et anatomopathologiques du mélanome malin à Bangui, Centrafrique : à propos de 22 cas. *Rev Med Madagascar* 2013 ; 3 : 324-338.
9. Kouame K, Gbery I, Kassi K *et al.* Le mélanome plantaire : aspect thérapeutique à Abidjan. *J Ann der* 2011 ; 10 : 386.
10. Amal B, Hinde el F, Sanae E *et al.* Le mélanome primitif de la muqueuse génitale féminine. A propos de 3 observations et revue de la littérature. *Pan Afr Med J* 2013 ; 16 :58.

Conflit d'intérêts ; Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

AFFILIATIONS

- ¹ Assistants de Chirurgie générale au centre hospitalier universitaire régional de Ouahigouya
- ² Assistant de Dermatologie au centre hospitalier universitaire régional de Ouahigouya
- ³ Assistant d'Urologie au centre hospitalier universitaire régional de Ouahigouya

CORRESPONDANCE

Dr. JEAN LUC KAMBIRE

Assistant de chirurgie générale
centre hospitalier universitaire régional de Ouahigouya

Tél : 70338914

Email : jeanluckambire@yahoo.fr

10.11.2017



AULA MAGNA



1975-1984

ALUMNI

Night Fever

UCL

Université
catholique
de Louvain

ALUMNI NIGHT FEVER

- Ven 10 novembre 2017 - 18h
- Aula Magna, Louvain-la-Neuve
- www.uclouvain.be/alumninight

Une soirée-spectacle réservée
aux diplômé·e·s de l'UCL
(promotions 1975 à 1984)
pour revivre **ces années-là !**

NEW

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

NEW

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



DIRECTIVES AUX AUTEURS

Français

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

DIRECTIVES AUX AUTEURS

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Diazetop 2 mg comprimés. Diazetop 5 mg comprimés. Diazetop 10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 2 mg de diazépam. Chaque comprimé contient 5 mg de diazépam. Chaque comprimé contient 10 mg de diazépam **Excipients à effet notoire** : Chaque comprimé de Diazetop 2 mg contient 168,1 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé de Diazetop 5 mg contient 165,1 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé de Diazetop 10 mg contient 160,1 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé Diazetop 2 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 2 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Diazetop 5 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 5 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Diazetop 10 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 10 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES Adultes** : - Traitement symptomatique de l'anxiété. Les benzodiazépines sont uniquement indiquées lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou s'ils soumettent l'individu une détresse extrême. - Traitement symptomatique du syndrome du sevrage alcoolique **Adultes et enfants de plus de 6 ans** : - Traitement symptomatique des spasmes musculaires squelettiques (inflammation des muscles ou des articulations, traumatismes), y compris la spasticité causée par des troubles du neurone moteurs supérieur (comme la paralysie cérébrale, paraplégie ainsi que l'athétose et le syndrome de la personne raide (stiff-person)). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie** Les doses doivent être adaptées en fonction de chaque cas particulier. Il convient que le traitement débute par de faibles doses et que celles-ci soient ensuite progressivement augmentées jusqu'à l'obtention de l'effet optimal. Dans l'indication de l'anxiété, le traitement doit être aussi court que possible. Une réévaluation régulière de l'état du patient et de la nécessité de continuer le traitement s'impose, surtout si le patient ne présente pas de symptômes. En général, la durée du traitement ne dépassera pas les 8 à 12 semaines incluant la période de diminution progressive de la posologie. Dans certains cas, une extension au-delà de la durée maximale de traitement peut s'avérer nécessaire ; avant de décider de cette extension, il convient de procéder à une réévaluation de l'état du patient avec une expertise particulière. L'efficacité du traitement à long terme (> 6 mois) n'a pas été évalué par des études cliniques symptomatiques. Ce médicament doit être pris habituellement dans l'après-midi ou le soir. **Adultes - Symptômes de l'anxiété** : 10 mg par jour (2,5 mg le matin et 2,5 mg l'après-midi et 5 mg le soir). - **Syndrome du sevrage alcoolique** : 10 mg, 3 à 4 fois au cours des premières 24 heures, et réduisant, au besoin, à 5 mg 3 à 4 fois par jour. - Traitement de la spasticité : 2 mg à 10 mg, 3 à 4 fois par jour. Population pédiatrique Diazetop n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans en raison des possibles difficultés de déglutition. D'autres formes pharmaceutiques plus appropriées peuvent être disponibles pour les jeunes enfants. L'administration chez des enfants de moins de 6 ans n'aura lieu qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neurologue, psychiatre, anesthésiste et réanimateur), qui déterminera lui-même la dose. - **Traitement de la spasticité** : chez les enfants de plus de 6 ans et les adolescents : La dose habituelle pour : Enfant âgé de 6 à 12 ans : 5 mg, 2 fois par jour. Enfant âgé de 12 à 18 ans : 10 mg, 2 fois par jour. Une utilisation chronique à long terme est déconseillée. Populations particulières **Patients âgés** Le traitement doit être initié à la dose la plus faible possible (2 à 2,5 mg, une à deux fois par jour) et augmenté de manière progressive si nécessaire et toléré. Ces patients devront être réévalués régulièrement au début du traitement en vue de réduire la dose et/ou la fréquence des prises, afin d'éviter tout risque de surdosage dû à une accumulation. **Insuffisance rénale** Une adaptation de la posologie n'est habituellement pas nécessaire. Toutefois, la prudence est recommandée lorsque l'on traite avec du diazépam des patients atteints d'une insuffisance rénale. Les benzodiazépines avec métabolites actifs tels que le diazépam, doivent être évitées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale. **Insuffisance hépatique** Ces patients devront recevoir une dose réduite et seront réévalués régulièrement au début du traitement en vue d'adapter la dose et la fréquence des prises afin d'éviter tout risque de surdosage dû à une accumulation. **Patients en surpoids** Diverses études ont démontré que les cinétiques sont modifiées chez les patients en surpoids, par rapport à ceux qui ont un poids normal. Les patients en surpoids nécessitent une période de traitement significativement plus longue que les patients ayant un poids normal, avant que l'effet maximal du médicament ne se produise lors d'un traitement à long terme. De la même façon, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se produire durant des périodes plus longues après

l'interruption du traitement à plus long terme des patients en surpoids **Mode d'administration** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Diazetop est contre-indiqué chez les patients présentant :

