

AVRIL 2016

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



Louvain édical

Hippocratisme digital et ostéoarthropathie

Zika Virus

Analyse de la marche

École du dos

Médicaments par voie intranasale

Psoriasis

Granulome annulaire

Lettre à l'éditeur

Pradaxa®

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, C. LIETAE, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président par intérim 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 chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

D. VANTHUYNE ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

• Étudiants, jeunes promus, Macs : 55€ TVAC

• Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

► Louvain Médical asbl,

avenue E. Mounier 52/B1.52.14

1200 Bruxelles

Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80

E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be

ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

ISSN : 0024-6956

TVA BE 0445.001.455

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

Avril 2016

MÉDECINE INTERNE

L'hippocratismes digital et l'ostéoarthropathie hypertrophique
revisités

S. Degrevé, X. Vandemergel 191

Zika virus : le point

J.C. Yombi, U.N. Olinga 197

MÉDECINE PHYSIQUE ET RÉADAPTATION

ARTICLE ORIGINAL

L'analyse quantifiée de la marche: principes et applications
cliniques

S. Lobet, C. Hermans, Ch. Detrembleur 207

ARTICLE ORIGINAL

Étude rétrospective sur les bénéfices de l'école du dos à court,
moyen et long terme sur un échantillon de 394 patients

V. De Bolle, L. Barras, P. Jassogne 213

URGENCE

ARTICLE ORIGINAL

Utilisation de la voie intranasale en médecine d'urgence

J.-M. Jacques 223

DERMATOLOGIE

CAS CLINIQUE

Psoriasis et grossesse à l'heure des traitements biologiques
À propos d'un cas de grossesse sous ustekinumab

H. Fierens, M. Baeck 231

CAS CLINIQUE

Le granulome annulaire généralisé : une indication d'abstention
thérapeutique ?

C. Mignon, D. Tennstedt..... 237

LETTRE À L'ÉDITEUR

L'autotransplantation rénale dans le Loin Pain Haematuria
Syndrome : épilogue

J. Ravaux..... 243

Un dictionnaire médical numérisé de l'Académie Nationale de
Médecine

J. Hureau, C-P. Giudicelli, J-L. Michaux..... 245

ADDENDUM - RECTIFICATIF



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

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

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

daflon[®] 500 ^{MICRONISÉ}

PRIX PUBLIC
(= à charge du patient)

120 comprimés: 35,98€
90 comprimés: 30,72€
60 comprimés: 22,75€
30 comprimés: 14,23€



120
COMPRIMÉS

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE
DE RÉFÉRENCE¹
POUR UN TRAITEMENT
EFFICACE



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **4. DONNEES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, oedème, troubles trophiques. Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie **Maladie veineuse** : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. **Maladie hémorroïdaire : crise aiguë** : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours **traitement de fond** : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le traitement par phlébotrope ne doit pas être poursuivi pendant plus de trois mois sans ré-évaluation de la symptomatologie. L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant et compte tenu de l'importante expérience acquise sur le produit depuis sa commercialisation, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant le premier trimestre de grossesse. Allaitement : On ne sait pas si la fraction flavonoïque purifiée micronisée / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourissons ne peut être exclu. Daflon 500mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucun effet n'a été rapporté avec Daflon 500 mg. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de vertiges, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). **Tableau des effets indésirables** Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$) fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : rare : vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastrointestinales** : fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent : colite. – Fréquence indéterminée* : douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : rare : prurit, rash, urticaire – fréquence indéterminée* : oedème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement oedème de Quincke. * Expérience rapportée après la commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : 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@faggafmps.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> **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C 05 CA 53 **En pharmacologie** : Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : -au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse, - au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire, -au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **En pharmacologie clinique** : Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. **- Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. **- Activité veinotonique** : Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. **- Activité microcirculatoire** : Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique** : Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou létal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES** **6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycéril, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014



Xarelto®

rivaroxaban

L'HIPPOCRATISME DIGITAL ET L'OSTÉOARTHROPATHIE HYPERTROPHIQUE REVISITÉS

S. Degréve, X. Vandemergel

Louvain Med 2016; 135 (4): 191-196

L'Hippocratismes digital doit son nom à Hippocrate qui rapporta une observation chez un patient souffrant probablement d'un empyème il y a plus de 2500 ans. Ce signe clinique peut se présenter seul ou être associé à l'ostéoarthropathie hypertrophique caractérisée par l'existence d'appositions périostées le long des os longs, parfois accompagnées d'arthrites et plus rarement par un épaississement du tissu cutané. De nombreuses pathologies ont été associées à ces entités.

Dans cet article, nous revenons sur les causes et la physiopathologie ainsi que sur les différentes théories expliquant l'apparition de ce signe clinique, finalement assez peu connu.

ZIKA VIRUS : LE POINT

J.C. Yombi, U.N. Olinga

Louvain Med 2016; 135 (4): 197-206

En février 2016, l'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare l'épidémie à Zika virus comme une urgence de santé publique mondiale. L'épidémie sévit dans plus de 30 pays, du continent américain aux îles du Pacifique et dans plusieurs autres pays disséminés dans le monde. Le Zika virus est un virus de la famille des *flaviviridae*, comme la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya, l'encéphalite japonaise et le West Nile virus. Il est transmis par un moustique de la famille des *Aedes*, le plus souvent *aegypti* ou *albopictus*. D'autres familles de moustiques tels l'*Anophele* et le *Culex* pourraient transmettre le Zika virus. Habituellement les symptômes sont mineurs à modérés tels que de la fièvre, une conjonctivite bilatérale non purulente, un rash parfois prurigineux, des arthralgies. Or, lors de l'épidémie en Polynésie française, des atteintes neurologiques plus sévères furent décrites avec l'apparition d'une méningoencéphalite et un syndrome de Guillain-Barré. Actuellement un lien avec des anomalies neurologiques telles que la microcéphalie et les calcifications intra-cérébrales a été suspecté suite au rapport établi par le ministère Brésilien de la santé qui constatait une augmentation des cas de microcéphalies par rapport à l'année précédente (plus de 20x). Bien que fort suspect, ce lien doit encore être démontré de façon formelle. Il existe également une transmission sexuelle de l'homme à la femme via le sperme mais la durée de survie du virus dans le sperme reste inconnue. Le diagnostic fait appel aux méthodes sérologiques et à la PCR. Le traitement est symptomatique. La prévention consiste à se protéger contre les moustiques et à éviter tout voyage non indispensable dans les zones où sévit le Zika virus surtout pour les femmes enceintes.

L'ANALYSE QUANTIFIÉE DE LA MARCHE: PRINCIPES ET APPLICATIONS CLINIQUES

S. Lobet, C. Hermans, Ch. Detrembleur

Louvain Med 2016; 135 (4): 207-212

La marche est une succession de mouvements cycliques répétitifs avec des déplacements s'effectuant dans les trois plans de l'espace. Il s'agit d'un phénomène complexe qui intéresse non seulement les articulations des membres inférieurs mais sollicite la totalité du corps. Celle-ci peut être perturbée par une grande variété d'affections musculo-squelettiques d'origine neurologique périphérique ou centrale, d'origine musculaire ou ostéo-articulaire avec mise en œuvre de mécanismes compensateurs tels que la boiterie. Grâce aux progrès techniques et médicaux, les laboratoires d'analyse de marche se sont développés. Leur objectif est 1) d'évaluer avec précision les troubles locomoteurs afin d'optimiser les options thérapeutiques; 2) d'objectiver de manière quantifiable les effets d'un acte thérapeutique; 3) viser à améliorer notre compréhension des répercussions de ces pathologies sur les limitations fonctionnelles du patient.

L'analyse de la marche nécessite l'acquisition conjointe des variables cinématiques globales et segmentaires, des variables dynamiques, des variables énergétiques et d'électromyographie. Les variables cinématiques segmentaires permettent de décrire le déplacement des segments corporels dans les trois plans de l'espace. Celles-ci sont enregistrées à l'aide de caméras infrarouges et permettent de reconstituer la démarche du patient dans les trois dimensions. Les variables dynamiques sont enregistrées à l'aide d'une plate-forme de force. Elles permettent de déterminer les forces musculaires engendrant le mouvement et le type de contraction musculaire réalisée. Inconsciemment, nous marchons avec une consommation énergétique minimale. Les variables énergétiques enregistrent la consommation en oxygène du patient par unité de distance parcourue et représentent ainsi un très bon indicateur de la "pénibilité" du patient à se déplacer. L'électromyographie permet quant à elle d'identifier les muscles responsables du mouvement.

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR LES BÉNÉFICES DE L'ÉCOLE DU DOS À COURT, MOYEN ET LONG TERME SUR UN ÉCHANTILLON DE 394 PATIENTS

V. De Bolle, L. Barras, P. Jassogne

Louvain Med 2016; 135 (4): 213-221

L'école du dos est un moyen thérapeutique pour traiter la lombalgie. Il s'agit d'un programme multidisciplinaire associant une éducation théorique et des exercices physiques. Le contenu, le nombre de séances et leur rythme varie fortement.

L'école du dos proposée dans notre institution à la particularité d'offrir non seulement une éducation thérapeutique, mais également une approche cognitivo-comportementale et des exercices de renforcement musculaire progressif.

Nous exposons dans cet article notre expérience de l'école du dos et nos résultats obtenus dans une population de 394 lombalgiques à court (évaluation en fin de programme), moyen (évaluation à 6 mois) et long terme (évaluation à 12 mois). Nous évaluons principalement les bénéfices de l'école du dos sur la douleur, l'impact sur la qualité de vie, l'incapacité fonctionnelle et le statut professionnel.

Nous démontrons que notre programme d'école du dos apporte un réel bénéfice aux patients traités et que ce bénéfice se maintient à moyen et long terme. De plus, nous observons un haut taux de reprise professionnelle.

UTILISATION DE LA VOIE INTRANASALE EN MÉDECINE D'URGENCE

J.-M. Jacques

Louvain Med 2016; 135 (4): 223-230

L'utilisation de la voie intranasale (IN) pour l'administration des médicaments n'est pas neuve mais encore peu utilisée dans notre pays. La voie IN s'avère un moyen d'accès confortable, aisé et rapide pour l'administration de médicaments, même en situation d'urgence et plus particulièrement pour les patients pédiatriques, avec une efficacité souvent comparable à la voie intraveineuse. La voie IN devient une nouvelle option pour l'urgentiste, pour réaliser une analgésie par opiacés, obtenir une sédation avant procédure par du midazolam ou permettre l'arrêt d'une crise comitiale par une benzodiazépine ou encore antagoniser un surdosage en morphine par la naloxone.

PSORIASIS ET GROSSESSE À L'HEURE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES À PROPOS D'UN CAS DE GROSSESSE SOUS USTEKINUMAB

H. Fierens, M. Baeck

Louvain Med 2016; 135 (4): 231-235

Nous rapportons le cas d'une grossesse exposée à l'ustekinumab avec accouchement à terme d'un enfant en bonne santé. Le psoriasis touche de nombreuses femmes enceintes et son traitement durant la grossesse est un challenge surtout dans les formes sévères. Le psoriasis s'améliore généralement durant la grossesse ; cependant de nombreuses patientes doivent poursuivre un traitement. Outre le traitement local, les UVB restent le traitement de premier choix pour les psoriasis modéré à sévère. En cas de nécessité d'un traitement systémique les biologiques peuvent être envisagés. Les études quant à leur sécurité sont limitées mais les données des différents registres de suivi sont rassurantes. Leur prise imprévue durant le premier trimestre ne pose pas de problème.

LE GRANULOME ANNULAIRE GÉNÉRALISÉ : UNE INDICATION D'ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE ?

C. Mignon, D. Tennstedt

Louvain Med 2016; 135 (4): 237-242

Introduction

Le granulome annulaire est une maladie bénigne dont on ne connaît bien ni la physiopathologie, ni l'étiologie, ni les comorbidités et dont les traitements sont mal codifiés. L'intérêt de cette observation est de faire le tour des connaissances sur le granulome annulaire dans la littérature, en s'attardant plus particulièrement sur les traitements proposés et le bilan à effectuer.

Observation clinique

Un homme de 58 ans, déjà suivi pour un granulome annulaire généralisé depuis 2 ans, demande un second avis médical. Il a déjà été traité par corticoïdes locaux, photothérapie, balnéoPUV, thérapie, hydroxychloroquine, dapsone et méthotrexate sans obtenir de résultats satisfaisants. Une abstention thérapeutique est proposée.

Conclusion

Seule la dyslipidémie est associée de manière significative au granulome annulaire. Les connaissances du traitement du granulome annulaire généralisé reposent sur des articles de faible niveau d'évidence. Un bilan complet n'est pas d'office nécessaire et l'abstention thérapeutique est une option à envisager, soit après de multiples essais de traitements infructueux, soit si le patient ne désire pas être traité, soit s'il a présenté des effets indésirables liés aux thérapeutiques proposées.

Pour vos patients
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.	§
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidosé (1 mois)	98,18€	0 €	0 €	

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

2% de diminution de l'HbA_{1c}
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ^{*1,2}

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT p= 0.0023]

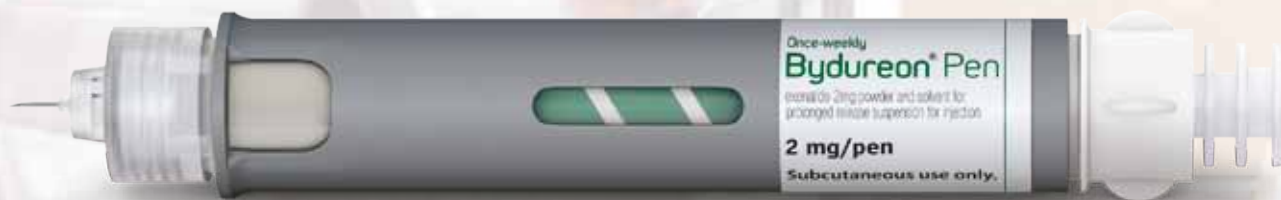
Bénéfice additionnel d'une perte de poids^{†2}

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire²

Nouveau

1 Stylo simple et pratique²



Once-weekly

BYDUREON® Pen

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON PEN. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide. Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après reconstitution, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.**3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine, aux sulfamides hypoglycémifiants, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2 Posologie et mode d'administration****Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine. Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémifiants.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Populations particulières****Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Atteinte de la fonction rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Atteinte de la fonction hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.**Mode d'administration** BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Un apprentissage adéquat est fortement recommandé pour les personnes autres que les professionnels de santé administrant le produit . Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ».**Insuffisance rénale** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.Il y a eu des notifications peu fréquentes d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.**Maladie gastro-intestinale sévère** BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.**Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu des notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.Association de médicaments L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les mégliténines), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères ,par exemple une cholélitase.**Interaction avec la warfarine** Des notifications spontanées de cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été rapportées, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).**Arrêt de traitement**Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.**4.5 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents étaient principalement gastro-intestinaux (nausées qui étaient l'effet indésirable le plus fréquent et qui étaient associées à l'initiation du traitement et qui diminuaient avec le temps, et des diarrhées). Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémifiants), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Depuis que l'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché, l'événement pancréatite aiguë a été rapporté avec une fréquence indéterminée et l'événement insuffisance rénale aiguë a été rapporté peu

fréquemment (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées (non observés dans les essais cliniques, fréquence indéterminée) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données sources des essais cliniques d'exénatide comprennent 18 essais contrôlés *versus* placebo (21 essais *versus* comparateur actif) et 2 essais en ouvert. Les traitements de base incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (Rare)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)(Très fréquent¹), Diminution de l'appétit (Fréquent¹), Déshydratation (Peu fréquent¹) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent¹), Dysgueusie (Peu fréquent¹), Somnolence (Peu fréquent¹) **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent¹), Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi')(Fréquence indéterminée²),Nausées,,Diarrhée(Très fréquent¹), Vomissements (Fréquent¹) Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent¹⁻³),Distension abdominale, Eructation (fréquent¹),Eructation (Peu fréquent¹), Constipation, Flatulence (Fréquent¹) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' (fréquence indéterminée²).**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée²), Prurit, et / ou urticaire (Fréquent¹),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée²), Abcès et cellulite au site d'injection (Fréquence indéterminée²), Hyperhémie (Peu fréquent¹),Alopécie (Peu fréquent¹) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (Fréquent¹),Fatigue (fréquent¹), Erythème au site d'injection (Fréquent¹),Eruption au site d'injection (Peu fréquent¹), Asthénie (Fréquent¹),Nervosité (Rare)¹ **Investigations** INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' (Fréquence indéterminée²). ¹ *Fréquence établie à partir de la base de données des études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité de BYDUREON. N total = 2868, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 1002) ² Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées de BYDUREON (dénominateur inconnu). Description des effets indésirables sélectionnés* **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (24,0 % *versus* 5,4 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline basale chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).A travers 11 études, la plupart des épisodes (99,9 % n=649) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.*Nausées* L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.*Réactions au site d'injection* Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant BYDUREON. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. En post-commercialisation, des cas d'abcès et de cellulite au site d'injection ont été rapportés. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations polym (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. *Immunogénicité* Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, le taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA_{1c}) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démangeaison), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).*Perte de poids rapide* Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives).*Augmentation de la fréquence cardiaque* Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **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, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@tagg-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 MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/001-002 EU/1/11/696/003-004 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.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/>

Congrès UCL de MÉDECINE GÉNÉRALE 19, 20 et 21 mai 2016

Jeudi 19 mai

De 09h00 à 17h00

THÉRAPEUTIQUE

- 09h00 >> NOACs (DOACs), anticoagulants directs : promesses tenues ? (P. Hainaut)
- 09h30 >> Nouveautés en dyslipidémie (O. Descamps)
- 10h00 >> Suivi des patients sous immunosuppresseurs (F. Houssiau)

PÉDIATRIE

- 11h00 >> Troubles du langage (N. Deggouj)
- 11h30 >> Enfants HP : mythe ou réalité ? (D. Charlier)
- 12h00 >> Examen clinique en orthopédie pédiatrique : ce que le MG doit savoir (M. Mousny)

AMA : SOINS ET PRÉCARITÉ

- 13h30 >> Soins et populations vulnérables (M. Roland)
- 14h00 >> Soins et travail de rue (D. Declercq)
- 14h30 >> La juste inégalité : éthique des soins en situation de précarité (M. Dupuis)

CHIRURGIE

- 15h30 >> Soins de plaies (C. Dachelet)
- 16h00 >> Petite chirurgie en MG : trucs et astuces (G. Baufay)
- 16h30 >> Une belle cicatrisation ? (M. Coyette)

Samedi 21 mai

De 09h00 à 12h30

PNEUMOLOGIE

- 09h00 >> Radio du thorax : un bon début ? (B. Ghaye)
- 09h30 >> Techniques diagnostiques invasives en pneumologie (T. Pieters)
- 10h00 >> BPCO : de vraies nouveautés ? (E. Marchand)

DIAGNOSTICS EN URGENCE

- 11h00 >> Docteur, je suis essoufflé (F. Verschuren)
- 11h30 >> Docteur, j'ai mal au ventre (M. Thoma)
- 12h00 >> Docteur, j'ai mal à la tête (A. Jeanjean)

Vendredi 20 mai

De 09h00 à 17h30

ENDOCRINOLOGIE

- 09h00 >> Puberté précoce et tardive (V. Beauloye)
- 09h30 >> Suivi des nodules thyroïdiens (Ch. Daumerie)
- 10h00 >> Diabète de type 2 : actualités (M. Hermans)
- 11h00 : Symposium satellite >> De l'identification de l'hypercholestérolémie familiale à son traitement par anticorps monoclonaux (O. Descamps)

AMA : PARLEZ-VOUS ADO ?

- 11h30 >> Adolescence, passion, sexe et mort (N. Zdanowicz)
- 12h00 >> Tabac, alcool et ados (D. Jacques)
- 12h30 >> Table ronde (N. Zdanowicz, D. Jacques, D. Lamy)

LE GENOU

- 14h00 >> Examen clinique (A. Deltour)
- 14h30 >> Arthrose ou arthrite ? (D. Wautier)
- 15h00 >> Le genou du sportif (H. Nielens)

SORTIE DE L'HÔPITAL

- 16h00 >> Le post-partum à domicile : quels enjeux pour la première ligne ? (C. Hocq)
- 16h30 >> Gestion de la douleur à domicile (A. Steyaert)
- 17h00 >> Fast-track, modèle à généraliser ? (A. Kartheuser)

Lieu

UCL Bruxelles

Auditoires cliniques

Roi Baudouin B

Avenue Mounier

1200 Bruxelles

Informations et inscription :

<http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/>

L'HIPPOCRATISME DIGITAL ET L'OSTÉOARTHROPATHIE HYPERTROPHIQUE REVISITÉS

S. Degrevè (1), X. Vandemergel (2)

Another look at digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy

Digital clubbing was first described by Hippocrates over 2500 years ago. This condition may occur as isolated finding or part of the hypertrophic osteoarthropathy syndrome, characterized by periostitis, arthritis, and at times thickening and edema of the skin surrounding the affected joints. Numerous diseases have been associated with this manifestation. In this article, we have reviewed the etiology, pathophysiology, and various theories aimed at explaining the occurrence of digital clubbing

What is already known about the topic?

Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy have significant semiotic value. Numerous diseases have been associated with this manifestation but the pathophysiology remains unclear.

What does this article bring up for us?

We reviewed current data about the links between these semiotic events, the definition of the various entities, their pathophysiology and their treatment.

KEY WORDS

Clubbing, hypertrophic osteoarthropathy

L'Hippocratismisme digital doit son nom à Hippocrate qui rapporta une observation chez un patient souffrant probablement d'un empyème il y a plus de 2500 ans. Ce signe clinique peut se présenter seul ou être associé à l'ostéoarthropathie hypertrophique caractérisée par l'existence d'appositions périostées le long des os longs, parfois accompagnées d'arthrites et plus rarement par un épaissement du tissu cutané. De nombreuses pathologies ont été associées à ces entités.

Dans cet article, nous revenons sur les causes et la physiopathologie ainsi que sur les différentes théories expliquant l'apparition de ce signe clinique, finalement assez peu connu.

Que savons-nous à ce propos ?

L'hippocratismisme digital et l'ostéoarthropathie hypertrophique ont une valeur sémiologique importante. Les maladies associées sont généralement connues mais la physiopathologie reste obscure.

Que nous apporte cet article ?

Nous avons revu les données actuelles concernant les liens entre ces manifestations sémiologiques, la définition des différentes entités, la physiopathologie et également le traitement.

UN PEU D'HISTOIRE...

La première description de l'hippocratismisme digital date de plus de 2500 ans chez un patient souffrant vraisemblablement d'un empyème (1). En 1832, Pigeaux en dresse une description précise pour en faire un sujet de recherche chez un patient tuberculeux (2). Voici ce qu'en disait le Professeur Blaud : « C'est un bien laborieux investigateur que ce Monsieur Pigeaux ! Peu soucieux du reproche que pourraient être tentés de lui adresser quelques esprits paresseux, de s'occuper de minimis, il n'a pas craint de consacrer son temps et ses veilles à apprécier numériquement la valeur de ce signe...Après deux ans de recherches (n'est-ce pas une sorte de miracle que de nos jours, où l'on est si pressé de publier du nouveau) (nous sommes en 1832 !), Monsieur Pigeaux est arrivé à reconnaître que le recourbement des ongles et surtout le développement fusiforme de la dernière phalange est un signe précieux de la présence de tubercules dans les poumons).

Von Bamberger rapporta plusieurs cas liés à d'autres pathologies en 1889 (3) et en 1890, Marie (4) insista sur la différence entre l'acromégalie et l'ostéoarthropathie hypertrophique (HOA) qui étaient parfois confondus au préalable. À partir de 1915 l'hippocratismisme digital et l'HOA sont considérés comme appartenant à la même entité (5). En 1982, Martinez-Lavin renforcera cette hypothèse en revenant sur la fréquence élevée d'atteinte périostée lors de cardiopathies cyanogènes (6).

Les synonymes retrouvés dans la littérature sont nombreux : *watch-glass nails* (ongles en verre de montre), *parrot-beak nails* (ongles en forme de bec de perroquet), *drum-stick fingers* (en baguette de tambour), *Hippocratic fingers* ou encore *clubbing* (7).

Le terme complet d'ostéoarthropathie hypertrophique pneumique acromégaloïde de Pierre Marie et Bamberger perd les adjectifs « pneumique » et « acromégaloïde » avec les découvertes d'autres associations et la mise hors cause de l'hormone de croissance dans sa physiopathologie.

DÉFINITIONS ET PRÉSENTATIONS CLINIQUES

L'hippocratismes digital (HD) (figure 1) résulte de l'élargissement du segment distal des doigts situé entre la matrice de l'ongle et l'extrémité distale suite à la prolifération de tissu conjonctif (8). L'atteinte des doigts des pieds ou d'un seul membre peut se rencontrer et permet d'orienter le diagnostic étiologique (9,10).

Figure 1. Hippocratismes digital

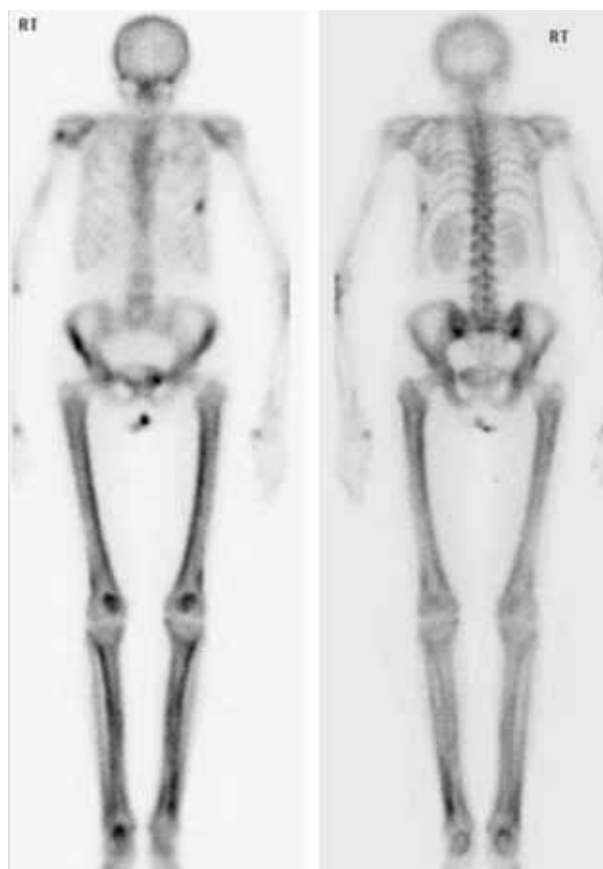


L'HOA se caractérise par l'apparition d'apposition périostée le long des os long (figure 2), parfois douloureuse. Sa mise en évidence peut être radiologique ou plus précocement par scintigraphie (11). Nous avons mis en évidence que la distribution des phénomènes de périostite à la scintigraphie permettait d'orienter le diagnostic (11). Ainsi, une atteinte impliquant les membres inférieurs et supérieurs étaient plus souvent associée à une origine néoplasique. Par contre, l'aspect scintigraphique et l'intensité de la captation n'était pas corrélés à l'étiologie.

Outre les appositions périostées, l'HOA comprend dans sa forme complète des arthralgies, voire de véritables arthrites touchant les poignets, les chevilles ou les genoux ainsi qu'un épaissement cutané en regard des zones de périostite. Ces manifestations cutanées sont essentiellement présentes dans les formes primaires (7).

Des anomalies neuro-vasculaires peuvent survenir (flush, blanchissement paroxystique) (8).

Figure 2. Appositions périostées affectant les deux membres inférieurs et dans une moindre mesure les membres supérieurs



La pachydermopériostose (syndrome de Touraine Solente Golé) (12) constitue la forme primaire de l'HOA. C'est une maladie génétique, de transmission dominante à pénétrance variable (rarement de transmission récessive).

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

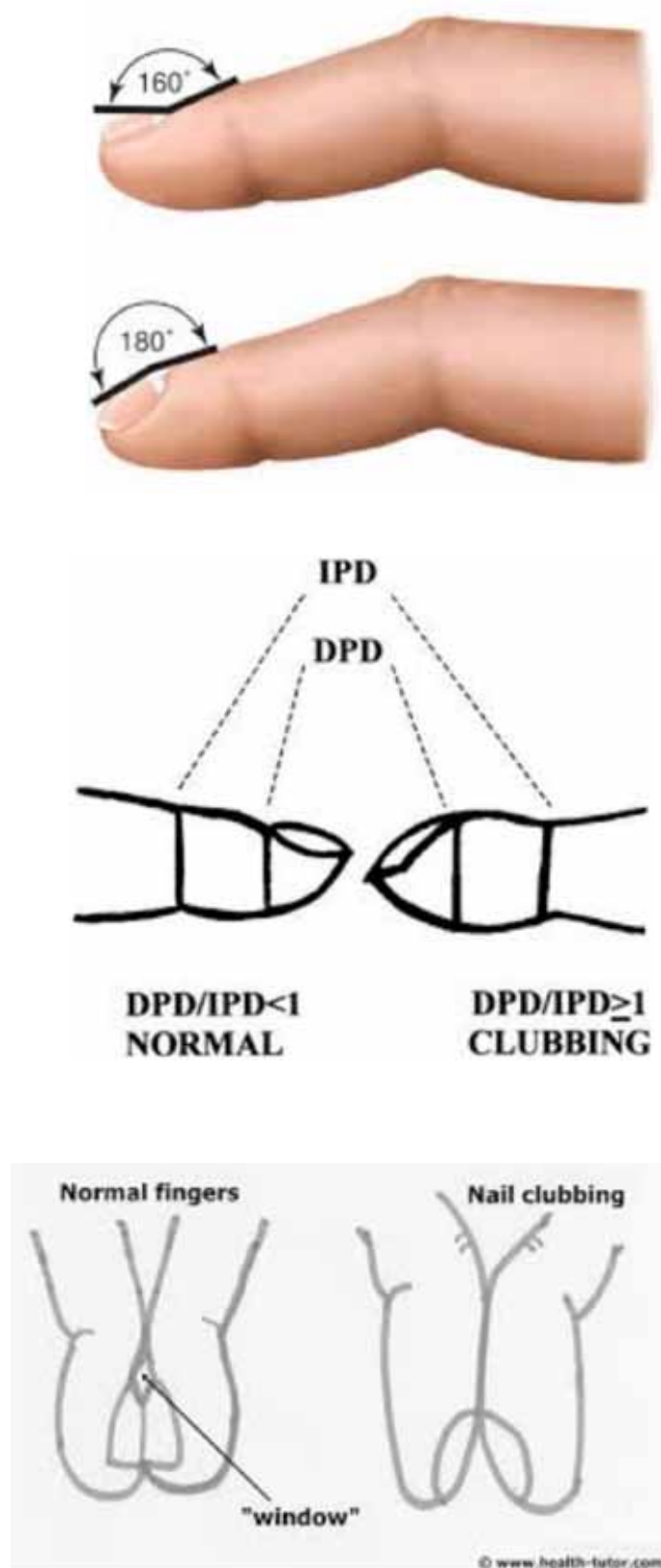
Nous rapportons dans la figure 3 les différents critères diagnostics utilisés pour l'HD. Le signe de Schamroth caractérisé par la disparition du losange formé par l'apposition des doigts l'un contre l'autre est assez tardif. Les deux autres (mesure de l'angle à la base de l'ongle ($nl < 180^\circ$) et ratio des épaisseurs du doigt à deux endroits différents) sont plus précis, validés, mais difficiles à calculer en pratique.

HD ET HOA. DEUX ENTITÉS DISTINCTES ?

Certains auteurs insistent sur le caractère évolutif de l'entité avec d'abord l'apparition d'un hippocratismes digital et ensuite le développement de phénomènes de périostite s'étendant progressivement (13). Plusieurs éléments font plutôt penser à des entités distinctes avec des recouvrements partiels.

Tout d'abord l'apport de la scintigraphie a permis de démontrer la précocité des atteintes périostées par rapport à la radiologie. Sur une série de 115 cas de périostite, nous

Figure 3. Méthodes diagnostiques. L'angle à la base de l'ongle (nl<180). Mesure des épaisseurs base de l'ongle/interphalangienne distale et signe de Swamroth



n'avons retrouvé que 8 patients présentant un HD (11). D'autre part, des cas d'HOA associé à un cancer ont été décrits sans présence d'HD (14-16).

Enfin, lors d'une étude prospective dans un service de médecine interne (17), 1% des patients admis présentait un HD. Parmi ceux-ci, seul 6% avait également des phénomènes de périostite compatibles avec l'entité complète. L'HD peut donc, comme les manifestations ostéo-articulaires apparaître de manière isolée.

PATHOLOGIES ASSOCIÉES

Le tableau 1 reprend les pathologies pouvant être accompagnées d'HOA et d'HD. Certaines associations, très anciennes, n'ont jamais été validées par des études récentes. Ainsi, si la cirrhose biliaire primitive (18) et le syndrome hépato-pulmonaire (19) sont inducteurs d'HOA, la cirrhose simple ne semble quant à elle pas associée à cette entité. Sur une série consécutive de 20 patients cirrhotiques (données non publiées), nous avons retrouvé une valeur de l'angle à la base de l'ongle identique à celle d'un groupe contrôle.

De nombreux type de néoplasies intra-thoraciques (5) sont associées à l'HOA ; cancer bronchique, tératome du médiastin, métastases pulmonaires, carcinome du thymus (7) ou encore pneumopathie interstitielle (20,21). La tuberculose, la mucoviscidose ou les bronchiectasies font parties des descriptions *princeps* (7).

Lors d'association au cancer bronchique, le cancer pulmonaire à petites cellules n'est quasiment jamais retrouvé, peut-être en lien avec sa rapidité de développement (22-23).

Les maladies inflammatoires du tube digestif peuvent également être associées à l'HOA (24,25).

L'endocardite bactérienne est classiquement une cause d'HOA. Dans une étude rétrospective publiée en 2005, un hippocratisme digital est retrouvé dans 58% des cas (26). Les cardiopathies cyanogènes sont également des étiologies fréquemment retrouvées (6). Une atteinte unilatérale d'un membre inférieur est assez caractéristique quant à elle d'une infection vasculaire abdominale (27)

Enfin, des cas anecdotiques d'associations avec la maladie de Whipple (28), la protéinose alvéolaire (29), la leucémie myéloïde aigue (30) ou encore le sida (31) ont été décrits.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le rôle de l'hypoxémie dans l'apparition de l'HD reste controversé. Chez les patients présentant une mucoviscidose, l'importance de l'HD est corrélée à la pression partielle en oxygène (32). Cependant, l'HD n'est pas retrouvé systématiquement lors de pathologies hypoxémiantes. Dans une série pédiatrique de pathologies respiratoires avec désaturation artérielle en oxygène, les mêmes auteurs retrouvent une prévalence de l'HD de 46% (33). A noter que l'existence de manifestations ostéo-articulaires n'est jamais recherchée systématiquement dans ces études. Chez les

Tableau 1. Principales étiologies fréquemment décrites avec l'ostéoarthropathie hypertrophique et l'hippocratisme digital

Pathologies respiratoires

- Néoplasies bronchiques
- Abscès pulmonaire
- Bronchiectasies
- Mucoviscidose
- Fibrose pulmonaire (rare, plutôt HD isolé)

Pathologies cardiovasculaires

- Endocardite
- Cardiopathies cyanogènes

Pathologies digestives

- Cirrhose biliaire primitive
- Maladies inflammatoires du tube digestif

Infections profondes

- Infection de prothèse aortique
- Abscès profond

Associations rares

- Lymphomes, Leucémie, SIDA, Hémiplégie, Maladie de Whipple...

patients BPCO, l'hypoxémie n'est pas non plus associée à l'existence d'un hippocratisme digital (34).

Une hypothèse neurogénique impliquant le nerf vague fut soutenue dans les années cinquante par la constatation d'amélioration de la symptomatologie douloureuse articulaire après vagotomie (35,36).

De nombreux facteurs de croissance ont été impliqués ; le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) (37), le *transforming growth factor beta* (TGF beta) (38) ou le facteur de croissance vasculaire dérivé de l'endothélium (VEGF) (39).

Dans les formes primaires, des études ont mis en évidence des mutations de gènes impliqués dans le métabolisme des prostaglandines (40) (41).

Comme on le voit, aucune théorie uniciste ne permet à l'heure actuelle d'expliquer les mécanismes menant à l'apparition de l'HOA et de l'HD.

TRAITEMENTS

L'HD est le plus souvent indolore et disparaît avec la correction du facteur causal. Les patients ne se rendent pas compte de la déformation de leurs doigts dans plus de 70% des cas (42). En cas de cancer, l'HOA quant à elle, peut persister sans pour autant signifier la persistance et

l'évolution du cancer sous-jacent (43) mais disparaît le plus souvent rapidement après chirurgie ou chimiothérapie (44). *A contrario*, l'HOA peut s'améliorer sous chimiothérapie malgré l'absence de réponse de la tumeur primitive (45). Le Gefitinib (Iressa®), un inhibiteur oral de la tyrosine kinase du récepteur de croissance épidermique (EGFR) a également montré de l'efficacité sur les manifestations ostéoarticulaires faisant suspecter l'implication de l'EGFR (46). La colchicine (47) et les biphosphonates se sont montrés efficaces sur les douleurs (48-49)

EN CONCLUSION

L'hippocratisme digital et l'ostéoarthropathie hypertrophique peuvent exister seuls ou en associations. Ils peuvent également constituer une entité complète (ou non) et sont régulièrement révélateurs de pathologies sérieuses sous-jacentes. Leurs reconnaissances est importante dans la pratique clinique quotidienne.

RÉFÉRENCES

- Hippocrates. *Prognosis* N°17. Loeb Classical Library, 1923 ; 2 :25.
- Pigeaux DM. Recherches nouvelles sur l'étiologie, la symptomatologie et le mécanisme du développement fusiforme de l'extrémité des doigts. *Arch Gen Med* 1832 ; 29 :174.
- Von Bamberger E. Case report. *Wien Klin Wochenschr* 1889 ; 2 :226.
- Marie P. De l'ostéopathologie hypertrophique pneumique. *Rev Med* 1890 ; 10 :1.
- Locke E. Secondary hypertrophic osteoarthropathy and its relation to simple club-fingers. *Arch Intern Med* 1915 ; 15 :659-77.
- Martinez-Lavin M, Bobadilla M, Casanova J, Attie F, Martinez M. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanogenic congenital heart disease. *Arthr Rheum* 1982 ; 25 :1186-93.
- Mendlowitz M. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Medicine* 1942 ; 21 :269-306.
- Harsen-Flaschen J, Nordberg J. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. *Clinic Chest Med* 1987 ; 8 :287-98.
- Vandemergel X, Blocklet D, Decaux G. Association between periostitis and deep infection. Report of three cases. *Acta Clin Belgica* 2002 ; 57 :91.
- Siraqusa M, Schepis C, Cosentino FI, Spada RS, Toscano G, Ferri R. Nails pathology in patients with hemiplegia. *Br J Dermatol* 2001 ; 144 :557-60.
- Vandemergel X, Blocklet D, Decaux G. Periostitis and hypertrophic osteoarthropathy : etiologies and bone scan patterns in 115 cases. *Eur J Int Med* 2004 ; 15 :375-80.
- Supradeeptha C, Shandihya SM, Reddy KV, Satyprasad J. Pachydermatoperiostosis : a case report of complete form and literature review. *J Clin orthop trauma* 2014 ; 5 :27-32.
- Martinez-Lavin M. Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy : An unifying hypothesis. *J Rheum* 1987 ; 14 :6-7.
- Vandemergel X, Ilisei D, Hardy S, Lefebvre M. Incomplete form of Hypertrophic osteoarthropathy in a patient with breast cancer. *Rev Med Liège* 2015 ; 70 :486-7.
- Rhee SM, Park KJ, Ha YC. Hypertrophic osteoarthropathy in patient Crohn's disease. A case report. *J Bone Metab* 2014 ; 21 :151-154.
- Tsai MY, Jo-Ching W, Wu F-Z. Hypertrophic osteoarthropathy in a patient with lung cancer. *Intern Med* 2014 ; 53 :2757-58.
- Vandemergel X, Renneboog B. Prevalence, aetiologies and significance of clubbing in a department of general internal medicine. *Eur J Int Med* 2008 ; 19 :325-9.
- Reginato AJ, Petrokubi R, Jasper CA. Juvenile hypertrophic osteoarthropathy associated with primary sclerosing cholangitis. *Arthr Rheum* 1980 ; 23 :1391-95.
- Hira HS, Kumar J, Tyagi SK, Jain SK. A study of hepatopulmonary syndrome among patients of cirrhosis of liver and portal hypertension. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003 ; 45 :165-171.
- Magazine R, Shetty R, Goneppanavar U, Mohapatra AK. Idiopathic clubbing confined to lower limb digits and idiopathic pulmonary fibrosis: an unusual association. *Case Rep Pulmonol* 2012 ; ID 684285.
- Kanematsu T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S, Izumi T. Clubbing of the fingers and smooth-muscle proliferation in fibrotic changes in the lung in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1994 ; 105 :339-42.
- Semple T, Mc Cluskie RA. Generalized hypertrophic osteoarthropathy in association with bronchial carcinoma. A review based on 24 cases. *Br Med J* 1955 ; 754-9.
- Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998 ; 114 :1535-7.
- Kitis G, Thompson H, Allan RN. Finger clubbing in inflammatory bowel disease : its prevalence and pathogenesis. *BMJ* 1979 ; 2 :825-8.
- Pierrugues R, Pansard E. Periostitis and Crohn disease : value of methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 :954-5.
- Garg N, Kandpal B, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel P, Sinha N. Characteristics of infective endocarditis in a developing country-clinical profile and outcome in 192 Indian patients, 1992-2001. *Int J Cardiol* 2005 ; 98 :253-60.
- Alonso-Bartholomé P, Martinez-Taboada VM, Pina T, Blanco R, Rodriguez-Valverde V. Hypertrophic osteoarthropathy secondary to vascular prosthesis infection : report of 3 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006 ; 85 :183-9.
- Marie I, Levesque H, Levaude MH, Cailleux N, Lecomte F, François A, et al. Hypertrophic osteoarthropathy can indicate recurrence of Whipple's disease. *Arthr Rheum* 1999 ; 42 :2002-6.
- Hazouard E, Jacquemain C, Rivoire B, Besnier JM, de Muret A, Diot P : Hippocratisme digital associé à une protéinose alvéolaire primitive : implication possible des facteurs de croissance. *Presse Med* 2000 ; 29.
- Bhandari S, Wodzinski MA, Reilly JT. Reversible digital clubbing in acute myeloid leukemia. *Post Grad Med J* 1994 ; 70 :457-8.
- Harris PJ. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and human deficiency virus. *Ann Med Int* 1988 ; 109 :250.
- Nakamura CT, Ng GY, Paton JY, Keens TG, Witmer JC, Bautista-Bolduc D, et al. Correlation between digital clubbing and pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonology* 2002 ; 33 :332-338.
- Paton JY, Bautista DB, Stabile MW, Waldman AE, Nassar AG, Platzker AC, et al. Digital clubbing and pulmonary function abnormalities in children with lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1991 ; 10 :25-29.
- Vandemergel X, Jaumotte C, Renneboog B. In COPD, hypoxemia is not correlated with existence of clubbing. *Acta Clin Belgica* 2005 ; 60 :309.
- Flavell G. Reversal of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy by vagotomy. *Lancet* 1956 ; 260-1.
- Huckstep RL, Bodkin PE. Vagotomy in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy associated with bronchial carcinoma. *Lancet* 1958 ; 343-5.
- Dickinson CJ, Martin JF. Megakaryocytes and platelet clumps as the cause of finger clubbing. *Lancet* 1987 ; 8573 :1434-5.
- Hirakata Y, Kitamura S. Elevated serum transforming growth factor B1 level in primary lung cancer patients with finger clubbing. *Eur J Clin Invest* 1996 ; 26 :820-3.

RÉFÉRENCES

39. Silvera LH, Martinez-Lavin M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro C, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin and Exp Rheumatol* 2000 ;18 :57-62.
40. Guda K, Fink SP, Milne GL, Molyneaux N, Ravi L, Lewis SM, Danneberg AJ, et al. Inactivating mutation in the prostaglandin receptor gene, SLCO2A1, associated with familial clubbing, colon neoplasia, and NSAID resistance. *Cancer Prev Res* 2014 ;8 :805-12.
41. Zhang Z, He JW, Fu WZ, Zhang CQ, Zhang ZL. Two novel mutations in the SLCO2A1 gene in a chinese patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Gene* 2014 ;534 :421-3.
42. Onadeko BO, Kolawolw TM. The clinical and aetiological pattern of finger clubbing and hypertrophic osteoarthropathy in Nigerians. *Trop Geor Med* 1979 ;31 :191-9.
43. Orts D, Hernandez L, Barroso E, Romero S. Hypertrophic osteoarthropathy in lung cancer : are the radiographic bone changes reversible after curative resection ? *Monaldi Arch Chest Dis* 2000 ;55 :122-123.
44. Magdeleinat P, Icard Ph, Regnard JF, Nicolosi M, Oulid-Aissa D, Sarnacki S, Levasseur Ph. Etude rétrospective de 53 cancers broncho-pulmonaires primitifs résécables associés à un syndrome de Pierre Marie. *Rev Pneumol Clin* 1999 ;55 :94-99.
45. Dalgleish A.G. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy : response to chemotherapy without documented tumor response. *Aust NZ Med* 1983 ;13 :513-16.
46. Hayashi M, Sekikawa A, Saijo A, Takada W, Yamawaki I, Ohkawa SI. Successful treatment of hypertrophic osteoarthropathy by Gefitinib in a case with lung adenocarcinoma. *Anticancer Research* 2005 ;25 :2435-38.
47. Festen JJM, Kuipers FC, Schaars AH. Multifocal recurrent periostitis responsive to colchicine. *Scand J Rheumatology* 1985 ;14 :8-14.
48. Garske LA, Bell SC. Pamidronate results in symptom control of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in cystic fibrosis. *Chest* 2002 ;121 :1363-1364.
49. Suzuma T, Sakurai T, Yoshimura G, Umemura T, Tamaki T, Yoshimasu T, et al. Pamidronate-induced remission of pain associated with hypertrophic osteoarthropathy in chemoendocrine therapy-refractory inoperable metastatic breast carcinoma. *Anti-Cancer Drugs*. 2001 ;12 :731-4.

AFFILIATIONS

- ¹ Stagiaire en Médecine, Service de Médecine Interne Générale, Centres Hospitaliers Jolimont

Correspondance

Dr. XAVIER VANDEMERGEL

Centres Hospitaliers Jolimont
Rue Samiette 1, 1400 Nivelles
0032/67885330

Xavier.Vandemergel@jolimont.be

ZIKA VIRUS : LE POINT

J.C. Yombi (1), U.N. Olinga (2)

Zika virus: current situation

In February 2016, the World Health Organization (WHO) declared the Zika virus outbreak a global public health emergency. The epidemic is raging in over 30 countries in the Americas, Pacific Islands, and several other regions around the world. The Zika virus belongs to the *Flaviviridae* family, which also includes the yellow fever, dengue, chikungunya, Japanese encephalitis, and West Nile viruses. It is transmitted by *Aedes* mosquitoes, especially *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Other mosquito species such as *Anopheles* and *Culex* are also considered potential Zika virus vectors. Symptoms are usually mild to moderate, including fever, bilateral non-purulent conjunctivitis, rash, and arthralgia. However, more severe neurological disorders were reported during the 2013-2014 epidemics in French Polynesia, primarily consisting of meningoencephalitis and Guillain-Barré syndrome. A link with neurological abnormalities like microcephaly and intracranial calcifications has recently been suspected, with the Brazilian Ministry of Health reporting a 20-fold increase in microcephaly cases as compared to the previous year. Though strongly suspected, this relationship still remains to be formally demonstrated. Zika virus can also be sexually transmitted from man to woman, yet duration of its persistence in semen remains unknown. The diagnosis relies on serological methods and PCR, treatment being primarily symptomatic. Preventive measures include protection against mosquito bites and avoidance of travels to countries affected by Zika virus, especially with respect to pregnant women.

What does this article bring up for us?

It is a clear overview on the current state of knowledge on the epidemic of Zika virus.

KEY WORDS

Zika virus, pregnancy, microcephaly, *Flaviviridae*

En février 2016, l'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare l'épidémie à Zika virus comme une urgence de santé publique mondiale. L'épidémie sévit dans plus de 30 pays dans le continent américain, les îles du Pacifique et dans plusieurs autres pays disséminés dans le monde. Le Zika virus est un virus de la famille des *flaviviridae*, comme la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya, l'encéphalite japonaise et le West Nile virus. Il est transmis par un moustique de la famille des *Aedes*, le plus souvent *aegypti* ou *albopictus*. D'autres familles de moustiques tels l'*Anophele* et le *Culex* pourraient transmettre le Zika virus. Habituellement les symptômes sont mineurs à modérés tels que de la fièvre, une conjonctivite bilatérale non purulente, un rash parfois prurigineux, des arthralgies. Or, lors de l'épidémie en Polynésie française, des atteintes neurologiques plus sévères furent décrites avec l'apparition d'une méningoencéphalite et un syndrome de Guillain-Barré. Actuellement un lien avec des anomalies neurologiques telles que la microcéphalie et les calcifications intra-cérébrales a été suspecté suite au rapport établi par le ministère Brésilien de la santé qui constatait une augmentation des cas de microcéphalies par rapport à l'année précédente (plus de 20x). Bien que fort suspect, ce lien doit encore être démontré de façon formelle. Il existe également une transmission sexuelle de l'homme à la femme via le sperme mais la durée de survie du virus dans le sperme reste inconnue. Le diagnostic fait appel aux méthodes sérologiques et à la PCR. Le traitement est symptomatique. La prévention consiste à se protéger contre les moustiques et à éviter tout voyage non indispensable dans les zones où sévit le Zika virus surtout pour les femmes enceintes.

Que nous apporte cet article ?

Une synthèse claire sur l'état actuel des connaissances sur l'épidémie à Zika virus qui sévit dans les Amériques.