DIAZETOP® 30 x 5 mg 30 comp.	4,35 €
DIAZETOP® 60 x 5 mg 60 comp.	7,67 €
DIAZETOP® 30 x 10 mg 30 comp.	5,99 €
DIAZETOP® 60 x 10 mg 60 comp.	11,68 €

- une hypersensibilité au diazépam ou à l'un des excipients ; - une myasthénie grave ; - une insuffisance respiratoire sévère ; - un syndrome des apnées du sommeil ; - une insuffisance hépatique sévère (risque d'encéphalopathie). **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence, des émotions engourdies et la faiblesse musculaire. Ils sont habituellement liés à la dose. Ces phénomènes surviennent surtout au début du traitement et disparaissent avec la poursuite de celui-ci. Les effets indésirables suivants peuvent aussi survenir : Affections du système nerveux Ataxie, dysarthrie, céphalées, tremblements, étourdissements. Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant avec des doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié. Affections psychiatriques Confusion, émotion figée, vigilance réduite, dépression, augmentation ou diminution de la libido. Des réactions psychiatriques et paradoxales telles que agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres altérations du comportement. Diazépam doit être interrompu si de tels symptômes se produisent. Les enfants et les personnes âgées sont plus exposés à ce type de réaction. L'utilisation chronique (même à des doses thérapeutiques) peut conduire au développement d'une dépendance physique. Une fois la dépendance physique développée, un arrêt brutal du traitement sera accompagné par des symptômes d'abstinence. Une dépendance psychique peut se produire. Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures. Une augmentation du risque de chutes et de fractures a été rapportée chez les personnes âgées utilisant des benzodiazépines. Affections gastro-intestinales. Nausées, sécheresse de la bouche, hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux. Affections oculaires. Diplopie, vision trouble. Affections vasculaires Hypotension, dépression circulatoire. Investigations Modification du rythme des pulsations, élévation des transaminases (très rarement) et élévation de la phosphatase alcaline dans le sang. Affections du rein et des voies urinaires Incontinence, rétention urinaire. Affections de la peau et des tissus sous-cutanés. Les réactions les plus fréquentes sont les éruptions cutanées, l'urticaire, les démangeaisons et l'éruption érythémateuse. Dans la plupart des cas de réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), la médication concomitante et les patients avec une condition physique générale réduite ont été considérés comme des facteurs



DIAZETOP®

Traitement symptomatique de l'anxiété et des spasmes musculaires squelettiques

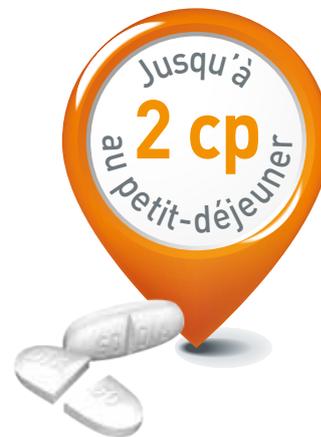
le Diazépam au prix le plus bas*

 **APOTEX**

importants de perturbation. Affections de l'oreille et du labyrinthe Vertiges. Affections cardiaques Insuffisance cardiaque y compris arrêt cardiaque. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire. Affections hépatobiliaires Jaunisse (très rare). Affections musculo-squelettiques et systémiques Faiblesse musculaire. Affections hématologiques et du système lymphatique Des cas isolés de dyscrasie sanguine et d'agranulocytose ont été rapportés. Déclaration des effets indésirables suspects. La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg Direction de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> DUREE DE CONSERVATION 3 ans TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Apotex Europe B.V. Darwinweg 20 2333 CR Leiden Pays-Bas NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Diazetop 2 mg comprimés : BE502657 Diazetop 5 mg comprimés : BE502666 Diazetop 10 mg comprimés : BE502675 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Date de mise à jour du texte : 05/2015 Date d'approbation du texte : 09/2016

* Comparaison sur base des prix du CBIP

UNI DIAMICRON® 60mg



un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 MG, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces ; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale :** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée :** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg :** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonuré à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques :** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières - Sujets âgés :** UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Insuffisance rénale :** Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie :** - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronopathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE * :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en CGPD. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS* :** **Risque d'hypoglycémie :** contre-indiqué : miconazole, déconseillé : phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hyperglycémie :** déconseillé : danazol; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). **Risque de dysglycémie :** précautions d'emploi : fluoroquinolones. **Majoration de l'effet anticoagulant :** (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE* :** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT* :** contre-indiqué. **FERTILITE* - EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* :** De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables :** Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). • Troubles hématologiques et du système lymphatique : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés : cas d'érythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytémie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTÉS :** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES* :** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 03/2016 *Pour une information complète se référer au RCP.