HISTORIQUE

Le Zika virus (ZKV) a été découvert en 1947 par Dick, Kitchen, et Hadow chez un singe rhésus 766 dans la forêt de Zika en Ouganda. Depuis lors, des cas sporadiques ont été observés en Afrique et en Asie. Il a fallu attendre 2007 pour voir apparaître une épidémie importante dans les îles Yap (Fédération des États de Micronésie) où 73% de la population a été infectée en quatre mois. Puis en 2013-2014, une nouvelle épidémie survint en Polynésie Française, avec une extension en Océanie et en Nouvelle-Calédonie. À cette occasion, on identifie de possibles complications neurologiques de type syndrome de Guillain-Barré (SGB) et méningoencéphalite. En mai 2015, une éventuelle transmission à l'est du Brésil est constatée et, depuis lors, de nombreuses transmissions autochtones dans les Amériques ont été décrites. En octobre 2015, la possibilité d'une transmission sexuelle et transplacentaire est suspectée suite au fait que le ministère brésilien de la santé rapporte une augmentation de 20x du nombre

de microcéphalie chez les nouveaux nés par rapport à l'année précédente. Le 1^{er} février 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclare l'épidémie à Zika virus (ZKV) comme une urgence sur le plan de la santé publique. Depuis lors, plus de trente pays en Afrique, Asie, Amérique Latine, Océanie et dans le Pacifique, rapportent des cas de transmission autochtone. Quelques cas d'infection à Zika virus importés en Europe et en Amérique du Nord ont également été décrits (1-9). Le tableau 1 et la figure 1 rappellent les principaux faits historiques liés à ZKV

LE ZIKA VIRUS

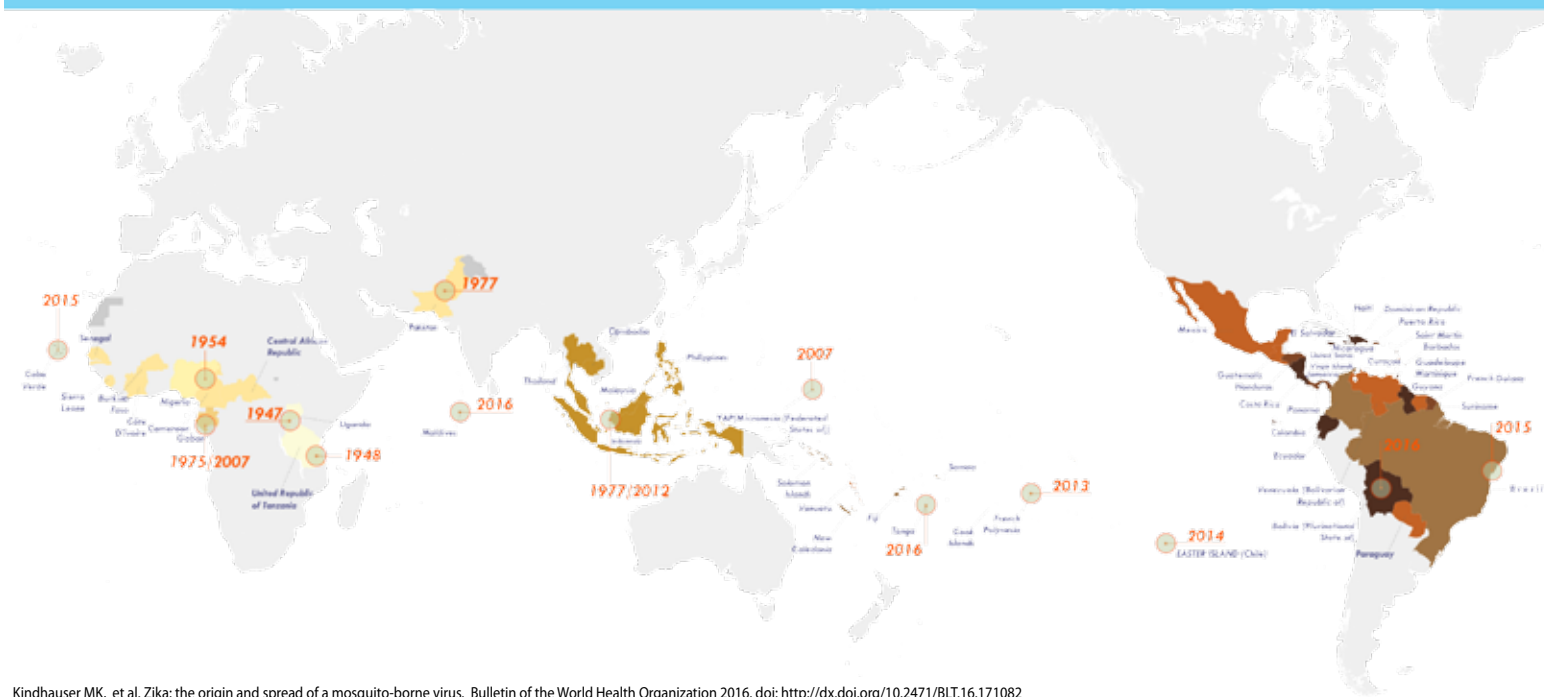
Le zika virus est transmis par un moustique de la famille des *Aedes*, le plus souvent de type *aegypti* ou *albopictus*. Mais d'autres familles de moustiques tels *Anophele* et le *Culex* pourraient également inoculer le virus. Lors de sa découverte, le vecteur principal était *Aedes africanus* en Ouganda. Concernant les cas survenus en Asie, essentiellement en Malaisie, c'est la famille des *Aedes*

aegypti ou *albopictus* qui a été incriminée. *Aedes henselli* a été imputé dans l'épidémie des îles Yap alors que c'est *Aedes polynesiensis* qu'on a retrouvé dans celle de Polynésie française. Actuellement dans l'épidémie des Amériques, *Aedes aegypti* et *albopictus* sont suspectés. Dans ces trois dernières épidémies, le virus chez les différents *Aedes* n'a pas été isolé. C'est seulement leur susceptibilité orale à l'infection à Zika virus qui a été démontrée. Il s'agit d'un moustique tigre qui transmet aussi la dengue et le chikungunya. Ce virus appartient à la famille des *flaviviridae* comme la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya, l'encéphalite japonnais, le West Nile virus. Il y aurait des similitudes entre le virus du Pacifique et de l'Asie, et maintenant celui des Amériques. Le vecteur probable de l'introduction du virus serait constitué de personnes venues d'Asie pour la coupe du monde en 2014 ou des athlètes du Pacifique ayant participé à une compétition de canoë en 2014 au Brésil (1-6).

Tableau 1. Principales dates historiques pour le Zika Virus (ref 1-6)

PRINCIPALES DATES	LIEU	EVÉNEMENTS	PRÉSENTATIONS CLINIQUES PARTICULIÈRES
Avril 1947	Ouganda	découverte virus chez singe Rhésus 766 dans la Forêt Zika lors travaux sur la fièvre jaune	
1954	Nigeria	Isolation pour la première fois du virus Zika dans le sérum humain chez une fille de 10 ans	
1964	Ouganda	Description du premier cas de transmission humaine accidentelle de Zika Virus chez un Entomologiste médicale	
1964-2006	Afrique -Asie	< de 20 cas sporadiques dans toute l'Afrique et Asie	
2007-2008	Yap Island, fédérations des états de Micronésie	Première grosse épidémie, 73 % de la population infectée en 4 mois	
Octobre 2013	Polynésie française et îles du pacifiques	Deuxième grosse épidémie, 30 000 (> 11% de la population infectée)	Syndrome Guillain Barré (SGB) et méningo-encéphalite
Mars 2015	Brésil	Descriptions des cas autochtones : plus de 500000 à 1500000 cas décrits	
Octobre 2015	Brésil	Le ministère de la santé rapporte une augmentation sans précédent de bébé naissant avec une microcéphalie (> 20 fois)	Possible cause de microcéphalie
Octobre 2015	Amérique Latine	Descriptions des cas autochtones dans plusieurs pays	
1 Février 2016	OMS	OMS déclare l'épidémie de Zika virus comme une urgence mondiale de santé publique	
Février 2016	Amérique et pacifique	> 30 pays sont atteints par l'épidémie de Zika virus	

Countries and territories showing historical time-line of Zika virus spread (1947 - 2016)



Kindhauser MK, et al. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. Bulletin of the World Health Organization 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171082>



Figure 1. Distribution au cours de l'histoire du Zika virus dans le monde (OMS)

LA TRANSMISSION

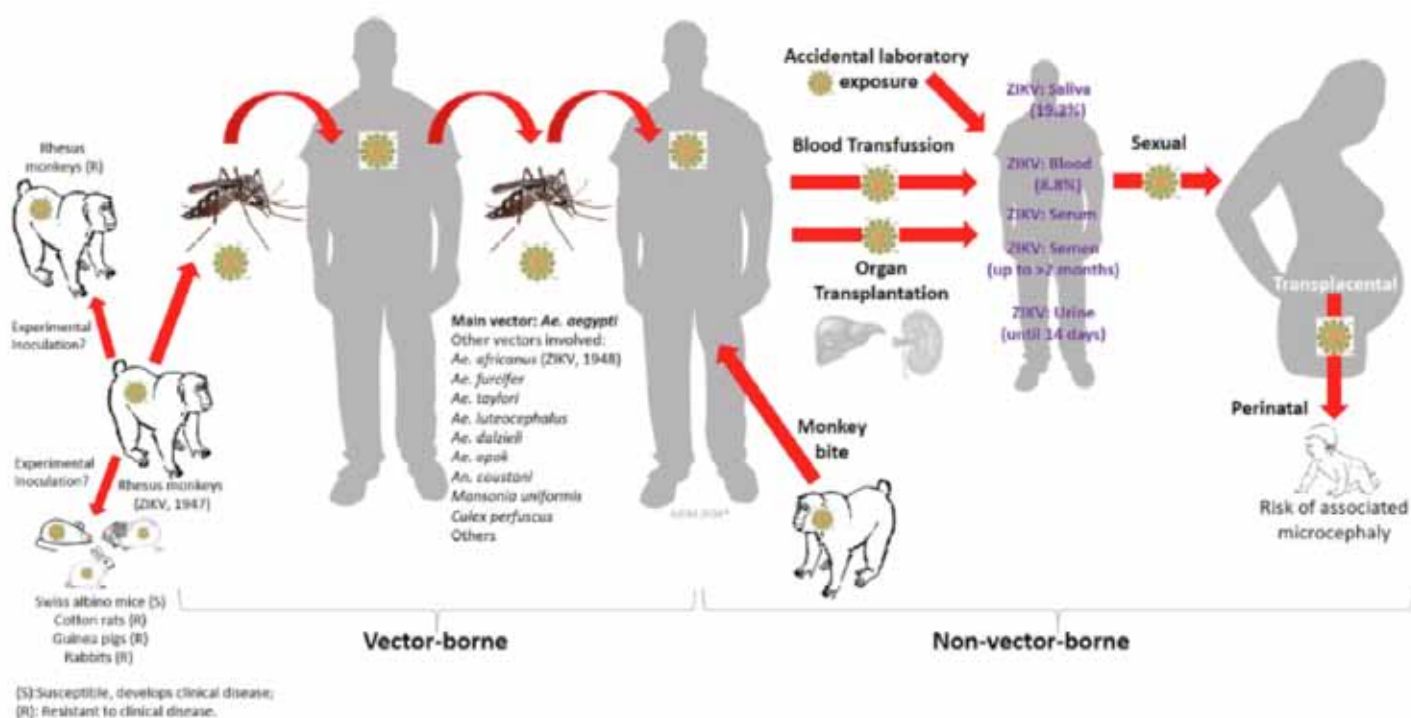
La transmission du Zika virus peut être décrite de la façon suivante : les singes rhésus seraient le réservoir ; il pourrait avoir une transmission entre singes rhésus ou alors une transmission expérimentale chez les souris albinos suisses. De ce réservoir du singe rhésus, les moustiques, particulièrement de la famille *Aedes*, peuvent transmettre le virus à l'homme. Celui-ci peut également contracter le virus par une morsure via un réservoir animal. La transmission interhumaine peut se faire soit par la piqûre d'un moustique infecté d'un homme vers un autre, soit par une transmission accidentelle au niveau du laboratoire ou par transfusion sanguine, ou encore lors des dons d'organe. Une transmission sexuelle a également été décrite ainsi qu'une transmission de mère à enfant en intra-utérin, ou lors de l'accouchement chez une mère virémique. On a par ailleurs retrouvé le virus dans la salive (19.2%) et dans le sang (8.8%), ainsi que dans le sperme. Le Zika virus a également été identifié dans les urines ; on peut le retrouver jusqu'à 14 jours voire même 30 jours dans certains cas (1-6). La figure 2 résume les différentes possibilités de transmission du ZKV.

En résumé, la route principale de transmission du Zika virus entre humains se fait par la piqûre d'un moustique femelle infecté de la famille *Aedes*. En dehors de la transmission via le virus, d'autres modes de transmission sont mis en évidence : la transmission sexuelle, la transmission sanguine, lors de la transplantation d'organe et la transmission périnatale, en intra-utérin ou lors de l'accouchement par une mère virémique.

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'incubation est approximativement de 5 à 10 jours (2-14 jours). Il faut savoir que 80% des patients sont asymptomatiques. Lorsqu'ils sont symptomatiques, les signes sont mineurs à modérés : fièvre (38-38.9°C), rash maculo-papuleux (ce rash peut durer en moyenne 7 jours et peut parfois aller jusqu'à 14 jours), rarement prurigineux, conjonctivite bilatérale non purulente et arthralgies qui

Figure 2. Résumé des modes transmissions possible du Zika virus (Rodriguez-Morales et al, réf 4)



durent à peu près entre 3 et 5 jours. En général, le patient est guéri au bout de 3 à 7 jours. Peu de formes sévères ont été décrites, avec des atteintes neurologiques de type syndrome de Guillain-Barré et méningo-encéphalite (1-6). L'infection à Zika virus est rarement mortelle. Il faut cependant être très vigilant, surtout chez les immunodéprimés et les nouveaux nés. La figure 3 montre les principales manifestations cliniques liées à ZKV.

Récemment, des collègues hollandais ont rapporté une série de 5 patients ayant importé un Zika virus du Suriname (2). La majorité de ces sujets avait rapidement présenté des symptômes après leur retour aux Pays-Bas (1 jour). Une fièvre était observée chez 4 patients sur 5 et le rash maculo-papuleux chez tous les patients. Il était prurigineux chez 1 patient sur 5. La conjonctivite était constatée chez 4 malades et les arthralgies chez tous. Un œdème des extrémités était observé chez 2 sujets.

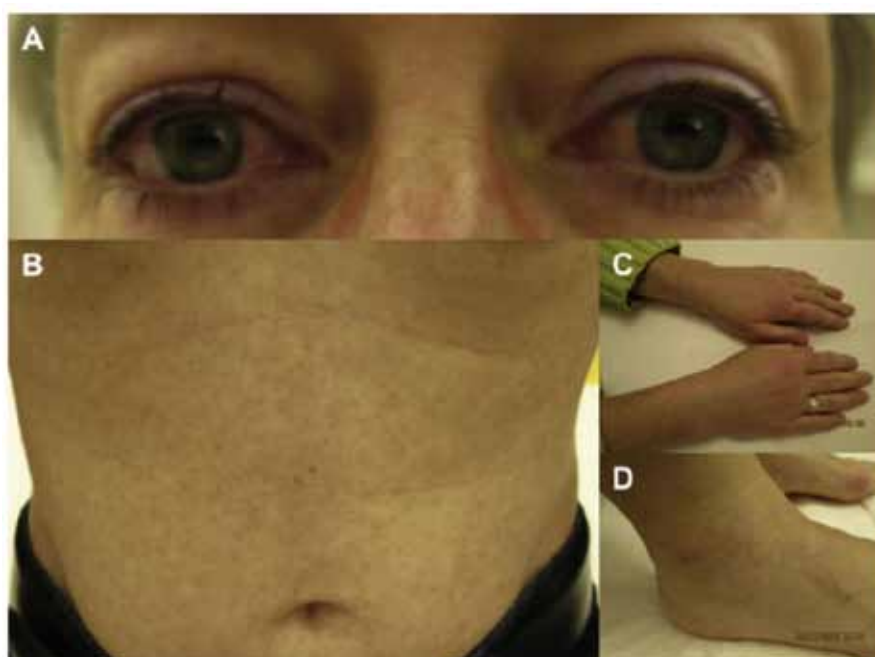
Sur le plan biologique, les paramètres hématologiques et biochimiques sont normaux. Cependant, certains patients vont présenter un syndrome inflammatoire avec une protéine C-reactive, une vitesse de sédimentation à la 1^{ère} heure, un fibrinogène et une ferritine élevée durant la phase virémique. On observe également une augmentation des LDH et des enzymes hépatiques (GOT, GPT et gamma GT) ainsi que des anomalies modérées et transitoires de l'hémogramme, allant de la leucopénie (neutropénie, lymphopénie), avec présence de lymphocytes réactionnels couplée, parfois, à une monocytose et une thrombocytopénie légère.

Dans la même série hollandaise des patients (2), les anomalies biologiques étaient présentes chez tous les patients : la leucopénie (n=2), la lymphopénie (n=3). Les lymphocytes réactionnels étaient observés chez la majorité des patients. Les LDH étaient augmentés chez un malade.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les symptômes de fièvre, rash maculo-papuleux, arthralgie, conjonctivite non purulente et modifications biologiques sont complètement aspécifiques. Il faut donc exclure la dengue qui peut, dans certains cas, se manifester par des œdèmes périphériques (moins importants). Il y a davantage d'hémorragies dans la dengue et la thrombopénie semble être plus importante. Il faut également exclure le chikungunya où les arthralgies sont certainement plus marquées et d'autres maladies virales comme la rougeole, la rubéole, le parvovirus B19, les adénovirus, l'entérovirus, les virus CMV – EBV – HIV – toxoplasmose et les bactéries comme les Rickettsioses. Il faut enfin se rappeler de la possibilité de co-infections. Chez les personnes qui reviennent des zones impaludées, le premier diagnostic à exclure est celui de la malaria (1-6).

Figure 3. Principales manifestations cliniques de l'infection à Zika virus (Ginier et al, réf 3)



A : conjonctivite bilatérale
B : le rash
C : œdème périphérique

LE DIAGNOSTIC

Plusieurs techniques sont à notre disposition.

1. La PCR en temps réel avec la recherche de l'ARN viral (RT-PCR). Elle doit se faire entre 5 et 11 jours car la période virémique est courte. On peut également rechercher les antigènes viraux.
2. L'autre élément en notre possession est la recherche des immunoglobulines M (IgM, ELISA). Ceux-ci peuvent être présents à partir du jour 3 et persister jusqu'au deuxième mois. Il faut être prudent car il existe une réactivité croisée avec les

autres *flaviviridae*, d'où l'importance de disposer de deux sérums séparés de 15 jours pour pouvoir décrire l'évolution.

3. La recherche des anticorps anti-Zika, y compris les anticorps neutralisant : si le titre est supérieur à 4x, on considère qu'il s'agit d'un diagnostic positif. Si le titre est inférieur, il s'agit d'un test non concluant (1-6).
4. La culture virale : elle n'est pas accessible en pratique clinique (tableau 2).

Tableau 2. Méthodes diagnostic de l'infection à Zika Virus

MÉTHODES	COMMENTAIRES	REMARQUES
Culture cellulaire	Laboratoire de références Pas accessible en pratique clinique courante	Inoculation intracérébrale chez la souris Possible aussi culture cellulaire (singe vert d'Afrique, Rhésus, certains <i>aedes</i> dont <i>albopictus</i>)
Détection antigénique	Pour le moment on utilise Ag dengue NS1 plus spécifique de la dengue	Antigène spécifique Zika pas encore développé
IgM Elisa	- Peut se faire surtout dans le sérum et plasma - Attention cross réactivité avec les autres <i>flaviviridae</i> -surtout dans les 9 jours de la phase aigue	Second sérum pour voir évolution
Anticorps neutralisant	Sérum, cross réactivité importante avec autres <i>flavivirus</i>	On considère que si le titre Anticorps Zika est > 4x à la dengue le test est positif et si < 4X il est indéterminé
RT-PCR	Détermination de ARN virale : doit être fait précocement 5 jours car virémie transitoire (3-5jours) Pas de cross réaction avec <i>flaviviridae</i> ou <i>alphavirus</i>	Sur plusieurs spécimens, (sang, LCR, Liquide amniotique, salive, placenta, sperme etc...

LE TRAITEMENT

Nous ne disposons ni de vaccination, ni de traitement antiviral spécifique pour le Zika virus. Les traitements sont de type supportif ou symptomatique. Dans certaines circonstances, on peut utiliser des immunoglobulines ou des plasmaphères, par exemple dans les syndromes de Guillain-Barré (1-6).

LA PRÉVENTION

Il convient d'éviter les voyages dans les zones à risque surtout, si on est une femme enceinte et d'utiliser des répulsifs de type DEET (20% pour les femmes enceintes et 10% pour les enfants de plus de deux jours). Il est prudent de continuer leur utilisation jusqu'à 14 jours après le retour de la zone où sévit le Zika virus, surtout dans les régions où les vecteurs tels que *Aedes aegypti* sont déjà présents. Ceci permettrait d'éviter et de couper le cycle de transmission moustique-homme-moustique. Il est recommandé de séjourner dans de bonnes conditions avec par exemple de l'air conditionné et des fenêtres ayant un dispositif anti-moustique. Le port d'habits longs est conseillé. Le voyage doit être déconseillé dans les zones de transmission du Zika virus s'il n'est pas indispensable, surtout pour les femmes enceintes (1-6).

ZIKA VIRUS ET DÉSORDRE NEUROLOGIQUE

Dans le New England Journal of Medicine, deux cas cliniques ont été décrits: l'un concernant une méningo-encéphalite (8) et l'autre une microcéphalie chez un enfant d'une mère infectée pendant la grossesse avec Zika virus (9). Il s'agit d'un patient de 81 ans, de retour du Vanuatu (Nouvelle-Calédonie et Nouvelle-Zélande) qui a présenté un syndrome fébrile, un rash, une hémiparésie et un syndrome de Babinski. La ponction lombaire réalisée montrait 41 cellules dont 98% de polymorphonucléaires neutrophiles, une protéinorachie à 76 mg/dL avec un ratio glucose-LCR sur le sang à 0.76. La PCR et la culture virale sur le LCR étaient positives pour le Zika virus. L'IRM et l'angioscanner réalisés montraient des images des atteintes au niveau pariéto-temporal compatibles avec des lésions de méningo-encéphalites (8). Le deuxième cas concernait une femme ayant séjourné au Brésil. Celle-ci a présenté un syndrome fébrile avec rash à la fin du premier trimestre de sa grossesse. Les échographies, réalisées à 9 semaines et 32 semaines de gestation, objectivaient une microcéphalie avec présence de calcifications au niveau du cerveau de l'enfant et du placenta. Le Zika virus a été retrouvé dans le tissu cérébral par PCR. Les anomalies de la microscopie électronique, étaient compatibles avec la présence de *flavivirus*. Finalement, le génome du Zika virus a été mis en évidence dans le cerveau du fœtus (9).

Ces deux cas cliniques ne peuvent pas, à eux seuls, confirmer de façon définitive l'existence d'un lien entre le Zika virus et la méningoencéphalite, et le Zika virus et la microcéphalie. Avant d'établir un lien définitif, il faut se

baser sur le concept décrit à l'époque par Bradford Hill, souvent utilisé pour démontrer la causalité. Il faut donc une certaine temporalité et la cause doit précéder les effets. Il faut une « plausibilité » biologique basée sur un mécanisme éventuel. Il faut aussi une « consistance », c'est-à-dire que la même association doit provoquer les mêmes effets. On doit retrouver cela dans différentes études et populations. Une forte association pourrait être mise en évidence par la mesure du risque ratio, du rate ratio ou de l'odds ratio. Le tableau 3 vous résume l'ensemble des études dans la littérature, leurs forces et faiblesses (7).

ZIKA VIRUS ET ENFANTS

Quel est le mode de transmission du Zika virus à l'enfant ?

Le virus peut être inoculé par voie intra-utérine ou en péri-partum par une mère virémique. On l'a également été retrouvé dans le lait maternel mais, jusqu'à présent, il n'a pas encore été démontré que la transmission pouvait se faire par le lait. Par conséquent, l'allaitement peut être poursuivi dans les pays où son bénéfice est important. Le Zika virus a également été retrouvé dans le liquide amniotique, le placenta et le cerveau chez des enfants avec microcéphalie et lors des fausses couches (10-13).

Quel enfant faut-il tester ?

- Tout enfant avec microcéphalie, microcalcification cérébrale ou autre anomalie cérébrale, né d'une mère ayant séjourné ou voyagé dans une zone où sévit le Zika virus.
- Tout enfant né d'une mère avec un test positif ou douteux à Zika virus.

Comment faire le dépistage ?

Il faut utiliser un dépistage sérologique (Elisa IgM Zika et dengue), réaliser une RT-PCR sur cordon ombilical ou sur sang d'un nouveau-né de plus de deux jours et utiliser les tests de neutralisation d'anticorps pour faire la différence entre dengue et Zika. Un titre Zika 4x supérieur en faveur du Zika est un diagnostic positif et s'il est inférieur, le diagnostic est dit « non conclusif ou simplement douteux ». Il convient de tester le LCR et même le placenta si on a ces tissus à disposition (11).

Il s'agit aussi d'évaluer un enfant avec microcéphalie et/ou microcalcifications, né d'une mère potentiellement infectée par Zika virus avant ou pendant la grossesse : pour rappel, la microcéphalie est un périmètre crânien en-dessous du percentile 3 ou une « tête trop petite » par rapport au reste du corps même s'il est au-dessus du percentile 3. La bonne attitude est de rechercher *de facto* le Zika virus chez tout enfant atteint d'une microcéphalie ou de calcifications intra-crâniennes, détectées en pré-natal ou à la naissance. Si le test est positif ou non conclusif, il faut suivre l'enfant et réaliser un bilan extensif

Tableau 3. principales études réalisées sur le Zika virus avec les forces et faiblesses

LÉSIONS	TYPE D'ÉTUDES	PAYS (ANNÉE DE PUBLICATION)	NOMBRE ÉTUDES	PRINCIPALES DONNÉES	FORCES	FAIBLES
Syndrome de Guillain-Barré (SGB)	Ecologique	Polynésie française(2015) et îles du pacifiques(2016)	2	- Polynésie française 8750 cas suspects de Zika ; 52% des 885 testés positif pour Zika virus dans la salive ou le sang; 73 avec atteinte neurologique ou Autoimmune de type SGB . - Îles du pacifique : La surveillance AFP chez les enfants pas associés à l'émergence de Zika virus	Polynésie : association temporelle, plusieurs îles du pacifiques incluses	Diagnostics surtout cliniques, surveillance AFP annuelle
SGB	Surveillance	Brésil, Venezuela, Colombie, El salvador(2016)	1	Cas SGB dans les pays où Zika virus circule: Brésil, 1708; Colombie, 201; El Salvador, 118 en 6 semaines (vs. 15 en moyenne par mois); Venezuela, 252 en un mois	Couvre des multiple pays en Amérique	association écologique; pas de cas de zika répertoriés; pas de comparaison avec les cas de SGB
SGB	Cas rapportés	Polynésie française(2014) et Puerto Rico(2016)	2	Patients présentant un rash suivi de SGB . IgM positif dans le sérum; Dans un cas exclusion d'autres étiologies	Infections confirmées par le laboratoire	Autres étiologies infectieuses non complètement exclues
SGB	Cas contrôles	Polynésie française (2016)	1	Cas : 42 personnes hospitalisés avec SGB lors de l'épidémie de Zika virus - Groupe contrôle 1: 98 patients hospitalisés durant la même période pour une affection non fébrile; - Groupe contrôle 2: 70 patients avec une RT-PCR confirmant une infection à ZKV ; comparaison des anticorps ZIKV , SGB vs. Groupe contrôle 1: OR, 59.7 (95% CI, 10.4–∞).	2 groupes contrôles; forte association	Cross-réactivité entre virus de la dengue et ZKV; peu autres étiologies infectieuses investiguées
Microcéphalie(MC)	Ecologique	Brésil: Paraíba, Bahia	2	Paraíba: revue rétrospective 2012–2015: 16,208 naissances; haute incidence par rapport à celle attendue (2–8%) de microcéphalie Bahia: association é c o l o g i q u e entre rash aigue Mars–Juin 2015 et cas de microcéphalies Octobre 2015– Janvier 2016	Association temporelle; large nombre de naissance; Bahia données suggèrent une association avec fin du premier trimestre et début second trimestre	associations écologique uniquement ; pas de confirmation de cas de ZKV; autres causes non exclues
MC	Cas rapportés ou série de cas	Polynésie française(2015)	1	Analyse rétrospective de l'épidémie de ZKV de 2013–2014 : 17 cas de malformation cérébrales congénitales incluant des microcéphalies	association temporelle avec épidémie de ZKV ; autres anomalies cérébrales congénitales observées	Pas de documentation infection maternelle; rétrospective; la plupart non testée pour ZKV, pas de groupe contrôle
MC	Cas rapportés ou série de cas	Brésil : plusieurs états	11	93 Cas de microcéphalies, 70 avec une histoire de symptômes maternelles (confirmation du laboratoire sur 1 des 3 testés); 9 avec ZKV dans le liquide amniotique, cerveau du fœtus ou nouveau-né mais pas dans d'autres organes	Evidence biologique de ZKV dans le tissu cérébrale du nouveau né ou fœtus et neurotropisme	La plupart d'expositions maternelles à ZKV était rapportée par elles mêmes ; autres conditions non exclues ; pas de groupe contrôle

MC	Cas rapportés ou série de cas	Différents pays (2016)	1	9 femmes revenues aux USA venant des pays où sévit ZKV Aout2015–Février 2016; toutes symptomatiques, confirmation biologique de ZKV chez toutes; 2 fausses couches précoces, 2 avortements, 1 microcéphalie, 2, bébés en bonne santé, 2 grossesses en cours	Association temporelle; évidence biologique infections maternelles à ZKV -	Autres causes possibles pas exclues, pas de groupe contrôle
MC	Etude de cohorte	Brésil : rio de Janeiro (2016)	1	88 femmes avec un rash pendant la grossesse, 72 ZKV-positives à la RT-PCR; échographie normale chez toutes les 16 femmes ZIKV-négative ; échographie anormale chez 12 des 42 femmes ZIKV-positives à tous les stades de la grossesse (29%); microcéphalie quasi toujours en association avec retard de croissance intra-utérin	Association temporelle; forte associations biologique avec anomalies échographiques ou pronostic néonatal	Petite étude; le groupe contrôle est supposé avoir une autre cause de rash, certaines infections congénitales pas exclues

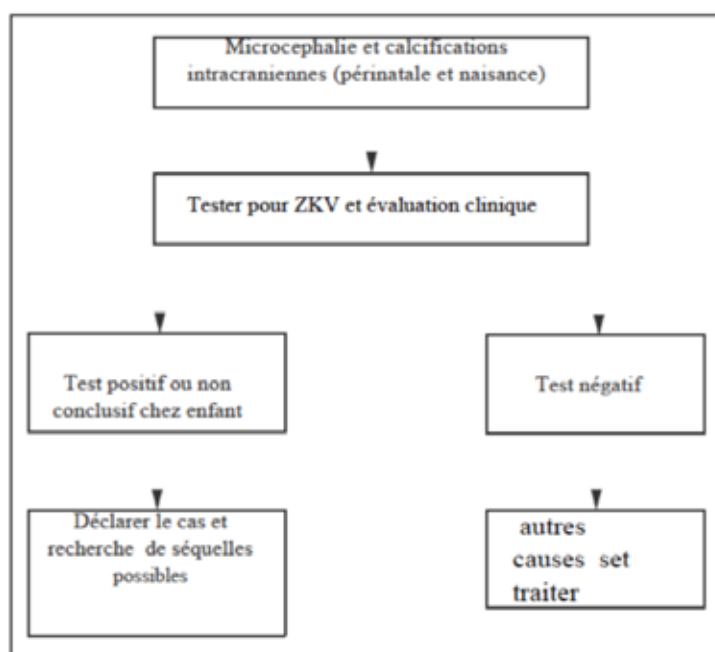
comme décrit dans la littérature (11). S'il est négatif, il convient alors de rechercher d'autres étiologies d'atteinte neurologique, surtout virale et, si possible traiter la cause (figure 4).

Quant à l'évaluation d'un enfant sans microcéphalie ni calcification intra-crânienne né d'une mère potentiellement infectée par le Zika virus avant ou durant la grossesse, le bilan sera conditionné par les résultats du test de la mère. Si les tests sont négatifs, on poursuit les soins de routine pour le fœtus ; si les tests sont positifs, il faut alors rechercher le Zika virus chez l'enfant. Si le test de l'enfant est positif, un bilan complet, comme recommandé dans la littérature, doit être réalisé. Si le test est négatif, un suivi de routine est assuré (11).

ZIKA VIRUS ET GROSSESSE

Une étude a été récemment publiée dans le New England Journal of Medicine portant sur 88 femmes. Elles ont été incluses entre septembre 2015 et février 2016 (10). Septante deux pourcent (82%) avaient été testées positives pour le Zika virus dans le sang et/ou les urines. L'infection aiguë était survenue entre la 5^e et la 38^e semaine de gestation. Les symptômes cliniques incluaient un rash maculo-papulaire, des arthralgies, de la conjonctivite bilatérale, des céphalées ; 28% avaient de la fièvre. Les femmes [Zika positives] avaient tendance à avoir davantage de rash que celles qui étaient négatives (44% *versus* 12%), une atteinte conjonctivale (58% *versus* 13%) et des ganglions (40% *versus* 7%). L'échographie fœtale a

Figure 4. Evaluation d'un enfant avec microcéphalie né d'une mère ayant séjourné dans une zone où sévit le Zika Virus



été réalisée chez 42 femmes [Zika positives] (58%) et chez toutes les femmes [Zika négatives]. Des anomalies fœtales avaient été détectées à l'échographie chez 12 femmes sur 42 (29%). Elles n'ont pas été observées chez les femmes [Zika négatives]. Le suivi de ces grossesses a montré qu'il y a eu des morts fœtales à la 36^e et 38^e semaines de gestation pour deux fœtus, une microcéphalie chez cinq fœtus, des calcifications ventriculaires et autres atteintes du système nerveux central chez sept fœtus et des anomalies du liquide amniotique ou du flux artériel ombilical et cérébral chez sept fœtus. Huit femmes sur 42 qui avaient des anomalies lors de l'échographie avaient accouché et les anomalies découvertes lors de cette échographie étaient confirmées à la naissance. Le tableau 3 résume les anomalies détectées chez ces 12 patientes sur 42 à l'échographie fœtale (tableau 3) (10).

D'AUTRES CHIFFRES SUR ZIKA VIRUS ET FEMMES ENCEINTEES

Le CDC rapporte en février 2016 que 257 tests pour le Zika virus ont été pratiqués chez les femmes enceintes. Chez 59 sujets, des renseignements sur la présence des symptômes classiques, c'est-à-dire fièvre, rash, conjonctivite et arthralgie étaient disponibles. Les tests réalisés étaient des PCR, des antigènes, des IgM et des anticorps neutralisants. Neuf femmes enceintes étaient positives, soit 3%. Il n'y a pas eu de décès mais bien deux fausses couches précoces, deux césariennes électives et une microcéphalie. Deux grossesses étaient encore en cours à 18 et à 34 semaines.

Le CDC recommande aux femmes enceintes ayant voyagé dans les zones à risque de transmission du Zika virus, d'être testées afin de confirmer ou non l'infection par le virus, indépendamment (ou non) de la présence des symptômes.

Il est également important de mentionner que les symptômes cliniques et biologiques du Zika virus sont complètement aspécifiques. Pour rappel, les neuf femmes enceintes détectées positives avaient une histoire clinique symptomatique. Huit femmes avaient plus de deux signes compatibles avec l'infection à Zika virus (dont une un rash généralisé). Jusqu'au 24 février 2016, 162 femmes enceintes supplémentaires ont été testées alors qu'elles ne présentaient pas de symptômes. Aucune n'a été trouvée positive (tableau 3) (12).

ZIKA VIRUS ET TRANSMISSION SEXUELLE

On sait que le Zika virus peut se transmettre par voie sexuelle. C'est surtout un problème lors de la grossesse. Quelques cas de transmission sexuelle ont été rapportés. Dans le premier cas, la transmission du Zika virus a eu lieu lors de rapports sexuels entre un homme et une femme quelques jours avant l'apparition des symptômes chez l'homme. Le second cas est toujours sous investigation. Dans le 3^e cas, il ne s'agit pas vraiment d'une transmission sexuelle mais plutôt d'une démonstration d'un virus

répliquant dans le sperme d'un homme jusque 10 semaines après les symptômes cliniques (62 jours). La PCR Zika virus prélevée concomitamment sur le sang et le sperme était positive dans le sperme mais pas dans le sang. L'homme n'avait pas eu de contact sexuel spécifique (13).

La recommandation actuelle pour tout homme ayant résidé ou voyagé dans des zones actives du Zika virus et dont la partenaire est enceinte, est de s'abstenir de toute activité sexuelle, ou d'utiliser un préservatif de façon correcte et consistante lors du rapport sexuel (qu'il soit vaginal, anal ou oral), et ce durant toute la durée de la grossesse.

Ce conseil est également valable pour les hommes ayant une partenaire non enceinte. Il faut se rappeler que le Zika virus est asymptomatique et que, même si les symptômes sont présents, ils restent faibles et modérés. Le risque de développer un Zika virus va dépendre de la durée d'exposition dans la zone touchée et des moyens de protection mis en œuvre. Il faudra également tenir compte du désir de grossesse dans le couple. Or, actuellement, on ne connaît pas la durée exacte de la présence du Zika virus dans le sperme. On ne sait pas non plus si le Zika virus peut se transmettre lors du sexe oral et si un homme sans symptômes peut effectivement le transmettre.

Actuellement, le CDC ne recommande pas de tester les hommes dans ce cas. Si les données venaient à se préciser, les recommandations pourraient évoluer. La discussion se fera au cas par cas.

CONCLUSIONS

Le Zika virus n'est pas une infection nouvelle. Elle a été découverte en 1947 alors qu'il y avait des cas sporadiques en Afrique et en Asie. De nouvelles épidémies ont vu le jour notamment en 2007, en 2013, en 2014 en Polynésie Française et, actuellement, dans les Amériques. Le lien avec la microcéphalie est fort suspect mais demande à être confirmé de façon définitive. Il n'y a pas de traitement spécifique ; le traitement reste donc symptomatique. La transmission sexuelle est possible mais la durée de vie du virus dans le sperme reste encore inconnue. La prévention est importante surtout pour les femmes enceintes qui doivent éviter de voyager dans les zones à risque cela n'est pas indispensable (14).

RÉFÉRENCES

1. Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *J Infect* 2016 Mar 3. pii: S0163-4453(16)00061-X. doi: 10.1016/j.jinf.2016.02.011.
2. Goorhuis A, von Eije KJ, Douma RA, Rijnberg N, van Vugt M, Stijns C, Grobusch MP. Zika virus and the risk of imported infection in returned travelers: Implications for clinical care. *Travel Med Infect Dis* 2016 Jan-Feb;14(1):13-5.
3. Ginier M, Neumayr A, Günther S, Schmidt-Chanasit J, Blum J. Zika without symptoms in returning travellers: What are the implications? *Travel Med Infect Dis* 2016 Jan-Feb;14(1):16-20.
4. Rodriguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016 Mar 3;15(1):13. doi: 10.1186/s12941-016-0128-2.
5. Waggoner JJ, Pinsky BA. Zika Virus: Diagnostics for an Emerging Pandemic Threat. *J Clin Microbiol* 2016 Apr;54(4):860-7. doi: 10.1128/JCM.00279-16.
6. Paixão ESBarreto F, da Glória Teixeira M, da Conceição N, Costa M, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *Am J Public Health* 2016 Apr;106(4):606-12.1.
7. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, Espinal M, Low N, Dye C. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med* 2016 Mar 9.
8. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med* 2016 Mar 9.
9. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016 Mar 10;374(10):951-8. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
10. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016 Mar 4.
11. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Jan 29;65(3):63-7.
12. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers - August 2015-February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Mar 4;65(8):211-4.
13. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, Petersen LR. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Feb 12;65(5):120-1.
14. Cetron M. Revision to CDC's Zika Travel Notices: Minimal Likelihood for Mosquito-Borne Zika Virus Transmission at Elevations Above 2,000 Meters. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 Mar 18;65(10):267-8.

AFFILIATIONS

1. Service de Médecine Interne, pathologies infectieuses et tropicales, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, 10 Avenue Hippocrate, 1200, Bruxelles
2. Service de Médecine Interne, Hôpital Jamot, Mballa II BP 786 Yaoundé

Correspondance

Pr. JEAN-CYR YOMBI

Université Catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint Luc
Service de Médecine interne
Pathologies infectieuses et tropicales
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
jean.yombi@uclouvain.be

L'ANALYSE QUANTIFIÉE DE LA MARCHÉ: PRINCIPES ET APPLICATIONS CLINIQUES

S. Lobet ^(1,2,3), C. Hermans ⁽²⁾, Ch. Detrembleur ⁽³⁾

Quantitative gait analysis: principles and clinical applications

Walking is a set of repetitive cyclical movements in the three planes of space. This complex process involves not only the lower-limb joints, but also the entire body. Walking may be impaired by a variety of musculoskeletal disorders of peripheral/central neurological, muscular, or osteoarticular origin, associated with compensatory mechanisms such as limping. Owing to medical and technical advances, gait laboratories have been implemented, pursuing the following objectives: 1) to accurately assess locomotor disorders so as to optimize therapeutic options, especially in children with cerebral palsy; 2) to quantify the effects of therapeutic procedures such as neurotomy or total ankle arthroplasty; 3) to better understand the impact of these diseases on walking mechanics and eventually on patients' functional limitations.

Gait analysis requires the joint acquisition of global and segmental kinematic variables, dynamic variables, as well as energetic and electromyographic variables. Segmental kinematic variables are used to describe the displacements of body segments in the three planes. The latter are recorded using infrared cameras, allowing for the patient gait to be reconstructed in three dimensions. While recorded using a force platform, dynamic variables determine the movement-producing muscular forces as well as the type of muscle contraction performed. Unconsciously, we walk using minimum energy consumption. Energetic variables, which record the amount of oxygen consumed per unit of distance traveled, are an excellent indicator of the "strenuousness" encountered by patients while moving. Electromyography is used to identify the muscles involved in movements.

KEY WORDS

Gait analysis, kinematics, kinetics, metabolic cost

La marche est une succession de mouvements cycliques répétitifs avec des déplacements s'effectuant dans les trois plans de l'espace. Il s'agit d'un phénomène complexe qui intéresse non seulement les articulations des membres inférieurs mais sollicite la totalité du corps. Celle-ci peut être perturbée par une grande variété d'affections musculo-squelettiques d'origine neurologique périphérique ou centrale, d'origine musculaire ou ostéo-articulaire avec mise en œuvre de mécanismes compensateurs tels que la boiterie. Grâce aux progrès techniques et médicaux, les laboratoires d'analyse de marche se sont développés. Leur objectif est 1) d'évaluer avec précision les troubles locomoteurs afin d'optimiser les options thérapeutiques; 2) d'objectiver de manière quantifiable les effets d'un acte thérapeutique; 3) viser à améliorer notre compréhension des répercussions de ces pathologies sur les limitations fonctionnelles du patient.

L'analyse de la marche nécessite l'acquisition conjointe des variables cinématiques globales et segmentaires, des variables dynamiques, des variables énergétiques et d'électromyographie. Les variables cinématiques segmentaires permettent de décrire le déplacement des segments corporels dans les trois plans de l'espace. Celles-ci sont enregistrées à l'aide de caméras infrarouges et permettent de reconstituer la démarche du patient dans les trois dimensions. Les variables dynamiques sont enregistrées à l'aide d'une plate-forme de force. Elles permettent de déterminer les forces musculaires engendrant le mouvement et le type de contraction musculaire réalisée. Inconsciemment, nous marchons avec une consommation énergétique minimale. Les variables énergétiques enregistrent la consommation en oxygène du patient par unité de distance parcourue et représentent ainsi un très bon indicateur de la "pénibilité" du patient à se déplacer. L'électromyographie permet quant à elle d'identifier les muscles responsables du mouvement.

Que savons-nous à ce propos ?

1. La marche nécessite l'action coordonnée de nombreux muscles et articulations afin de permettre au corps de se déplacer vers l'avant avec un rendement optimal, c'est-à-dire avec une consommation d'énergie minimale.
2. Diverses atteintes orthopédiques et neurologiques vont perturber de manière plus ou moins importante ce rendement en augmentant sensiblement le coût métabolique de la marche.
3. Ces atteintes sont évaluées la plupart du temps de manière radiologique ou clinique c'est-à-dire de manière statique sans que le patient ne prenne appui sur le membre lésé.

Que nous apporte cet article ?

1. L'originalité de l'analyse de la marche est d'analyser avec précision la composante fonctionnelle des articulations et donc dans des conditions dynamiques.
2. L'analyse de la marche permet également d'analyser de manière plus globale les répercussions des atteintes articulaires au niveau mécanique et énergétique.
3. Une marche économique n'est rendue possible que par une bonne mobilité des articulations des membres inférieurs et du bassin.

What is already known about the topic?

1. Walking requires combined action of several muscles and joints in order to allow the body to move forward with an optimum efficiency, i.e., minimum energy consumption.
2. Gait efficiency is impaired to a greater or lesser extent by a variety of orthopedic and neurological disorders, which substantially increase the metabolic cost of walking.
3. These disorders are mostly assessed by means of radiological or clinical examinations, i.e., in static position without leaning on the damaged limb.

What does this article bring up for us?

1. The originality of gait analysis lies in the accurate assessment of the joints' functional component under dynamic conditions.
2. Gait analysis also enables a more comprehensive assessment of articular disorders' impact on mechanical parameters and energy consumption.
3. A good mobility of the lower limbs and pelvic joints is critical to an efficient gait.

INTRODUCTION

La marche est le mode de locomotion le plus souvent utilisé par l'homme pour se déplacer. Elle est indispensable à la réalisation des activités de la vie journalière, à l'intégration sociale, et à l'exercice d'une profession. La marche est un phénomène complexe, nécessitant l'action coordonnée de 48 muscles pour contrôler la position du tronc et des membres inférieurs afin de permettre au corps de se déplacer vers l'avant avec un rendement optimal (1). La marche est organisée en cycles symétriques de mouvement des membres inférieurs. À l'intérieur de ces cycles, les mouvements relatifs des différentes composantes des pieds, jambes, cuisses et bassin sont également symétriques. La réduction de la mobilité d'une ou plusieurs articulations suite à une pathologie qu'elle soit d'ordre neurologique ou orthopédique entraîne souvent une diminution des capacités fonctionnelles et locomotrices, et par conséquent une restriction de la participation à la vie sociale. En raison de sa complexité et de la rapidité des mouvements, l'évaluation clinique de la marche basée sur le seul examen visuel est limitée. C'est pourquoi, avec le développement des nouvelles technologies, l'analyse quantifiée de la marche (AQM) a été introduite en milieu clinique tant pour comprendre l'impact de certaines pathologies sur la fonction locomotrice que pour évaluer l'effet de la rééducation et de la chirurgie sur la qualité de la marche. Dans l'AQM, la physique et les mathématiques sont utilisées afin de mieux comprendre la biomécanique de la marche humaine pathologique et identifier le ou les groupe(s) musculaire(s) ou articulaire(s) responsable(s) du déficit fonctionnel. Cette AQM est toujours associée à un examen clinique rigoureux.

Dans le laboratoire d'analyse de la locomotion pathologique des Cliniques universitaires Saint-Luc, nous tentons de comprendre comment des facteurs intrinsèques liés à la pathologie (arthrose, muscle spastique, altération de la coordination des membres dans le cadre de la maladie de Parkinson) modifient le mécanisme de la marche. Le traitement et idéalement la prévention des atteintes neurologiques et orthopédiques nécessitent la détection précoce des troubles de la marche chez des patients relativement asymptomatiques cliniquement mais aussi un suivi efficace lorsque ces atteintes sont déjà malheureusement présentes.

Contrairement à des examens cliniques et radiologiques effectués en position couchée, l'originalité de l'AQM est qu'elle évalue le patient durant l'acte de la marche et donc dans des conditions dynamiques et de mise en charge des articulations touchées par la pathologie soumises à la gravité.

Nous allons décrire brièvement la méthodologie utilisée pour une AQM et la finalité poursuivie par ce type d'évaluation. Ensuite nous illustrerons ce dernier point à l'aide de quelques cas cliniques.

MÉTHODE

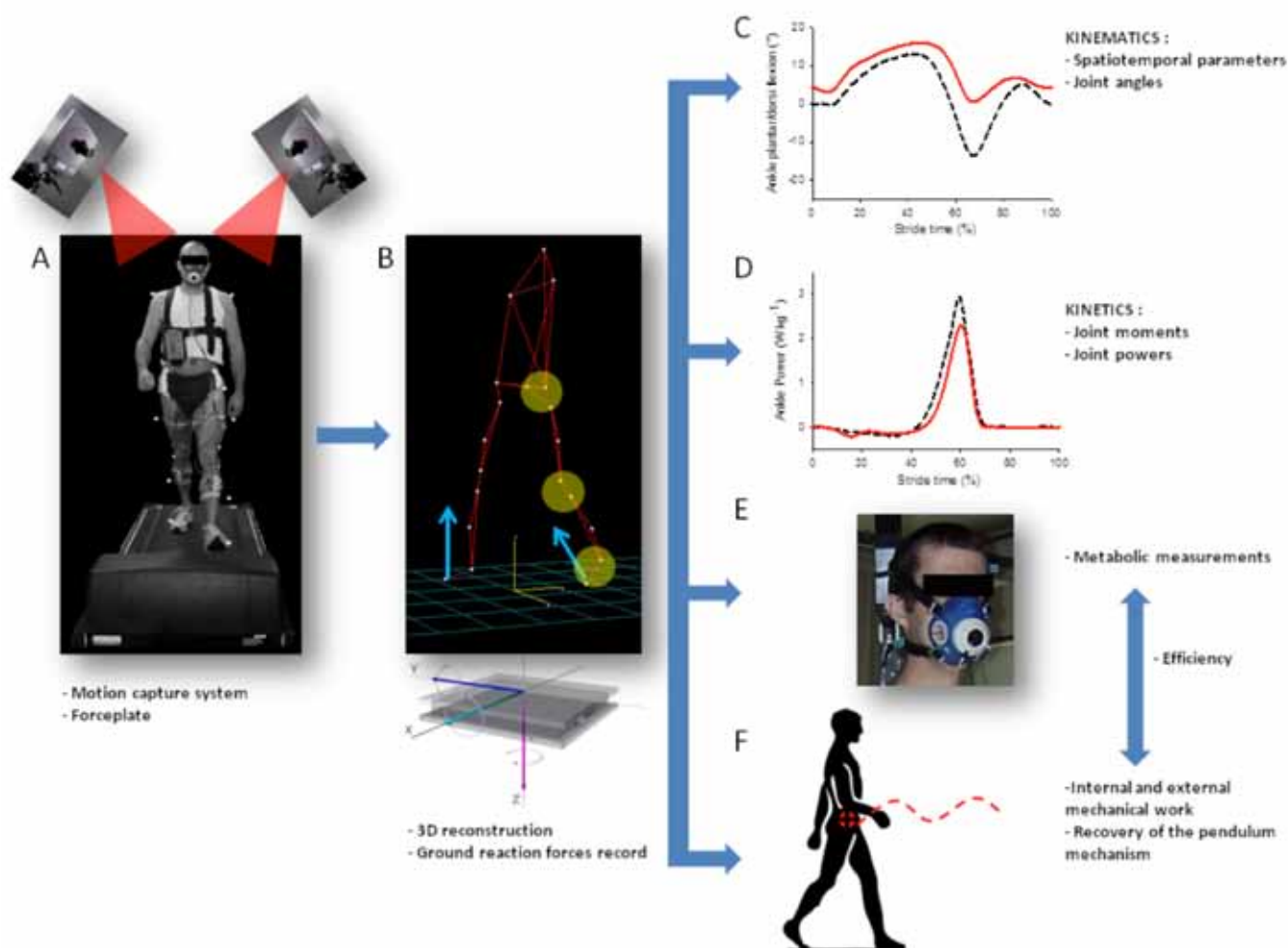
Pour ce faire, le patient marche sur un tapis roulant équipé

de capteurs de force qui enregistrent les forces de réaction au sol. Le patient est filmé par des caméras infrarouges qui enregistrent les trajectoires de marqueurs réfléchissants positionnés sur la peau des différents segments corporels (Figure 1A). Ce système d'analyse du mouvement mesure ainsi la cinématique tridimensionnelle (3D) de la locomotion qui peut être définie comme la description des mouvements de ces marqueurs sans tenir compte des forces mises en jeu pour générer ce mouvement. Le déplacement des marqueurs est enregistré toutes les 5 ms et sera reconstruit en 3D permettant, à l'aide d'un logiciel d'animation, pour reproduire le déplacement des différents segments corporels dans le temps et l'espace. Il sera ainsi possible de calculer les angles de chaque articulation dans un plan anatomique bien défini. L'amplitude de mouvement de l'articulation de la cheville est ainsi par exemple définie par l'angle situé entre les marqueurs du segment jambier et ceux situés parallèlement à la voûte plantaire.

Par convention, le cycle de marche normal débute lorsque le talon d'un pied se pose et se termine lorsque ce même talon se pose à nouveau de manière consécutive sur le sol. Le cycle comprend deux phases essentielles qui sont la phase d'appui (environ 60% du cycle) et la phase oscillante (environ 40% du cycle). Les déplacements articulaires (ici celui de la cheville dans le plan sagittal) sont représentés sur une courbe (Figure 1C) avec en abscisse le pourcentage du cycle de marche et en ordonnée, le déplacement angulaire exprimé en degré. Zéro degré correspond à la situation anatomique de l'articulation au début du cycle lors du contact initial. Nous observons sur la Figure 1C, l'impact d'une arthrose sévère de cheville (courbe rouge) par rapport à une courbe cinématique normale obtenue chez plusieurs sujets sains de la même tranche d'âge. Dans cet exemple, nous pouvons observer une importante diminution de l'amplitude de mouvement de la cheville aux alentours de 60% du cycle de marche, c'est à dire lors de la phase de propulsion.

La dynamique quant à elle est la branche de la physique qui étudie le mouvement des masses en relation avec les forces qui agissent sur elles. Prendre des mesures directes des forces développées par les muscles est impossible en pratique car cela nécessiterait des procédures invasives. À partir des forces de réaction au sol enregistrées par des plate-formes de force situées sous le tapis roulant (Figure 1B), nous pouvons par contre estimer les valeurs telles que les moments et les puissances produites ou absorbées par les principaux muscles de l'articulation (Figure 1D). Les moments musculaires nets permettent d'estimer la résultante des forces développées par les groupes musculaires pontant une articulation. Cette variable représente le moment résultant de l'action des muscles agonistes, des muscles antagonistes et des forces passives générées par les structures abarticulaires et les forces de frottement. Suivant le modèle dynamique inverse, le moment musculaire net est calculé à partir du signal des forces de réaction au sol, des variables cinématiques et des paramètres anthropométriques du sujet. Connaissant le moment musculaire net et la

Figure 1. Les 8 caméras infrarouges (A) sont positionnées de manière à ce qu'au moins deux caméras visualisent chaque marqueur réfléchissant et ce, à chaque moment. A partir des mouvements des marqueurs enregistrés par deux caméras, les trajectoires 3D de chaque segment peuvent être calculées (B). Les images sont ensuite traitées afin d'obtenir les graphes cinématiques de chaque articulation (C). Une plate-forme de force située en-dessous du tapis roulant (B) enregistre les forces de réaction au sol de chaque pas. Les variables dynamiques (moments et puissance articulaires (D) sont calculées à partir des mesures des plate-formes de force, des mesures cinématiques et des paramètres anthropométriques. La dépense énergétique est calculée indirectement à partir de la mesure de consommation d'oxygène par un ergospiromètre (E). Le travail mécanique est calculé comme la somme du travail réalisé pour élever et accélérer le centre de masse (travail mécanique externe) et mouvoir les segments corporels par rapport à ce centre de masse (travail mécanique interne) (F).



vitesse angulaire des segments, il est également possible de calculer la puissance musculaire nette au niveau de chaque articulation. La Figure 1D montre de nouveau une diminution de la puissance développée par les muscles fléchisseurs plantaires de la cheville lors de la phase de propulsion. Cette diminution de puissance est imputée à une diminution de la vitesse angulaire du mouvement causé par la perte de mobilité représentée dans la Figure 1C.

La cinématique et la dynamique permettent donc d'évaluer l'impact d'une pathologie à un niveau articulaire bien précis (cheville, genou, hanche, bassin, tronc) sans refléter l'impact de cette pathologie au niveau du corps pris dans sa totalité. Ainsi, le but de restaurer une marche

proche de la normale n'est pas uniquement de diminuer les contraintes sur les muscles et les articulations mais plus important encore, de diminuer la quantité d'énergie nécessaire à se mouvoir d'un endroit à un autre (2). En effet, les humains et les animaux utilisent des stratégies bien particulières afin de minimiser cette consommation d'énergie. Chez des patients présentant une pathologie orthopédique ou neurologique sévère, la consommation d'énergie lors de la marche peut ainsi être multipliée d'un facteur deux à trois (3, 4).

Le laboratoire de la marche des Cliniques universitaires Saint-Luc vise ainsi spécifiquement à évaluer l'effet d'atteintes articulaires et musculaires sur la fonction globale de la marche en calculant des variables telles

que le travail mécanique (l'énergie nette produite par les muscles) ainsi que la consommation énergétique métabolique (l'énergie chimique nette consommée par les muscles). Le travail mécanique est calculé à partir du travail nécessaire pour élever et accélérer le centre de masse (CM) du corps situé à hauteur du bassin (travail mécanique externe) et pour bouger les membres par rapport à ce centre de masse (CM) (travail mécanique interne) (Figure 1F) (5). La dépense énergétique quant à elle est mesurée indirectement par un ergospiromètre (Figure 1E). Le coût métabolique net c'est-à-dire l'énergie consommée par les muscles par unité de distance peut ainsi être déterminé en divisant la consommation nette d'oxygène par la vitesse de marche.

Enfin, l'électromyographie (EMG) étudie quant à elle le pattern d'activation des muscles au cours d'un cycle de marche. L'activité électrique est mesurée à l'aide d'électrodes de surface pour les muscles superficiels, et à l'aide d'électrodes implantées pour les muscles profonds (par exemple pour le muscle tibial postérieur ou le muscle psoas). Les données des électrodes récoltées durant la marche sont transmises par wifi à l'unité centrale pour ensuite être digitalisées et filtrées afin d'obtenir l'enveloppe linéaire du signal EMG. Le seuil d'activation du muscle est défini sur l'enveloppe linéaire du signal EMG et permet de délimiter le début et la fin de l'activité électromyographique (6).

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Importance d'une bonne mobilité articulaire afin de préserver une marche économique

Après avoir lu la première moitié de cet article passionnant, vous décidez de faire une petite pause et décidez d'aller vous chercher une tasse de café. Tout en revenant vers votre bureau, vous vous brûlez les doigts car votre tasse trop remplie déborde à chaque pas! Pourquoi? Dans la marche, le poids du corps est successivement transféré d'un pied sur l'autre sans perdre le contact avec le sol, élevant puis abaissant votre CM. Cette alternance de mouvements verticaux du CM permet ainsi aux individus d'économiser de l'énergie car ils transforment passivement de l'énergie potentielle (la jambe décolle du sol et monte) en énergie cinétique (la jambe atterrit sur le sol). Le CM décrit ainsi une trajectoire sinusoïdale harmonieuse de l'ordre de 3 à 4 cm de hauteur (Figure 1F). Cette stratégie complexe du lissage du CM n'est possible que par des mouvements combinés des segments du membre inférieur et du bassin (7)(8).

Inconsciemment vous décidez de fléchir les genoux afin d'amortir les chocs (vous lissez encore plus la trajectoire de la courbe du CM) et vous arrivez à sauver le contenu de votre tasse. Pourquoi dès lors ne pas tout le temps adopter cette stratégie en marchant ? Tout simplement car cette stratégie de marcher les genoux fléchis vous coûte énormément d'énergie car elle nécessite que vous contractiez en permanence les muscles de vos cuisses afin de ne pas vous écrouler par terre (9). À l'inverse, imaginez

que vous n'ayez ni chevilles, ni genoux, ni hanches et que vous marchiez sur deux tiges rigides à la manière des branches d'un compas. Dans ce cas, votre consommation d'énergie augmenterait dramatiquement par le fait que vous augmenteriez le déplacement de votre CM dans les trois plans de l'espace. Vous utiliseriez ainsi une grande partie de votre énergie pour mouvoir votre CM à partir de changements abrupts de direction.

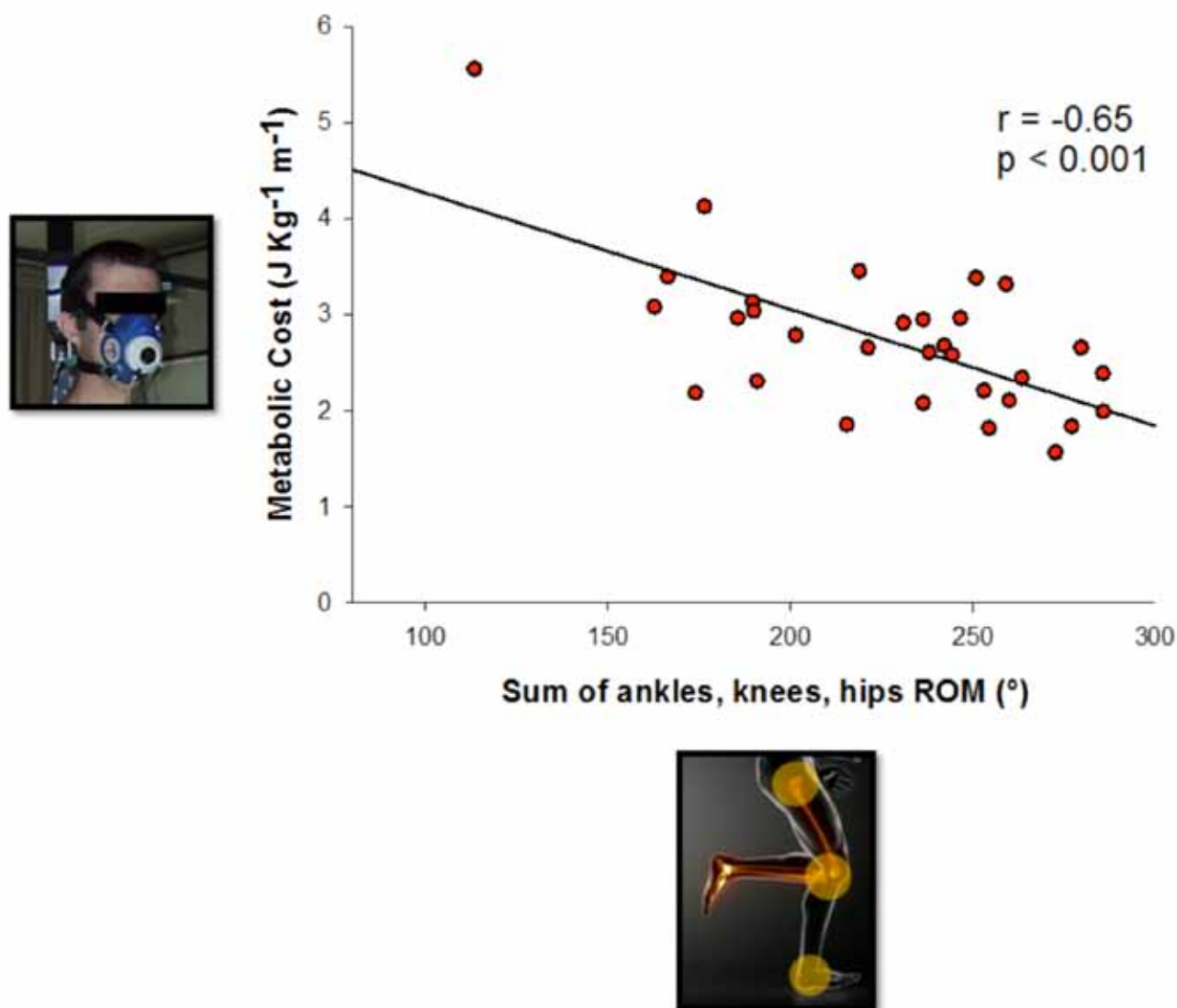
Vous l'aurez compris, le mode le plus économique pour marcher est donc une stratégie intermédiaire entre la marche lissée et la marche à rebond. C'est cette stratégie inconsciente que vous adoptez spontanément...pour autant que vos articulations le permettent!

Ainsi, chez les patients atteints d'hémophilie et présentant des atteintes articulaires sévères au niveau des membres inférieurs, il a été démontré une corrélation inverse entre le coût métabolique de la marche et la somme des amplitudes des articulations des membres inférieurs mesurées en AQM (Figure 2) (10). Un autre exemple est révélé chez des patients hémophiles souffrant d'arthrose isolée de cheville. Nous pouvons en effet observer une augmentation du coût métabolique proportionnelle à la perte de puissance développée par l'articulation de la cheville lors de la phase de propulsion (11). La perturbation du processus de la marche normale chez un patient atteint d'un trouble orthopédique apparaît donc générer des changements métaboliques et mécaniques qui suivent un continuum lié à la perte progressive de la mobilité dans les articulations des membres inférieurs (Figure 2).

Grâce à l'AQM, on sait aujourd'hui un peu mieux comment évolue l'acquisition de la marche chez l'enfant, quelle est l'influence de sa maturation neurologique et celle de sa progression vers la démarche de l'adulte. Les pathologies liées à un accident vasculaire ou traumatique, du système nerveux central ou périphérique, les pathologies dégénératives ou héréditaires (sclérose en plaque, myopathies, maladie de Parkinson,...) mais aussi chez l'enfant les pathologies neuro-musculaires (infirmité motrice cérébrale, myopathies, myéloméningocèles,...) font l'objet de nombreuses investigations en AQM...

L'AQM est aussi un outil d'aide à la décision médicale. En matière de traitement chirurgical, la simulation des gestes chirurgicaux par des blocs nerveux, des injections de toxine ou des orthèses peut aider à préciser l'indication d'un geste chirurgical définitif...

Figure 2. Coût métabolique net chez 31 patients hémophiles atteints d'arthrose touchant plusieurs articulations en fonction de la somme totale des amplitudes articulaires (mesurées en AQM) des articulations des membres inférieurs. r = coefficient de corrélation de Pearson.



CONCLUSIONS

Les atteintes orthopédiques et neurologiques se traduisent par des atteintes structurelles et fonctionnelles lesquelles sont évaluée la plupart du temps de manière radiologique ou clinique. L'originalité de l'AQM est qu'elle évalue le patient durant l'acte de la marche et donc dans des conditions dynamiques et de mise en charge en tenant compte des forces gravitaires.

L'AQM en 3D, toujours associée à l'examen clinique, a permis d'accomplir des progrès incontestables dans la compréhension de la marche normale et de ses troubles.

Nos résultats démontrent que l'AQM est un outil novateur dont le but est d'analyser avec précision la composante fonctionnelle des articulations durant la marche mais aussi de d'analyser de manière plus globale les répercussions de ces atteintes au niveau mécanique et énergétique.

RÉFÉRENCES

1. Perry J. Normal Gait. *Clin Orthop* 2011; 1–17.
2. Waters RL, Mulroy S. The energy expenditure of normal and pathological gait. *Gait Posture* 1999; 9:207–31.
3. Inman VT. Conservation of energy in ambulation. *Arch Phys Med Rehabil* 1967;48(9):484–8.
4. Lobet S, Detrembleur C, Hermans C. Impact of multiple joint impairments on the energetics and mechanics of walking in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(2):e.
5. Willems P a, Cavagna G a, Heglund NC. External, internal and total work in human locomotion. *J Exp Biol* 1995;198(Pt 2):379–93.
6. Van Boxtel GJ, Geraats LH, Van den Berg-Lenssen MM, Brunia CH. Detection of EMG onset in ERP research. *Psychophysiology* 1993;30(4):405–12.
7. Saunders JB, Inman VT, Eberhart HD. The major determinants in normal and pathological gait. *J Bone Joint Surg Am* 1953;35-A(3):543–58.
8. Della Croce U, Riley PO, Lelas JL, Kerrigan DC. A refined view of the determinants of gait. *Gait Posture* 2001;14(2):79–84.
9. Massaad F, Lejeune TM, Detrembleur C. The up and down bobbing of human walking: a compromise between muscle work and efficiency. *J Physiol* 2007;582(Pt 2):789–99.
10. Lobet S, Detrembleur C, Massaad F, Hermans C. Three-dimensional gait analysis can shed new light on walking in patients with haemophilia. *The Scientific World Journal* 2013; doi: 10.1155/2013/284358.
11. Lobet S, Hermans C, Bastien GJ, Massaad F, Detrembleur C. Impact of ankle osteoarthritis on the energetics and mechanics of gait: The case of hemophilic arthropathy. *Clin Biomech* 2012;27(6):625–31.

AFFILIATIONS

- ¹ Service de médecine physique et de réadaptation, Cliniques universitaires Saint-Luc
- ² Unité de thrombose et hémostasie, service d'hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc
- ³ Unité Computer Assisted and Robotic Surgery (CARS), Université catholique de Louvain

Correspondance

Dr. SÉBASTIEN LOBET

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de médecine physique et de réadaptation
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
sebastien.lobet@uclouvain.be

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR LES BÉNÉFICES DE L'ÉCOLE DU DOS À COURT, MOYEN ET LONG TERME SUR UN ÉCHANTILLON DE 394 PATIENTS

V. De Bolle, L. Barras, P. Jassogne ⁽¹⁾

Short-, medium-, and long-term benefits of a back school program: retrospective study on 394 patients with chronic low back pain

Chronic low back pain is a common reason for medical consultation, with significant impact on functional and professional status of affected patients.

Many treatments are available. One of these, a back school program, is a multidisciplinary approach involving therapeutic education and physical exercise. The variety of potential options to treat chronic low back pain and the difficulty of long-term follow-up were the main reasons leading us to carry out this study.

Our back school protocol consists of therapeutic education, along with cognitive-behavioral approach and gradual muscle-strengthening exercises.

In this article, we have presented our experience with back school and our study results regarding 394 chronic low back pain patients assessed on the short- (end-of-program evaluation), medium- (6-month evaluation), and long-term (12-month evaluation). The study's main outcome parameters included the benefits of back school on pain, as well as its impact on quality of life, functional status, and professional status.

Our back school protocol yielded significant benefits that were maintained over the medium- and long-term. Furthermore, we observed a high rate of patients returning to work.

KEY WORDS

Back school, low back pain, therapeutic efficacy

L'école du dos est un moyen thérapeutique pour traiter la lombalgie. Il s'agit d'un programme multidisciplinaire associant une éducation théorique et des exercices physiques. Le contenu, le nombre de séances et leur rythme varie fortement.

L'école du dos proposée dans notre institution à la particularité d'offrir non seulement une éducation thérapeutique, mais également une approche cognitivo-comportementale et des exercices de renforcement musculaire progressif.

Nous exposons dans cet article notre expérience de l'école du dos et nos résultats obtenus dans une population de 394 lombalgiques à court (évaluation en fin de programme), moyen (évaluation à 6 mois) et long terme (évaluation à 12 mois). Nous évaluons principalement les bénéfices de l'école du dos sur la douleur, l'impact sur la qualité de vie, l'incapacité fonctionnelle et le statut professionnel.

Nous démontrons que notre programme d'école du dos apporte un réel bénéfice aux patients traités et que ce bénéfice se maintient à moyen et long terme. De plus, nous observons un haut taux de reprise professionnelle.

Que savons-nous à ce propos ?

L'école du dos est un concept de rééducation multidisciplinaire qui comprend de l'éducation thérapeutique et des exercices physiques et qui s'indique pour les patients lombalgiques.

Il existe beaucoup de disparité au niveau du contenu et de la durée de ce type de prise en charge.

Que nous apporte cet article ?

Nous avons placé le concept de l'école du dos dans sa particularité belge. Nous livrons notre expérience et le résultat de cette prise en charge thérapeutique en fin de programme, à 6 mois et à 12 mois.

What is already known about the topic?

Back school is a multidisciplinary rehabilitation concept consisting of therapeutic education and physical exercise. It is indicated in low back pain patients.

This therapeutic approach displays many disparities as to its content and duration.

What does this article bring up for us?

We analyzed the back school concept in the Belgian context, and reported our experience and the end-of-program, 6-month, and 12-month therapeutic results.

INTRODUCTION

La lombalgie est un motif fréquent de consultation qui a un impact important sur le statut fonctionnel et professionnel des personnes souffrant de leur dos. De nombreux traitements peuvent être proposés dont la participation à un programme d'école du dos. Celui-ci permet une prise en charge globale des facteurs physiques, psychologiques et sociaux des patients lombalgiques.

Le concept de l'école du dos est né en 1969 en Suède par Zachrisson – Forsell (1). L'objectif de ce concept est de diminuer la douleur et prévenir les récives des lombalgies chroniques. Il s'agit d'un programme qui consiste en une série de séances de groupe associant une éducation théorique et des exercices physiques.

En Belgique, les programmes d'école du dos se sont développés dans les années 1980. L'école du dos de la Clinique Saint-Pierre à Ottignies a été créée en 1988. Depuis l'arrêté royal du 22/06/2004, la nomenclature en Médecine Physique et Réadaptation comporte au sein dans ses traitements de rééducation, une rééducation pluridisciplinaire ambulatoire pour les affections de la colonne vertébrale. Elle est destinée à une population de patients qui souffrent de cervicalgies et dorsolombalgies mécaniques aspécifiques apparues depuis plus de 6 semaines ou dans les 3 mois suivant une chirurgie vertébrale correctrice.

Elle doit être constituée au minimum des disciplines d'ergothérapie, de kinésithérapie et de psychologie.

Elle est soumise à une évaluation fonctionnelle et psychosociale en début et en fin de traitement.

Outre l'éducation thérapeutique, cette prise en charge doit contenir une formation pratique à l'épargne rachidienne, une rééducation individualisée visant la correction du maintien et un renforcement analytique de la musculature du rachis et des exercices d'étirement. Des exercices d'endurance musculaire et une partie ergonomique font partie de ce programme. Le programme belge est basé sur 36 séances pluridisciplinaires de 2 heures à la fréquence de 2 séances par semaines étalées sur 6 mois au maximum. Ce programme s'adresse à des groupes de 8 patients au maximum.

En Belgique et ailleurs, Le contenu et la durée des différents programmes d'école du dos sont très variables.

Pour notre part, nous proposons à nos patients un programme qui se rapproche plus d'une prise en charge pluridisciplinaire de réadaptation à l'effort que d'une école du dos classique.

Nous exposons dans cet article notre expérience de l'école du dos et nos résultats obtenus dans une population de lombalgiques à court (évaluation en fin de programme), moyen (évaluation à 6 mois) et long terme (évaluation à 12 mois). Notre population concerne 394 patients inclus dans le programme de l'école du dos durant les années 2010, 2011 et 2012. Nous évaluons principalement les bénéfices de l'école du dos sur la douleur, l'impact sur la qualité de vie, l'incapacité fonctionnelle et le statut professionnel.

PATIENTS ET MÉTHODE

Protocole

Le protocole de l'école du dos proposé aux patients à la Clinique Saint-Pierre d'Ottignies est basé sur deux axes : l'éducation thérapeutique et la réactivité physique, avec comme but l'autonomisation du patient dans la gestion de la lombalgie.

Il se présente en deux phases : une première phase comprenant 10 séances de deux heures tous les jours pendant deux semaines, et une seconde phase comprenant 24 séances bihebdomadaires de deux heures.

Durant la première phase, les patients vont bénéficier d'un enseignement principalement théorique, donné par un médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation, un kinésithérapeute, un ergothérapeute et un psychologue.

Durant la seconde phase, les patients vont bénéficier chaque semaine d'une séance de deux heures dont une heure de renforcement musculaire et d'endurance et une heure de psychologie, d'ergothérapie ou de gymnastique.

La prise en charge théorique abordera différents points : l'anatomie du rachis, ses pathologies et traitements, les facteurs biomécaniques, l'explication des règles d'ergonomie, la notion d'épargne rachidienne, les exercices physiques, la gestion de la douleur et du stress, des conseils diététiques, ...

La prise en charge pratique associera une rééducation via des exercices progressifs sur machines (dynamomètre de type David Back Concept (DBC)), cycloergomètres et tapis roulant) ou de la gymnastique et des exercices d'étirement, l'apprentissage de techniques de relaxation, la prise de conscience du schéma corporel, des exercices de manutention, des exercices d'épargne rachidienne, ...

Évaluation

Les patients ont bénéficié d'une évaluation pluridisciplinaire (médecin, kinésithérapeute, ergothérapeute et psychologue), obligatoire en début et fin de programme. Une telle évaluation leur a également été proposée à 6 et 12 mois.

Pour les évaluations nous avons eu recours à différentes échelles psychométriques, validées en français et dans leur utilisation pour l'évaluation des lombalgies et/ou de l'école du dos (2).

Ont été retenues pour cette étude :

- une évaluation de la douleur par la VAS lombaire et la VAS radiculaire (2) ;
- une mesure de l'incapacité fonctionnelle par l'échelle EIFEL (version française validée du Roland Morris disability questionnaire) (2, 3) ;
- une mesure du retentissement de la douleur sur la vie quotidienne par le questionnaire de Dallas (2, 4) ;
- une évaluation de l'anxiété et de la dépression par l'échelle HAD (hospital anxiety and depression scale) (2, 5) ;

- une évaluation de la kinésiophobie par le questionnaire de Tampa (6) ;
- une évaluation de l'endurance musculaire via dynamomètre (David Back Concept) ;
- une évaluation de la connaissance en matière d'épargne rachidienne par le test de Vanderthommen (2, 7).

D'autres données ont été retenues :

- l'âge et le sexe ;
- le statut professionnel (inactif, indépendants, salariés ; maintien des activités, reprise, pas de reprise)

La douleur, le retentissement sur la vie quotidienne, l'incapacité fonctionnelle et le statut professionnel constituent les principaux paramètres à prendre en compte dans l'évaluation de l'école du dos. (8-12)

Méthode statistique

Les moyennes de deux échantillons appariés de variables quantitatives ont été comparées au moyen du Wilcoxon signed rank-test.

Les moyennes de deux échantillons indépendants de variables quantitatives ont été comparées au moyen du Mann-Whitney U test.

Le programme IBM® SPSS® Statistics v23.0 a été utilisé pour l'ensemble du traitement statistique des données.

RÉSULTATS

Population

Les patients inclus sont ceux ayant commencé l'école du dos entre début 2010 et fin 2012. Ils présentent des lombalgies depuis au moins 6 semaines ou ont bénéficié d'une chirurgie rachidienne dans les 3 mois précédents l'inclusion. En pratique, la plupart des patients non opérés présentent une lombalgie depuis bien plus de 6 semaines et ont déjà bénéficié d'autres traitements bien conduits (médication, kinésithérapie, ...), sans résultat satisfaisant.

Cet échantillon comporte 394 patients, dont 76.4% (301) ont terminé le programme.

Parmi les patients ayant suivi le programme complet,

- 50.8% (153) ont été évalués à 6 mois et 38.5% (116) à 12 mois ;
- la proportion est de 45.5% d'hommes (137) pour 54.5% de femmes (164) ;
- l'âge moyen des patients est de 49.9 ans (homme : 51,03 ans / femme : 48,95 ans, différence non significative) ;
- 37.9% (114) des patients ont bénéficié d'une chirurgie du rachis ;
- sur le plan professionnel, 23.3% (70) des patients sont inactifs, 9.6% (29) sont indépendants et 66.1% (199) sont salariés. Pour 1% (3) des patients, nous ne disposons pas de données ;

- parmi les patients professionnellement actifs, 44.6% (103) ont maintenu leur activité, 38.1% (88) ont repris une activité pendant ou en fin de programme et 13.4% (31) n'ont pas repris d'activité professionnelle. Pour 3.9% (9) des patients, nous ne disposons pas de données.

Validation

Cet échantillon comporte 394 patients, dont 76.4% (301) ont terminé le programme. 24.6% des patients (93) ont donc interrompu prématurément la prise en charge.

Les causes d'abandon ont été classées en 4 catégories : recrudescence de la douleur rachidienne (12.9 %), apparition d'un événement intercurrent (22,6%), motif professionnel (30,1%) et motif personnel (33,3%).

Parmi les patients ayant suivi le programme complet, 50.8% (153) ont été évalués à 6 mois et 38.5% (116) à 12 mois.

En moyenne, les patients se soumettant à l'évaluation à six mois ne sont ni plus âgés ni plus jeunes que ceux ne s'y soumettant pas ($U = 10718$; $p = 0,423$). Il en va de même pour les patients se soumettant à l'évaluation à douze mois ($U = 9921$; $p = 0,271$).

Efficacité de l'école du dos

En moyenne, les patients ayant complété le programme présentent une amélioration significative des scores obtenus à la VAS lombaire, la VAS radiculaire, les échelles d'Eifel, de Dallas, de l'HAD, et de Tampa, pour le DBC et pour l'évaluation de Vanderthommen entre le début et la fin de l'école du dos. Ces données ainsi que leur pertinence statistique sont reprises dans le tableau 1 et illustrées à la figure 1.

De plus, les patients ayant complété le programme ne présentent pas de variations moyennes significatives des scores VAS lombaire, VAS radiculaire et DBC entre la fin de l'école du dos et les évaluations à six et douze mois. Pour les scores Eifel, Dallas, HAD, Tampa, DBC et Vanderthommen, ils présentent même en moyenne une légère amélioration. L'ordre de grandeur de ces améliorations est cependant inférieur à celui de celles constatées entre le début et la fin de l'école du dos. Ces données ainsi que leur pertinence statistique sont décrites dans le tableau 1 et illustrées à la figure 2.

Les patients s'étant soumis aux évaluations à six mois ne présentent, en moyenne, pas d'évolution différentes aux scores obtenus pour la VAS lombaire, la VAS radiculaire, l'Eifel, le Dallas, le Tampa, l'HAD, le DBC et l'évaluation des connaissances d'épargne rachidienne entre le début et la fin de l'école du dos par rapport à ceux ne s'y étant pas soumis. La situation est comparable dans le cas des patients s'étant soumis aux évaluations à douze mois. Cependant, dans ce dernier cas, nous avons constaté que les patients s'étant soumis à cette évaluation présentaient des améliorations légèrement meilleures mais faiblement significatives aux scores HAD et DBC. Ces données ainsi que leur pertinence statistique sont décrites dans le tableau 2.

Figure 1. Évolution statistique des scores aux différentes évaluations réalisées avant et après la participation à l'école du dos.

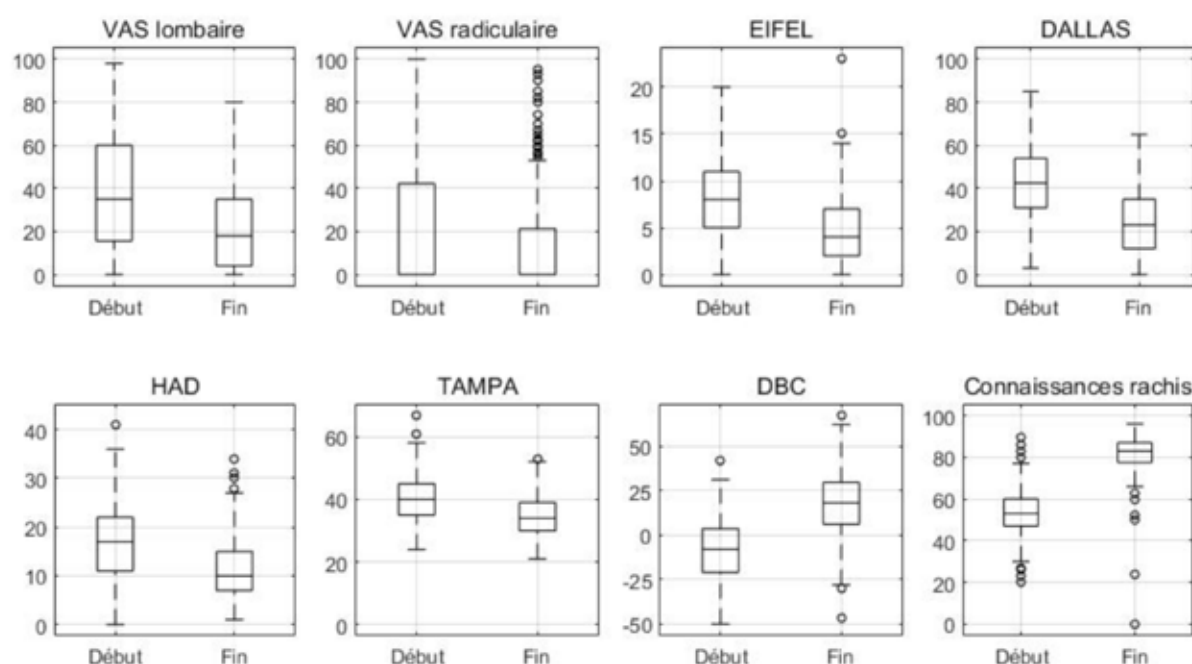


Tableau 1. Évolution moyenne des scores aux différentes évaluations réalisées : avant et après la participation à l'école du dos, immédiatement après et six mois après et immédiatement après et douze mois après. La pertinence statistique de l'évolution est présentée au moyen de la valeur p (test des rangs signés de Wilcoxon). *** : $p < 0,001$; ** : $p < 0,01$; * : $p < 0,05$; NS : $p > 0,05$.

Évaluation	Début – Fin	Fin – 6 mois	Fin – 12 mois
VAS lombaire	-14,7*** ($p < 0.000001$)	+3,0 ^{NS} ($p = 0,306$)	+0,9 ^{NS} ($p = 0,611$)
VAS radiculaire	-7,2*** ($p < 0.00001$)	-0,4 ^{NS} ($p = 0,934$)	-1,5 ^{NS} ($p = 0,323$)
EIFEL	-3,4*** ($p < 0.000001$)	-0,4* ($p = 0,023$)	-0,8*** ($p < 0.0003$)
DALLAS	-17,3*** ($p < 0.000001$)	-2,0** ($p = 0,002$)	-4,0*** ($p < 0.0001$)
HAD	-5,4*** ($p < 0.000001$)	-0,4 ^{NS} ($p = 0,599$) ^{NS}	-0,9* ($p = 0,042$)
TAMPA	-5,48*** ($p < 0.000001$)	-1,0* ($p = 0,025$)	-2,6** ($p = 0,001$)
DBC	+25,2*** ($p < 0.000001$)	-1,7 ^{NS} ($p = 0,051$)	-0,8 ^{NS} ($p = 0,708$)
Connaissances rachis	+27,3*** ($p < 0.000001$)	+3,9* ($p = 0,017$)	+1,7*** ($p < 0.0001$)

Figure 2. Évolution statistique des scores aux différentes évaluations réalisées immédiatement après, six mois après et douze mois après la participation à l'école du dos

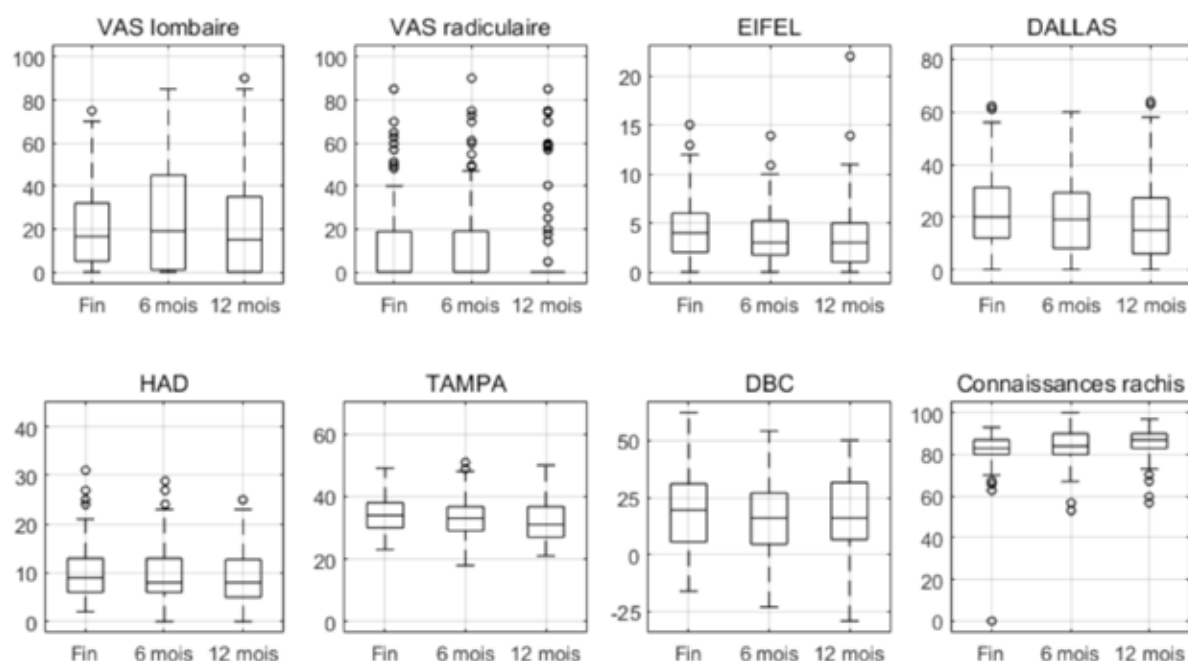


Tableau 2. Différences moyennes entre les améliorations mesurées entre la fin et le début de l'école du dos pour les patients s'étant soumis aux évaluations à six et douze mois par rapport à ceux ne s'y étant pas soumis. La pertinence statistique de l'évolution est présentée au moyen de la valeur p (test U de Mann-Whitney). *** : $p < 0,001$; ** : $p < 0,01$; * : $p < 0,05$; NS : $p > 0,05$.

Évaluation	Évaluation 6 mois	Évaluation 12 mois
VAS lombaire	2,13 ^{NS} ($p=0,651$)	-0,23 ^{NS} ($p=0,819$)
VAS radiculaire	3,0 ^{NS} ($p=0,059$)	-2,77 ^{NS} ($p=0,837$)
EIFEL	0,18 ^{NS} ($p=0,820$)	-0,21 ^{NS} ($p=0,483$)
DALLAS	0,1 ^{NS} ($p=0,555$)	-1,21 ^{NS} ($p=0,415$)
HAD	-2,09 ^{NS} ($p=0,261$)	-2,17* ($p=0,037$)
TAMPA	-0,93 ^{NS} ($p=0,290$)	-0,38 ^{NS} ($p=0,611$)
DBC	2,51 ^{NS} ($p=0,094$)	2,59* ($p=0,039$)
Connaissances rachis	3,5 ^{NS} ($p=0,055$)	2,42 ^{NS} ($p=0,051$)

L'analyse des patients sur base de leur reprise professionnelle a été effectuée en excluant ceux étant restés actifs ou inactifs lors de leur participation à l'école du dos. Ne sont considérés que ceux qui ont présenté une interruption de leur activité de travail et qui ont repris ou non leur activité dans le déroulé du programme.

Les patients reprenant le travail présentent en moyenne de meilleures améliorations aux scores EIFEL et Dallas que ceux qui restent en arrêt de travail après leur participation à l'école du dos. Les améliorations des évaluations aux scores VAS lombaire, VAS radiculaire, Tampa, HAD et DBC ne semblent pas différentes selon la reprise ou non du travail. Ces données ainsi que leur pertinence statistique sont décrites dans le tableau 3.

En moyenne, les patients reprenant le travail ont moins de jour d'interruption de travail dans l'année précédant leur participation à l'école du dos que ceux qui restent en arrêt. Ils ne sont également ni plus vieux ni plus jeunes et ni leur activité physique à la fin de l'école du dos ni la lourdeur de leur travail n'ont influencé significativement la reprise professionnelle. Ces dernières données ainsi que leur pertinence statistique sont décrites dans le tableau 4.

DISCUSSION

Aujourd'hui, il existe un consensus international sur l'efficacité, avec un haut niveau de preuve, d'une approche multidisciplinaire comprenant une approche cognitivo-comportementale et des exercices physiques progressifs pour la lombalgie chronique (13-15). Les hautes autorités de la santé publique, à savoir l'ANAES en France et le KCE en Belgique, ont établi des rapports sur la prise en charge de la lombalgie (16,17). Ces rapports confirment le bien fondé et l'efficacité de ce type de prise en charge.

L'école du dos, malgré la diversité de son contenu, a montré également son efficacité dans la prise en charge de la lombalgie, mais son niveau de preuve est plus modéré (9).

En ce qui concerne les évaluations à moyen et court terme, le nombre de patients suivis est conséquent en rapport aux chiffres évoqués dans d'autres études (10, 11, 18-20).

24,6% des patients n'ont pas terminé le programme. Sur ces 93 patients, 12,9% se sont plaints d'une recrudescence des douleurs rachidiennes. Ce sont les exercices sur machines qui sont le plus souvent invoqués comme facteur aggravant. La majorité des abandons sont dus à

Tableau 3. Différences moyennes entre les améliorations mesurées entre la fin et le début de l'école du dos pour les patients ayant repris leur activité professionnelle par rapport à ceux ne l'ayant pas reprise. La pertinence statistique de l'évolution est présentée au moyen de la valeur p (test U de Mann-Whitney). * : $p < 0,001$; ** : $p < 0,01$; * : $p < 0,05$; NS : $p > 0,05$.**

Évaluation	Reprise professionnelle
VAS lombaire	-9,06 ^{NS} ($p=0,295$)
VAS radiculaire	-5,09 ^{NS} ($p=0,613$)
EIFEL	-2,89*** ($p=0,0002$)
DALLAS	-10,16*** ($p=0,0008$)
HAD	-0,75 ^{NS} ($p=0,552$)
TAMPA	-1,86 ^{NS} ($p=0,417$)
DBC	6,34 ^{NS} ($p=0,116$)
Connaissances rachis	-2,13 ^{NS} ($p=0,653$)

Tableau 4. Différence des moyennes de différents paramètres selon la reprise ou non de l'activité professionnelle à la fin de l'école du dos. La pertinence statistique de l'évolution est présentée au moyen de la valeur p (test U de Mann-Whitney). * : $p < 0,001$; ** : $p < 0,01$; * : $p < 0,05$; NS : $p > 0,05$.**

Critère	# jours ITT	Age (ans)	Activité physique	Charge professionnelle
Reprise professionnelle après EDD (oui ou non)	-89,5** p = 0,003	-3,5 ^{NS} p = 0,102 ^{NS}	- p = 0,144 ^{NS}	- p = 0,184 ^{NS}

des causes externes au programme de l'école du dos. Il ne s'agit donc pas nécessairement d'une cause d'échec. Ces constatations méritent un approfondissement sur les procédures mises en place pour le renforcement musculaire sur machines et sur les facteurs prédictifs de causes d'abandon.

Dans notre étude, nous observons une amélioration significative entre le début et la fin de l'école du dos de l'ensemble des paramètres étudiés (les douleurs rachidienne et radiculaire, l'impact de la douleur sur la vie quotidienne, l'incapacité fonctionnelle, l'état de dépression et d'anxiété, la kinésiophobie, l'endurance musculaire rachidienne la connaissance en matière d'épargne rachidienne).

Dans la littérature, les résultats sont également positifs mais plus disparates. De plus, les outils utilisés pour mesurer ces bénéfices ne sont pas toujours les mêmes. Maurice *et al.* (2008) rapportent une amélioration de la douleur, de l'endurance musculaire, de l'incapacité fonctionnelle mais pas d'amélioration de la qualité de vie (18). van Geen *et al.* (2007), dans une revue de la littérature, rapportent une amélioration du statut fonctionnel et de la qualité de vie mais pas d'efficacité sur l'incapacité fonctionnelle ni la douleur (12). Verfaillie *et al.* (2005) ne montrent pas de diminution significative de la douleur en fin de programme mais une amélioration de son impact sur la vie quotidienne (11). Morone *et al.* (2011) observent une diminution de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie (10).

Nos résultats tendent à rester stables aux évaluations à six et douze mois, voire à très légèrement s'améliorer, ce qui nous indique que les bénéfices de l'école du dos sur ces paramètres se maintiennent à moyen et long terme.

D'autres études ont évalué les bénéfices à moyens et long terme. Gagnon *et al.* (2009) rapportent également un maintien à long terme des bénéfices observés (impact sur la vie quotidienne, incapacité fonctionnelle, dépression et anxiété), hormis la douleur et l'endurance musculaire dont l'évolution est défavorable. De plus, le nombre de patients évalués à 12 mois étant faible, ces résultats doivent être interprétés avec réserves (19). Verfaillie *et al.* (2005) font les mêmes observations, avec l'absence de maintien à 12 mois des bénéfices sur la douleur et l'endurance musculaire mais bien sur l'impact sur la vie quotidienne (11).

Nous n'observons pas de différence significative concernant l'âge ou le sexe des patients se soumettant aux

évaluations à six et douze mois par rapport aux patients non suivis. De même, l'évolution des scores des différentes évaluations entre le début et la fin du programme ne diffère pas de celle des patients non suivis. Cela nous permet d'exclure la possibilité que ces patients n'aient pas été revus du fait d'un échec de la prise en charge. L'échantillon des patients suivis à six et douze mois peut dès lors être considéré comme représentatif de la population étudiée.

Nous pouvons donc affirmer que le protocole de l'école du dos auquel se soumettent les patients est efficace sur les paramètres étudiés et que ce résultat se maintient à moyen et long terme.

Le dernier point étudié plus particulièrement est la reprise d'une activité professionnelle. Celle-ci étant l'un des critères principaux d'évaluation de l'école du dos mais également un objectif de première importance.

Premièrement, nous observons un haut taux de reprise professionnelle chez les patients traités. Le fait que nous observions chez les patients reprenant le travail une meilleure évolution de l'impact des lombalgies sur la vie quotidienne et de l'incapacité fonctionnelle nous conforte dans le choix de ces évaluations comme les critères principaux d'évaluation du programme. Peu de critères prédictifs d'une telle reprise ont pu être mis en évidence hormis le nombre de jours d'interruption de travail dans l'année précédant l'inclusion. Nous avons observé sans surprise qu'une longue interruption de travail influence négativement les chances de reprise professionnelle. Casso *et al.* (2004) avaient déjà posé la question d'un lien entre la durée de l'interruption de travail et l'évolution favorable à un an du paramètre reprise professionnelle. Leurs observations n'étaient pas significatives probablement du fait d'un trop petit échantillon de patients (20).

CONCLUSION

La diversité des types de programmes de prise en charge multidisciplinaire dans le cadre de la lombalgie ainsi que la difficulté du suivi à long terme ont motivé l'initiation de cette étude.

Nous avons démontré que notre programme d'école du dos apporte un réel bénéfice aux patients traités dans tous les domaines évalués et que ce bénéfice se maintient à moyen et long terme. Cela nous permet de valider le protocole proposé.

L'école du dos dans notre institution à la particularité d'offrir non seulement une éducation thérapeutique, mais également une approche cognitivo-comportementale et des exercices de renforcement musculaire progressif.

Nous avons observés un haut taux de reprise professionnelle couplé à une amélioration globale de différentes évaluations démontrées comme les plus significatives dans le cadre de l'évaluation d'un programme d'école du dos.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Un programme de type école du dos incluant une partie théorique et pratique où sont abordés l'éducation thérapeutique, une approche cognitivo-

comportementale, de l'ergonomie, de la manutention, des exercices physiques d'endurance progressive, de la relaxation et des étirements améliore de façon très significative, à court terme comme à long terme, la douleur, l'impact de la douleur sur la vie quotidienne, l'incapacité fonctionnelle, l'état de dépression et d'anxiété, la kinésiophobie, l'endurance musculaire rachidienne et la connaissance en matière d'épargne rachidienne dans une population qui présente des lombalgies depuis plus de 6 semaines.

RÉFÉRENCES

1. Zachrisson-Forssell M. The Back School. *Spine* 1981; 6 (1) : 104-6.
2. Henrotin Y, Vanderthommen M, Fauconnier C, Grisart J, Masquelier E, Peretz A *et al.* Définition, critères de qualité et évaluation d'un programme de type école du dos. Recommandations de la Société belge des écoles du dos (SBED). *Rev Rhum (Ed Fr)* 2001; 68: 185-91.
3. Coste J, Le Parc JM, Berge E, Delecoeuillerie G, Paolaggi JB. French validation of a disability rating scale for the evaluation of low back pain (EIFEIL questionnaire). *Rev Rhum Engl Ed* 1993; 60 (5): 295-301.
4. Marty M, Blotman F, Avouac B, Rozenberg S, Valat JP. Validation of the French version of the Dallas Pain Questionnaire in chronic low back pain patients. *Rev Rhum Engl Ed* 1998; 65 (5): 363.
5. Lepine JP, Godchau M, Brun P, Lemperiere T. Evaluation of anxiety and depression among patients hospitalized on an internal medicine service. *Ann Med Psychol (Paris)* 1985; 143: 175-89.
6. Miller RP, Kori S, Todd D. The Tampa Scale: A measure of kinesiophobia. *Clin J Pain*. 1991; 7: 51-52.
7. Vanderthommen M, Boulanger AS, Defaweux M, Tomasella M, Crielaard JM. Validation d'un test d'évaluation du comportement gestuel du patient lombalgique chronique. *Ann Réadaptation Méd Phys* 2001; 44: 281-90.
8. Parreira P, Heymans MW, van Tulder MW, Esmail R, Koes BW, Poquet N *et al.* Back schools for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD011674. DOI: 10.1002/14651858.CD011674.
9. Heymans MW, van Tulder MW, Esmail R, Bombardier C, Koes BW. Back schools for non-specific low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000261. DOI: 10.1002/14651858.CD000261.pub2.
10. Morone G, Paolucci T, Alcuri MR, Vulpiani MC, Matano A, Bureca I. *et al.* Quality of life improved by multidisciplinary back school program in patients with chronic non-specific low back pain: a single blind randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; 47 (4): 533-541.
11. Verfaillie S, Delarue Y, Demangeon S, Beuret-Blanquart F. Évaluation à quatre ans d'un programme de reconditionnement à l'effort pour lombalgie chronique. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2005; 48: 53-60.
12. van Geen JW, Edelaar M, Janssen M, van Eijk J. The Long-term Effect of Multidisciplinary Back Training: A Systematic Review. *Spine* 2007; 32 (2): 1-7.
13. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara MV, Koes B. Meta-analysis: exercise therapy for nonspecific low back pain. *Ann Intern Med* 2005; 142 (9): 765-775.
14. O'Sullivan K, Dankaerts W, O'Sullivan L, O'Sullivan PB. Cognitive functional therapy for disabling, nonspecific chronic low back pain: multiple case-cohort study. *Phys Ther* 2015; 95(11): 1478-88.
15. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J. *et al.* Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain : cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350 :h444. DOI : 10. 1136/bmj.h444.

RÉFÉRENCES

16. Nielens H, Van Zundert J, Mairiaux P, Gailly J, Van Den Hecke N, Mazina D. *et al.* Lomalgie chronique. KCE reports vol 48B. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20061027364.pdf
17. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lomalgie chronique. Décembre 2000. ANAES. Service des recommandations et références professionnelles. [Has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lombaldec2000.pdf](http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lombaldec2000.pdf)
18. Maurice M, Blanchard-Dauphin A, Laurent P, Thevenon A, Tiffreau V. Efficacité à court et moyen terme d'un programme d'école du dos. Etude de cohorte rétrospective réalisée sur 328 lombalgies chroniques de 1997 à 2004. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2008; 51: 292-300.
19. N. Gagnon S, Lenseil-Corbeil G, Duquesnoy B. Multi-center multidisciplinary training program for chronic low back pain: French experience of the Renodos back pain network (Réseau Nord-Pas-de-Calais du DOS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2009; 52: 3-16.
20. Casso G, Cachin C, van Melle G, Gerster JC. Evaluation de l'efficacité à un an d'un programme de reconditionnement à l'effort dans la lomalgie chronique. *Revue du Rhumatisme* 2004; 71 (3): 226-230.

AFFILIATIONS

- ¹ Clinique Saint-Pierre, Ottignies. Belgique

Correspondance

Dr. LUC BARRAS

Clinique Saint-Pierre
Service de Médecine Physique et de Réadaptation
Avenue Reine Fabiola 9
B-1340 Ottignies-Louvain-la-Neuve
Luc.barras@cspo.be

Attendu
à l'ATS Mai 2016

Conditionnements	PP	TM*
110/50µg (30 gél.)	€ 72,49	€ 11,80
110/50µg (90 gél.)	€ 172,60	€ 14, 70

FLAME

Ultibro® Breezhaler® VS Seretide® 50/500µg¹

d'indaca-
23,5 mg de
transparente et
bleu sous deux
tiro Breezhaler est
opatie chronique
gélule une fois par jour
d'omission d'une dose,
Populations particulières
Breezhaler peut être uti-
se terminale nécessitant
Breezhaler peut être uti-
l'administration d'Ultibro
n'y a pas d'utilisation
zhaler chez les enfants
être exclusivement ad-
tion et l'administration
TIONS. Hypersensibilité
et ses composants
thérapeutique recom-
et du glycopyrroni-
caractérisé par des
produit (rapportés
tabulé des effets
MedDRA (Tableau
présentéssuivant
< 1/100) ; peu
tions et infesta-
fréquent. An-
Fréquent. Cép-
Peu fréquent.
Epistaxis² : Peu
éruption
fréquent. Affec-
périphérique² :
composants indi-
Caractéristi-
cription spéci-

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 143 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 110 µg d'indacatérol et 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 µg de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 85 µg térol, et 54 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 43 µg de glycopyrronium. **Excipients à effet notoire :** Chaque gélule contient lactose (sous forme de monohydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules avec une coiffe jaune un corps naturel transparent contenant une poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (b) imprimé en noir sur la coiffe. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.** Ul-indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneum-obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Posologie. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. **res. Sujets âgés.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Ultibro lisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en pha-une dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Ultibro lisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Bree-n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les gélules doivent ministrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhal-a-du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit. **CONTRE-INDICA-ux principes actifs ou à l'un des excipients. EFFETS INDÉSIRABLES.** La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ultibro Breezhaler individuels. **Synthèse du profil de sécurité.** L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ultibro Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose mandée. Ultibro Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol um, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association. Le profil de sécurité est symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénérgiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (E) les plus fréquents liés au chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la toux et la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge). **Résumé indésirables** Les effets indésirables observés pendant les essais cliniques et à partir des données recueillies depuis la commercialisation sont présentés par classe de système d'organes 1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est estimée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/100) ; rare (≥ 1/1 000, < 1/100) ; très rare (< 1/1 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **EFFETS INDÉSIRABLES : 1/Inec-tions.** Infection respiratoire haute² : Très fréquent. Rhinopharyngite² : Fréquent. Infection urinaire² : Fréquent. Sinusite² : Fréquent. Rhinite² : Fréquent. **Affections du système immunitaire.** Hypersensibilité² : Peu glodème⁴ Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Diabète et hyperglycémie² : Peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie² : Peu fréquent. **Affections du système nerveux.** Vertiges² : halée² : Fréquent. Parasthésies² : Peu fréquent. **Affections oculaires.** Glaucome¹ : Peu fréquent. **Affections cardiaques.** Cardiopathie ischémique² : Peu fréquent. Fibrillation auriculaire² : Peu fréquent. Tachycardie² : Palpitations² : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Toux² : Fréquent. Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge² : Fréquent. Bronchospasme paradoxal² : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales.** Dyspepsie² : Fréquent. Caries dentaires² : Fréquent. Gastro-entérite² : Fréquent. Sécheresse buccale² : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Prurit/ cutanée² : Peu fréquent. **Affections musculo squelettiques et systémiques.** Douleur musculo-squelettique² : Fréquent. Contractions musculaires² : Peu fréquent. Myalgie² : Peu fréquent. Douleurs des extrémités² : Peu tions du rein et des voies urinaires. Obstruction vésicale et rétention urinaire² : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fièvre¹ : Fréquent. Douleur thoracique² : Fréquent. (Edème Peu fréquent. Sensation de fatigue² : Peu fréquent. ¹ Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler mais pas avec les composants individuels. ² Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler et au moins l'un des viduels. ³ Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec Ultibro Breezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique « Effets indésirables » du Résumés du Produit de chacun des composants individuels. ⁴ Cas rapportés à partir des données recueillies depuis la commercialisation, mais la fréquence est calculée à partir des données issues des essais cliniques. **Des-que des effets indésirables.** La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Voir la notice complète pour plus de détails. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORI-SATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/13/862/001-008. **MODE DE DÉLIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 09.10.2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>



UTILISATION DE LA VOIE INTRANASALE EN MÉDECINE D'URGENCE

J.-M. Jacques

Intranasal drug delivery in emergency medicine

Whereas intranasal (IN) drug delivery has been used for many years, this administration route has not gained much interest in Belgium. IN drug delivery is painless, easy, and quick, thus proving attractive in emergency settings, especially in pediatric patients. While achieving an efficacy comparable to that of intravenous administration, the IN route is an interesting new alternative for emergency doctors, who can use it to induce opioid analgesia, reach optimal procedural sedation with midazolam, stop epileptic seizures with benzodiazepines, or antagonize morphine overdosage with naloxone.

What is already known about the topic?

Several emergency medical situations require a quick access to blood circulation, which is not always easy, especially in young children. The ideal method should be simple, safe, non-invasive, and quickly effective, especially if it can be generalized and proves painless.

What does this article bring up for us?

Intranasal drug delivery represents a good alternative to the intravenous route in many emergency situations, and its use may offer large benefits to both patients and health care professionals.

KEY WORDS

Intranasal route, systemic absorption, nasal cavity, intranasal mucosal atomization device, midazolam, sufentanil, ketamine

L'utilisation de la voie intranasale (IN) pour l'administration des médicaments n'est pas neuve mais encore peu utilisée dans notre pays. La voie IN s'avère un moyen d'accès confortable, aisé et rapide pour l'administration de médicaments, même en situation d'urgence et plus particulièrement pour les patients pédiatriques, avec une efficacité souvent comparable à la voie intraveineuse. La voie IN devient une nouvelle option pour l'urgentiste, pour réaliser une analgésie par opiacés, obtenir une sédation avant procédure par du midazolam ou permettre l'arrêt d'une crise comitiale par une benzodiazépine ou encore antagoniser un surdosage en morphine par la naloxone.

Que savons-nous à ce propos ?

Certaines situations en médecine d'urgence nécessitent un accès rapide au compartiment sanguin mais ceci n'est pas toujours aisé, surtout chez les jeunes enfants. La méthode idéale devrait être simple, sûre, non invasive et rapidement efficace, surtout si elle peut être généralisée et sans douleurs.

Que nous apporte cet article ?

La voie intranasale est une bonne alternative à la voie intraveineuse dans un grand nombre de situations rencontrées en médecine d'urgence. Son utilisation peut représenter un intérêt net aussi bien pour les patients que pour les soignants.

INTRODUCTION

L'utilisation de la voie intranasale (IN) pour l'administration des médicaments n'est pas neuve : elle est utilisée pour des effets locaux au niveau de la muqueuse nasale (décongestionnants par ex), mais également pour une action systémique (vaccination, desmopressine, calcitonine, sumatriptan, ...). Depuis une dizaine d'années, plusieurs articles appellent à son utilisation en routine pour l'analgésie et la sédation. Une étude de McDermott & Collins en 2012 conclut que la voie IN est significativement plus rapide, mieux acceptée et ressentie comme plus sûre que la voie IV (1). Pourtant, en pratique, son utilisation dans notre pays est encore fort limitée, sans doute principalement par un manque de connaissance (le dispositif adéquat à l'administration IN est disponible depuis peu) et une difficulté bien connue à changer les habitudes (2).

La voie IN s'avère un moyen d'accès confortable, aisé et rapide pour l'administration de médicaments, même en situation d'urgence et plus particulièrement pour les patients pédiatriques. L'obtention rapide de taux sanguins efficaces des principes actifs n'est jamais aisée : la voie d'administration classique en urgence reste la voie intraveineuse (IV) qui n'est pas toujours d'accès facile et provoque douleur et angoisse. Les voies intramusculaire (IM) et intra-osseuse (IO) peuvent être utilisées dans certaines situations spécifiques mais sont également source de douleurs et, comme la voie IV, sont réservées aux professionnels. La voie orale est la plus aisée mais elle nécessite la collaboration du patient (impossible si inconscient ou refus d'avaler) et l'action du médicament n'apparaît qu'après un temps de latence correspondant au temps d'absorption. Parfois la voie rectale est utilisée, aussi par des non professionnels, mais elle s'avère mal tolérée socialement, surtout pour les grands enfants. De plus, par la voie IR, l'absorption est parfois erratique et la biodisponibilité s'avère fort variable, de 50 à 100%, d'un individu à l'autre (3).

La voie IN offre la possibilité d'administrer un médicament de façon rapide, indolore et non-invasive, surtout pour une action au niveau du système nerveux central, et avec une efficacité souvent comparable à la voie IV. Les indications en médecine d'urgence sont de plus en plus nombreuses : crises d'épilepsie, sédation, intoxication aiguë aux morphiniques, épistaxis, ...

Cet article va décrire les particularités pharmacocinétiques et les indications potentielles de la voie intranasale en pratique courante de la médecine d'urgence, principalement pédiatrique. La littérature abonde d'articles sur l'utilisation par voie IN d'opiacés, de benzodiazépines ou de naloxone, et même plus récemment d'autres molécules comme la ketamine et la dexmedetomidine.

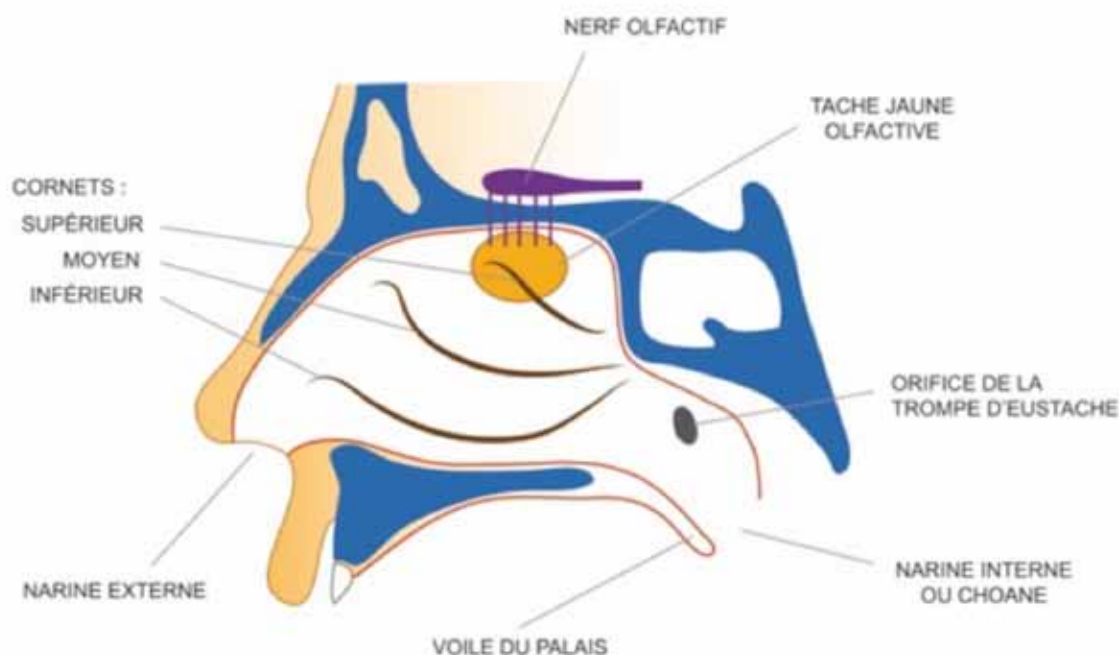
PHARMACOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'administration de médicaments par la voie nasale utilise la très importante surface des capillaires situés à la surface de la muqueuse nasale, principalement au niveau du cornet inférieur. Chaque cellule épithéliale dispose à son sommet d'environ 300 microvillosités, ce qui représente une surface estimée à 120-150 cm², avec des capillaires qui permettent de façon spécifique le transport rapide de liquides au travers des membranes capillaires.

La médication idéale pour la voie IN est lipophile, de faible poids moléculaire et proche du pH physiologique : elle peut ainsi traverser très rapidement les cellules épithéliales et rejoindre la circulation systémique.

Grâce à cette absorption directe dans la circulation systémique, la voie IN, à la différence de la voie orale, permet de court-circuiter le passage hépatique et ainsi d'éviter un filtrage et une première métabolisation, ce qui accroît la quantité du médicament directement efficace. De plus, vu la très grande proximité entre la muqueuse nasale et le système nerveux central (SNC), le médicament administré par voie IN a l'opportunité d'atteindre aisément son organe cible, le plus souvent le cerveau. En effet, lorsqu'une substance atteint la muqueuse olfactive, petite surface de 1 à 5 cm² située à la partie supérieure de la cavité nasale (Figure 1), elle est absorbée immédiatement et diffuse au niveau du cerveau et parvient rapidement dans le LCR. Cette voie privilégiée permet une action rapide au niveau cérébral en évitant le barrage de la barrière hémato-encéphalique. Par ces mécanismes, si la biodisponibilité est moindre par la voie IN que IV, cette absorption directe dans le SNC permet une action rapide et d'efficacité identique. Cependant, vu une absorption moins complète par voie IN, les doses nécessaires seront majorées par rapport aux doses recommandées pour la voie IV.

Figure 1. Coupe verticale de la paroi interne de la narine droite



La technique d'administration IN est très importante. L'utilisation de gouttes est peu efficace car elle ne permet pas une bonne diffusion à toute la muqueuse nasale ; une quantité importante coule dans la gorge ou hors du nez et la quantité réellement absorbée est difficilement quantifiable. L'utilisation d'un dispositif spécifique qui crée une atomisation du médicament a permis de généraliser l'utilisation de la voie IN. Les particules atomisées couvrent davantage la surface nasale et sont mieux distribuées, ce qui favorise la biodisponibilité. Ce type d'administration est nettement mieux supporté par les jeunes patients. Pour permettre cette atomisation, un petit appareil adapté est commercialisé : il s'agit d'un dispositif de pulvérisation muqueux intranasal (LMA MAD intranasal®) en latex attaché directement à une seringue par un dispositif luer-lock (Figure 2); après une administration rapide, des particules de 30 à 100 microns sont projetées. Via ce système, un volume supplémentaire de 0,1 ml doit être ajouté pour compenser l'espace mort.

Par ce dispositif, il convient également de privilégier des fortes concentrations de la médication dans un volume minimal. L'apport d'un volume de 0,2 à 0,3 ml par narine est idéal, mais si l'âge du patient nécessite une dose plus importante, il est possible d'utiliser des volumes jusque 1 ml. Diviser le volume total nécessaire en deux, pour chaque narine, permet d'optimiser l'absorption et de réduire la saturation de la muqueuse nasale. La mise à disposition de ce dispositif efficace et peu onéreux a permis une utilisation plus large de la voie IN durant les dernières années.

Les tableaux 1 et 2 résument les avantages et inconvénients de la voie IN et le tableau 3 reprend les conseils essentiels pour une utilisation optimale de la voie IN. Le tableau 2 signale également les situations où l'utilisation de la voie IN n'est pas appropriée, notamment en cas de trauma nasal, de présence de sécrétions en quantité abondante, d'asthme sévère ou de mucoviscidose.

Figure 2.



Tableau 1. Avantages de la voie IN

AVANTAGES DE LA VOIE INTRANASALE	
►	Pas de délai nécessaire pour obtenir un accès IV, pas de besoin d'une technique stérile, pas de risque de piqûre accidentelle par une aiguille souillée
►	Administration possible même dans des circonstances difficiles (transport aérien, véhicule en mouvement, contexte d'agressivité) ou lors d'urgences collectives
►	Peut être utilisable par des soignants moins expérimentés mais formés, de même que par des parents, avec une facilité plus grande que la voie intra-rectale
►	Les taux plasmatiques sont similaires à la voie IV avec un début d'action rapide
►	Les nausées et vomissements ne gênent pas l'administration par voie IN
►	Coût faible de la procédure
►	Intérêt majeur pour les patients pédiatriques • Accès facile, rapide et non invasif, même chez un enfant paniqué et non collaborant • Réalisable avec l'atomiseur dans toutes les positions, y compris dans les bras du parent • Evite la peur liée à l'aiguille • Evite les difficultés liées à une absorption orale (goût, refus d'avaler, ...) • Utilisable dans tous les services (pédiatrie, urgences, ...) dans de multiples situations et si besoin dès le triage

Tableau 2. Inconvénients de la voie IN

INCONVÉNIENTS DE LA VOIE INTRANASALE	
►	Peut occasionner une irritation transitoire de la muqueuse nasale
►	Des sécrétions en grande quantité ou du sang abondant peuvent gêner la résorption
►	Une altération de la fonction ciliaire peut compromettre l'absorption en empêchant la clairance des sécrétions : dyskinésie ciliaire primaire, fibrose kystique, asthme sévère, ...
►	Si volume nécessaire supérieur à 1 ml, nécessité de fragmenter les doses et de ré-administrer
►	Nécessite de disposer de l'atomiseur adéquat
►	Tous les médicaments ne se prêtent pas à l'administration IN et besoin de préparation avec petit volume et forte concentration
►	Attention à une fausse sécurité : une absorption rapide d'opiacés ou de benzodiazépines peut occasionner une sédation importante ou hypotension – il convient donc d'assurer un monitoring semblable à celui qui est utilisé pour une administration IV

Tableau 3. Quelques conseils pour une utilisation optimale

►	Utiliser de fortes concentrations et minimiser le volume. Il faut utiliser la concentration la plus élevée disponible. Le volume idéal est de 0,2 – 0,3 ml par narine, ce qui est le plus souvent facile à assurer pour des enfants. Si un volume supérieur à 1 ml est inévitable, il faut envisager deux administrations séparées de 15 minutes
►	Utiliser les deux narines : en administrant la moitié de la dose dans chaque narine, on double la surface d'absorption disponible
►	L'utilisation de l'atomiseur est indispensable
►	Eviter un sous-dosage : il faut prévoir un dosage supérieur à celui utilisé pour la voie IV
►	Aspirer la cavité nasale avant l'administration IN est un moyen efficace pour améliorer l'efficacité des médicaments donnés par voie IN. Cependant, en cas de présence de sécrétions trop abondantes ou de trauma nasal, une autre voie d'accès doit être envisagée
►	Il convient de réaliser des protocoles d'utilisation disponibles à tous les intervenants potentiels dans le service

ANALGESIE PAR VOIE IN

La douleur est le symptôme le plus fréquent en médecine d'urgence. Pourtant sa prise en charge adéquate et rapide continue à être sous-optimale, surtout pour les enfants. Un antalgique idéal pour une douleur aiguë doit avoir un court délai d'action, une efficacité suffisante et un bon profil de sécurité. La voie IN s'avère être une méthode fiable d'administration rapide d'un antalgique, sans ajouter à l'enfant le stress et la douleur de la mise en place d'une voie intraveineuse.

De nombreuses études sont disponibles concernant l'utilisation d'analgésiques administrés par voie IN. Les données concernent surtout des morphiniques puissants, tels le fentanyl et sufentanyl. Les indications préférentielles sont les douleurs intenses (palier III OMS avec score supérieur à 6 sur l'échelle visuelle analogique EVA) surtout chez les enfants admis en urgence (fracture des os longs,

crises de drépanocytose, brûlures, ...). La voie IN dans ces indications est utilisée pour un contrôle rapide et aisé des douleurs, avant radiographies, traitement définitif ou mise en place d'une voie IV dans des conditions meilleures ou plus calmes.

Borland *et al.* (2002), dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo menée dans une unité d'urgence pédiatrique, montrent que le fentanyl IN à la dose de 1,7 mcg/kg est supérieur à la morphine IV à 0,1 mg/kg pour l'analgesie d'enfants avec fracture d'os longs (4). Une revue systématique par Mudd en 2011 conclut que le fentanyl IN est une méthode antalgique sûre et efficace pour la gestion de la douleur chez les enfants dans un grand nombre de situations (5). Gausche *et al.* (2014) recommandent également le fentanyl IN dans leur *Evidence-based Guideline for prehospital analgesia in trauma* (6).

Lorsque Borland *et al.* ont intégré le fentanyl IN dans leur protocole de prise en charge de la douleur modérée et sévère, le nombre de voies IV mises en place spécifiquement pour l'administration d'opiacés a chuté de 58%. De plus, le délai avant de recevoir un antalgique a diminué d'environ 30 minutes (5). Holdgate *et al.* publient des résultats similaires (réduction de 31 min) dans un service d'urgence mixte, pédiatrique et adulte (6). Les protocoles incluant le fentanyl IN permettent en outre que davantage de jeunes patients reçoivent une analgésie par opiacés, alors qu'il s'agit d'un groupe habituellement sous-traité pour la douleur. La meilleure indication est lorsqu'il est nécessaire d'avoir une analgésie rapide et puissante et qu'il n'est pas encore confirmé qu'il sera nécessaire d'avoir un accès veineux ou qu'il est préférable de ne rien donner par voie orale : en pratique routinière, l'analgésie IN s'applique parfaitement avant l'obtention des radiographies chez les patients, enfants ou adultes, avec trauma orthopédique et EVA supérieur à 6.

Les données pharmacocinétiques du fentanyl par voie IN montrent une biodisponibilité d'environ 75%, ce qui justifie l'administration de doses supérieures à celles qui sont utilisées par voie IV (1,5 – 2 mcg/kg). L'utilisation d'un monitoring de ces patients est identique à ce qui est recommandé pour l'administration d'opiacés par voie IV, car une dépression respiratoire peut également survenir. De façon similaire à la morphine, le fentanyl IN peut être titré jusqu'à obtention de l'effet souhaité.

Une revue de la Cochrane Database de 2012 confirme l'efficacité du fentanyl IN mais ne se prononce pas sur une efficacité supérieure, non inférieure ou équivalente à la morphine IV ou IM. Elle signale le peu d'études randomisées (trois), l'absence de données précises chez des enfants de moins de 3 ans ou pour des plaintes douloureuses de causes médicales (9). Une revue canadienne conclut pour sa part à une non-infériorité.

Les données de la littérature portent surtout sur le fentanyl ; il faut cependant rappeler la nécessité de disposer de préparations suffisamment concentrées pour la voie IN, ce qui n'existe pas précisément dans nos pharmacies. C'est pourquoi d'autres substances peuvent être utilisées, surtout chez les plus grands enfants ou adultes, lorsqu'une dose plus importante devrait être administrée.

Le sufentanyl est un opiacé plus puissant que le fentanyl et existe à des concentrations élevées. Il s'agit également d'une option intéressante pour la voie IN et déjà couramment utilisée depuis plusieurs années et totalement applicable aux adultes.

Dolatabadi *et al.* ont réalisé une étude randomisée contrôlée chez 88 adultes avec douleurs sévères de cause orthopédique. Le sufentanyl IN (0,3 mcg/kg) a apporté une sédation de la douleur équivalente à la morphine IV (0,1 mcg/kg), avec une rapidité d'action identique et des effets secondaires comparables (10).

Des articles plus récents offrent également une place à la ketamine IN. Graudins *et al.* (2015) dans une étude randomisée contrôlée ont comparé l'efficacité du fentanyl IN (1,5 mcg/kg) et de la ketamine IN (1 mg/

kg) chez des enfants (3 à 13 ans) avec EVA > 6 pour des douleurs orthopédiques (11). L'efficacité était identique avec davantage d'ES mineurs lors de l'administration de la ketamine. Yeaman *et al.* (2013) concluent qu'une dose moyenne de 1,0 mg/kg de ketamine procure une analgésie adéquate pendant 30 min pour la majorité des 28 patients pédiatriques avec trauma des membres (12). Dans une autre étude sur des patients adultes les mêmes montrent une analgésie adéquate à la dose de 1 mg/kg pour 56% des 72 patients étudiés (13). La diversité des doses proposées dans la littérature traduit le besoin de déterminer avec précision les doses optimales au travers de nouvelles études. Signalons quand même la difficulté de se procurer chez nous des préparations suffisamment concentrées pour cette utilisation par voie IN.

Tout récemment aux USA a été commercialisé un dispositif d'administration IN de ketorolac (un conditionnement de 8 doses de 31,5 mg) principalement pour la gestion de la douleur post-opératoire. Par voie IN, le ketorolac a une efficacité rapide, quasi immédiate, avec une activité complète en 20-45 min et une demi-vie de 6 à 8h, totalement similaire à la voie IV. Moodie *et al.* ont montré que cette dose en IN dans la phase post-opératoire apporte une réduction du besoin en opiacés et cause moins de tachycardie et de fièvre (14). Le médicament est par ailleurs bien supporté pour des courtes durées. Le ketorolac sous cette forme n'est pas disponible chez nous et le produit semble également d'un prix fort élevé. Cependant son administration aisée et l'absence d'addiction à la substance peuvent en faire un outil intéressant (post-opératoire, colique néphrétique par ex).

L'administration d'antalgiques par voie IN est, à l'heure actuelle, bien documentée et déjà utilisée, principalement dans les services d'urgence ou de pédiatrie ainsi qu'en post-opératoire. D'autres champs d'application émergent maintenant : préhospitalier, self application au domicile, médecine palliative, médecine de catastrophe, médecine de guerre, ...

CONTRÔLE DES CRISES D'ÉPILEPSIE

Au domicile comme dans une structure d'urgence, une crise comitiale nécessite une administration rapide et fiable d'un antiépileptique et les benzodiazépines sont le premier choix. Une revue de la littérature en 2009 concluait déjà que le midazolam IN était d'efficacité équivalente au diazepam IV pour l'arrêt d'une crise d'épilepsie, sans la difficulté et le délai inhérent à la mise en place de l'accès veineux (15). La dose de 0,2 mg/kg de midazolam IN est utilisée dans la majorité des études.

La comparaison entre le diazepam IR et le midazolam IN est également clairement en faveur du midazolam IN, avec une durée de convulsions diminuée de 20 minutes et un besoin moins important d'une ventilation assistée au masque, ainsi que moins de récurrence, moins d'intubation, moins de support en oxygène, moins de recours aux anti-épileptiques au SU et moins d'admission à l'hôpital et aux soins intensifs (16).

L'administration du midazolam IN se compare donc très favorablement au diazepam IR et la voie IN est beaucoup plus aisée et socialement acceptée et peut être facilement enseignée tant aux parents d'enfants épileptiques qu'au personnel non médical d'institutions ou de maisons de repos. En 2015 une méta-analyse de Brigo *et al.* confirme que le midazolam en IN ou intrabuccal est aussi efficace pour stopper une crise d'épilepsie que le diazepam IV ou rectal, mais que sa rapidité d'action ainsi que sa facilité d'administration permettent une efficacité plus rapide (17).

Le lorazepam peut également être utilisé et dans une étude comparative de cette médication par voie IN et IV, le lorazepam IN s'avère non inférieur au lorazepam IV pour stopper une crise convulsive au SU.

De nombreuses études confirment que le midazolam IN ou le lorazepam IN sont très efficaces et sûrs pour le contrôle d'une crise d'épilepsie prolongée, tant à l'hôpital qu'au domicile ou dans l'ambulance. Sa rapidité d'action, son caractère social acceptable, sa facilité d'utilisation et son efficacité couplée à l'absence d'effets secondaires majeurs suggèrent que ce traitement devrait être privilégié dans les situations d'une crise prolongée et sans accès veineux immédiatement disponible.

Signalons qu'il convient d'utiliser les préparations de midazolam à forte concentration.

SÉDATION POUR LES ENFANTS

Dans une salle d'urgence pédiatrique, l'anxiété peut rendre la procédure la plus simple très difficile. Le midazolam est le médicament le plus utilisé pour la sédation pédiatrique, pour ses propriétés d'anxiolyse et d'amnésie ; il peut être administré per os, par voie rectale, IM, IV et IN. Lorsqu'une sédation modérée est nécessaire sans besoin d'un accès veineux, la voie IN peut être envisagée et permettre une efficacité plus importante et rapide qu'une médication orale.

Lane & Schunk ont publié une étude rétrospective d'une sédation modérée par le midazolam IN pour des procédures mineures chez des enfants entre 1 et 60 mois (18). Environ 95 % ne nécessitait pas de supplément de sédation. Klein *et al.* ont comparé le midazolam oral, IN et buccal pour la réalisation de sutures chez des enfants (19). Le délai d'action, le niveau de sédation et la satisfaction des parents étaient en faveur de la voie IN. Theroux *et al.* montrent que chez des enfants en âge préscolaire nécessitant la suture d'une plaie, le midazolam IN à 0,4 mg/kg réduisait les scores de pleurs et d'agitation et le besoin de contention si comparé au sérum salé IN (20). Les parents et infirmières reconnaissent qu'il y a moins d'anxiété, d'inconfort ou de problèmes lors de l'utilisation du midazolam à 0,2 mg/kg versus placebo.

Le midazolam IN peut également être utilisé en période préopératoire avant le transfert en salle d'opération et la mise en place de la voie IV. Le midazolam oral est souvent proposé mais seulement 70 % des enfants l'acceptent aisément.

Plusieurs études ont porté sur une sédation par voie IN pour des procédures telles que la réalisation d'une résonance magnétique ou d'un scanner, de sutures, de pansements compliqués pour brûlures, d'extractions dentaires, Il faut signaler un effet secondaire du midazolam IN chez ces enfants conscients : durant les 30 – 45èmes secondes, une brûlure et un mauvais goût sont signalés. L'apport de xylocaïne IN en spray peu avant diminue cette sensation désagréable.

D'autres substances sont proposées pour la sédation pédiatrique. La dexmedetomidine est proposée mais est peu utilisée dans notre pays ; dans une étude observationnelle elle a montré une bonne sédation et l'obtention d'images de qualité lors de sédation d'enfants avant réalisation d'un scanner. Plusieurs études randomisées sont parues durant les trois dernières années et ce médicament est probablement amené à trouver une place plus importante. La ketamine est également efficace par voie IN mais avec des doses majorées par rapport à la voie IV, car environ seulement 40-50% sont absorbés, avec des doses nécessaires supérieures à 5 mg/kg pour obtenir une sédation suffisante, au-delà de l'anxiolyse. Pour obtenir une sédation dissociative et permettre la réalisation d'un acte douloureux, des doses de 9-10 mg/kg sont nécessaires (21). L'utilisation de la méthode de titration peut permettre une sédation adéquate en 15 minutes, ce qui permet également de répondre au problème du volume à administrer, parfois important, surtout si on ne dispose pas d'une préparation avec concentration suffisante. Une association avec du midazolam est également possible pour un meilleur résultat sans dépression respiratoire.

TRAITEMENT D'UNE OVERDOSE AUX OPIACÉS

Il s'agit d'une autre indication importante de la voie IN, avec un potentiel d'utilisation majeur, surtout aux Etats-Unis, où l'overdose aux opiacés est la première cause de décès chez les jeunes adultes, à la fois par sur-prescription en opiacés et également par l'utilisation illégale de l'héroïne. La naloxone est efficace y compris par voie IN, rapidement et surtout évite le besoin d'un accès veineux et donc élimine le risque d'une piqûre accidentelle et d'une contamination par le VIH, très présent dans cette population. L'utilisation de la voie IN pour la naloxone en préhospitalier est maintenant devenue la règle dans ce pays car cette méthode se révèle facilement réalisable par les ambulanciers et même par le public. Tout récemment (18 nov 2015), aux EU, la FDA a approuvé la prescription de naloxone IN, même en vente libre (dose unique de 4 mg/0,1 ml).

Plusieurs études ont montré, en hospitalier et en préhospitalier, une efficacité similaire à la voie IM.

La crainte d'un réveil brutal est atténuée par la voie IN par rapport à la voie IV. En effet, l'absorption n'est pas complète et est poursuivie durant 15 minutes, ce qui donne un réveil progressif.

Wermeling (2015) effectue une revue complète du sujet, en insistant sur les considérations pratiques pour une utilisation accrue par le public (22).

CONCLUSIONS

L'administration de médicaments par voie intranasale est très intéressante aussi bien dans un service d'urgence qu'en situation extra-hospitalière. Des protocoles précis et validés existent aussi bien pour les adultes que les enfants, pour l'analgésie ou la sédation, pour la gestion de crises comitiales, pour l'overdose aux opiacés, la gestion des migraines, et d'autres indications sont régulièrement rapportées. La facilité et la tolérance sont déterminantes dans le choix de cette voie, ainsi que, bien entendu, une efficacité similaire à la voie intraveineuse et avec des effets secondaires comparables.

Les nombreux avantages de la voie IN permettent d'affirmer que cette technique sera bientôt davantage utilisée. Des protocoles d'utilisation sont nécessaires dans les services qui projettent d'ajouter cette technique d'administration médicamenteuse.

Bien entendu, cette approche thérapeutique doit s'inscrire dans un ensemble de moyens disponibles et utilisés couramment dans les services d'urgence, par exemple l'utilisation du protoxyde d'azote.

De plus, il convient de signaler que l'administration de médicaments par voie IN est toujours off-label, vu que peu de substances ont été spécifiquement approuvées par les instances de leur pays pour la voie intranasale.

Pour tous renseignements complémentaires, Dr Tim Wolfe, un des designers à la base du MAD, gère un site web complet sur le sujet, avec revue de tous les articles et mise à disposition des protocoles utilisés : <http://intranasal.net>

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La voie intranasale est une option pratique et non invasive d'administration de médicaments et une alternative à la voie intraveineuse. Un dispositif d'atomisation est nécessaire pour permettre une meilleure absorption.

En médecine d'urgence, surtout pédiatrique, la voie IN trouve une place très intéressante pour la sédation et l'analgésie, ainsi que pour la prise en charge des crises comitiales ou des intoxications aux opiacés.

RÉFÉRENCES

1. Mc Dermott C, Collins NC. Prehospital medication administration : a randomised study comparing intranasal and intravenous routes. *Emerg Med Int* 2012, article ID 476161.
2. Caban MD, Rand CS, Powe NR *et al.* Why don't physicians follow clinical practice guidelines ? A framework for improvement. *JAMA* 1999 ; 282 : 1458-65.
3. Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures : focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet* 1999 ; 36(6) :409-424.
4. Borland M, Jacobs I, King B, et O'Brien D. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007 ;49 :335-40.
5. Mudd S. Intranasal fentanyl for pain management in children: a systematic review of the literature. *J Pediatr Health Care* 2011 Sep-Oct;25(5):316-22.
6. Gausche-Hill M, Brown KM, Oliver ZJ, *et al.* An Evidence-based Guideline for prehospital analgesia in trauma. *Prehosp Emerg Care* 2014;18 Suppl 1:25-34.
7. Borland ML, Clark LJ, Esson A: Comparative review of the clinical use of intranasal fentanyl versus morphine in a paediatric emergency department. *Emerg Med Australas* 2008, 20:515-20.
8. Holdgate A, Cao A, Lo KM. The Implementation of Intranasal Fentanyl for Children in a Mixed Adult and Pediatric Emergency Department Reduces Time to Analgesic Administration. *Academic Emergency Medicine* 2010 Feb; 17 (2): 214-7
9. Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A, *et al.* Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; Issue 10.
10. Dolatabadi AA, Shoajee M, Amini A *et al.* Intranasal sufentanil versus intravenous morphine sulfate in pain management for patients with extremity trauma. *Iranian J Emerg Med* ; 3 (2) : 116-21
11. Gaudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, *et al.* The PICHFORK (pain in children fentanyl or ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. *Ann Emerg Med* 2015;65:248-55.
12. Yeaman F1, Oakley E, Meek R, Gaudins A. Sub-dissociative dose intranasal ketamine for limb injury pain in children in the emergency department: a pilot study. *Emerg Med Australas* 2013 Apr;25(2):161-7.
13. Yeaman F1, Meek R, Egerton-Warburton D, Rosengarten P, Gaudins A. Sub-dissociative-dose intranasal ketamine for moderate to severe pain in adult emergency department patients. *Emerg Med Australas* 2014 Jun;26(3):237-42.
14. Moodie JE, Brown CR, Bisley EJ, Weber HU, Bynum L. The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain. *Anesth Analg* 2008 ; 107 :2025-31.
15. Wermeling D. Intranasal Delivery of Antiepileptic Medications for Treatment. Nontraditional Epilepsy Treatment Approaches, *Neurotherapeutics* 2009 Apr 6(2):352-8.
16. Holsti M, Dudley N, Schunk J *et al.* Prehospital Intranasal Midazolam for the Treatment of Pediatric Seizures. *Pediatric Emergency Care* 2007 Mar; 23 (3): 148-53.
17. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Non intravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus : a systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2015 ; 49 : 325-36.

18. Lane RD and Schunk JE. Atomized intranasal midazolam use for minor procedures in the pediatric emergency department. *Pediatric Emergency Care* 2008 May ; 24 (5) : 300-3.
19. Klein EJ, Brown JC, Kobayashi A, Osincup D et Seidel K. A Randomized Clinical Trial Comparing Oral, Aerosolized Intranasal, and Aerosolized Buccal Midazolam. *Ann Emergency Med* 2011 Oct; 58(4):323-9.
20. Theroux MC, West DW, Corrdry DH *et al.* Efficacy of intranasal midazolam in facilitating suturing of lacerations in preschool children in the emergency department. *Pediatrics* 1993 Mar ; 91 (3) : 624-627.
21. Daniel P Wermeling, Review of naloxone safety for opioid overdose : practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther Adv Drug Saf* 2015, Vol.6 (1) 20-31.

Correspondance

Dr. JEAN-MARIE JACQUES

Service des Urgences EpiCURA Sites Hornu-Baudour
Avenue de la déportation 24
B-7190 Ecaussinnes
O495 / 575658
jmjacques@skynet.be

PSORIASIS ET GROSSESSE À L'HEURE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES À PROPOS D'UN CAS DE GROSSESSE SOUS USTEKINUMAB

H. Fierens, M. Baeck

Psoriasis and pregnancy in the era of biologics. Case report of ustekinumab treatment during pregnancy

We report the case of a successful delivery following exposure to ustekinumab during pregnancy. Though psoriasis is not uncommon in pregnant women, its treatment may prove challenging during pregnancy, especially in severe psoriasis cases. While the disease usually improves during pregnancy, its treatment must often be continued. Besides local treatment, UVB phototherapy remains the treatment of choice in moderate-to-severe psoriasis. In patients requiring a systemic treatment, biologics can be considered. Whereas limited safety results are available from studies, various follow-up registers provide reassuring data. Unexpected exposure to biologics during the first trimester of pregnancy proves unproblematic.

What is already known about the topic?

Psoriasis usually improves during pregnancy.

UVB phototherapy is the treatment of choice for severe psoriasis during pregnancy.

Biologics are classified as FDA pregnancy category B agents regarding their teratogenic risk.

What does this article bring up for us?

Unexpected exposure to biologics during the first pregnancy trimester seems to be safe.

Biologics taken for severe and uncontrolled psoriasis before pregnancy can be continued during pregnancy. The treatment must be stopped before gestational week 30 in order to avoid immunosuppression of the newborn.

KEY WORDS

Pregnancy, psoriasis, ustekinumab

Nous rapportons le cas d'une grossesse exposée à l'ustekinumab avec accouchement à terme d'un enfant en bonne santé. Le psoriasis touche de nombreuses femmes enceintes et son traitement durant la grossesse est un challenge surtout dans les formes sévères. Le psoriasis s'améliore généralement durant la grossesse ; cependant de nombreuses patientes doivent poursuivre un traitement. Outre le traitement local, les UVB restent le traitement de premier choix pour les psoriasis modéré à sévère. En cas de nécessité d'un traitement systémique les biologiques peuvent être envisagés. Les études quant à leur sécurité sont limitées mais les données des différents registres de suivi sont rassurantes. Leur prise imprévue durant le premier trimestre ne pose pas de problème.

Que savons-nous à ce propos ?

Le psoriasis s'améliore généralement durant la grossesse.

Les UVB sont le traitement de référence pour le psoriasis sévère durant la grossesse.

Les biologiques sont en catégorie B de la classification FDA des risques de tératogénicité.

Que nous apporte cet article ?

Une exposition imprévue à un biologique durant le premier trimestre ne semble pas poser pas de problèmes.

Si une patiente est sous traitement biologique avant sa grossesse pour un psoriasis sévère et difficile à contrôler, son traitement pourrait être poursuivi. Il doit être arrêté avant 30 semaines de grossesse pour éviter une immunosuppression du nouveau-né.

INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique, génétique et auto-immune à expression principalement cutanée et articulaire. Elle touche 2 à 3 % de la population caucasienne. Les deux sexes sont affectés de manières équivalentes. Le psoriasis peut survenir à tout âge. Toutefois chez la femme la première poussée survient en moyenne à 28 ans (1). Le psoriasis touche dès lors fréquemment des femmes enceintes. Aux Etats-Unis, Horn *et al.* estiment que chaque année, 9000 à 15000 naissances le sont d'une mère atteinte d'un psoriasis modéré à sévère (2).

La sévérité du psoriasis est évaluée par le pourcentage de surface corporelle atteinte (BSA pour *body surface area*) et/ou le score de sévérité du psoriasis (PASI). Le psoriasis est défini comme modéré

à sévère en cas de BSA>10 ou de PASI>10. Ce dernier ne peut la plupart du temps être contrôlé de façon optimale par des traitements topiques. Il nécessite une prise en charge par photothérapie et/ou traitements systémiques. Dans ce type de psoriasis, des traitements biologiques peuvent être prescrits en cas d'échec de la photothérapie et des traitements systémiques classiques (méthotrexate et ciclosporine). Les traitements biologiques ou biothérapies sont par définition, des médicaments obtenus à partir d'une substance biologique (soit par extraction, soit par production). Cette substance peut être de nature humaine, animale ou micro organique. Ces médicaments biologiques comportent entre autres des médicaments immunologiques, les médicaments dérivés du sang et du plasma, des vaccins, des cellules vivantes utilisées en thérapie cellulaire...

Il y a actuellement cinq biologiques prescrits dans le psoriasis, trois inhibiteurs du *tumor necrosis factor* ou TNF (l'etanercept, l'infliximab et l'adalimumab) et deux inhibiteurs d'interleukines (l'ustekinumab [inhibiteur d'IL12/23] et le secukinumab [inhibiteur d'IL17]). L'etanercept est une protéine de fusion, tandis que les 4 autres molécules sont des anticorps monoclonaux humains. Une nouvelle molécule est par ailleurs depuis peu disponible : il s'agit de l'apremilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, administré par voie orale.

CAS CLINIQUE

Une femme de 32 ans, atteinte de psoriasis depuis l'âge de 15 ans, a été traitée par méthotrexate, ciclosporine et photothérapie PUVA. Malgré ces traitements, la maladie reste sévère (BSA> 30% et score de sévérité du psoriasis PASI =33,7). Un traitement par ustekinumab est commencé en août 2012 (injection trimestrielle). En janvier 2013, le psoriasis est amélioré de façon spectaculaire : le score PASI est de 2,4. Suite à un oubli de prise de contraception, la patiente réalise un test de grossesse en avril 2013. Il est positif et sa grossesse est évaluée à 16 semaines d'après le dosage de bêta HcG. La dernière injection date de février 2013. Le traitement biologique est suspendu et la patiente accouche à 38 semaines d'une petite fille de 2,8 kg, en bonne santé. Le psoriasis s'aggrave durant la grossesse et est contrôlé par des dermocorticoïdes et une photothérapie aux UVB. Devant l'étendue des lésions, l'ustekinumab est repris après l'accouchement et permet à nouveau un contrôle rapide de sa maladie cutanée. L'enfant a actuellement 2 ans et 4 mois et est en bonne santé.

DISCUSSION

Le psoriasis s'améliore généralement durant la grossesse grâce aux changements immunologiques

qui permettent à la mère de tolérer le fœtus. Cette amélioration est retrouvée chez un peu plus de 50% des patientes. 16-21% n'observent pas de changements et 23-24% connaissent une aggravation de leur maladie (3).

Les recommandations classiques de traitements durant la grossesse sont en première ligne l'application de dermocorticoïdes, en deuxième ligne (pour les psoriasis modérés à sévères) l'adjonction d'UVB et en troisième ligne les inhibiteurs du TNF, les corticoïdes systémiques et la ciclosporine (4). Le méthotrexate et l'acitrétine sont formellement contre-indiqués durant la grossesse. La *Food and Drug Administration* (FDA) détermine différentes catégories de médicaments à risque durant la grossesse (tableau 1). Les UVB reconnus comme sans risque pour la grossesse ne sont pas classés dans les catégories FDA.

En ce qui concerne l'usage des biologiques, les cinq médicaments (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab) doivent être arrêtés avant la grossesse, selon les notices des firmes pharmaceutiques. Il en va de même avec l'apremilast. Les cinq premiers traitements sont tous classés en catégorie B de la FDA, ce qui signifie qu'il n'y a pas de risque fœtal démontré dans les études animales mais qu'il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme (4,5). En cas de grossesse non planifiée, la plupart des patientes arrêtent le biologique lors de la confirmation de la grossesse (6). Les données concernant l'exposition aux biologiques durant la grossesse sont progressivement disponibles, principalement grâce aux registres des maladies inflammatoires articulaires et digestives (7). Ces données montrent que le taux de malformation après exposition à des biologiques durant le premier trimestre de grossesse (3%) est plus bas que celui attendu dans la population générale (8,9). Par ailleurs, il n'y pas eu jusqu'à présent de description de malformations spécifiques ou de syndrome polymalformatif liés à la prise de biologiques (7,10-11). Ces données ne concernent pas l'ustekinumab et le secukinumab, qui sont trop récents.

En ce qui concerne l'ustekinumab, l'exposition durant la grossesse chez l'animal n'a pas montré de toxicité pour la mère, le fœtus ou le bébé (12). Il y a cependant très peu de cas rapportés de grossesse sous ustekinumab : six enfants nés à terme, en bonne santé (13-17) et un avortement spontané (18).

Quant à l'apremilast, il est classé en catégorie C de la FDA. Les études chez l'animal montrent une augmentation des avortements dose dépendante (19).

Le passage transplacentaire des biologiques est assez spécifique et est fonction de sa nature.

D'une part, il y a l'etanercept, une protéine de fusion qui diffuse peu dans le placenta (20). Les concentrations d'etanercept dans le sang du cordon

Tableau 1. Catégories FDA de tératogénicité des médicaments du psoriasis

Catégories FDA	Définition	Médicaments du psoriasis
A	Absence de risque fœtal. Des études contrôlées chez la femme et l'animal n'ont pas montré de risque fœtal.	
B	Pas de risque démontré. Des études contrôlées chez l'animal n'ont pas montré de risque fœtal. Pas d'études contrôlées chez la femme.	Adalimumab Etanercept Infliximab Ustekinumab Secukinumab
C	Risque fœtal non exclu. Manque d'études contrôlées chez les femmes et les animaux ou effets indésirables dans les études animales sans études contrôlées chez la femme. Les médicaments ne doivent être administrés que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.	Dermocorticoïdes Corticoïdes po Photothérapie PUVA Ciclosporine Apremilast
D	Il existe des preuves de risque pour le fœtus humain, mais l'avantage de l'utilisation chez les femmes enceintes peut être acceptable en dépit du risque	
X	Médicaments contre indiqués. Les études animales ou humaines montrent des anomalies fœtales et/ou il y a des preuves de risque fœtal démontré	Methotrexate Acitrétine

Ce tableau reprend les catégories de tératogénicité des médicaments selon la classification FDA (28). Les données des médicaments sont reprises de (30), les UVB ne sont repris dans aucune catégorie FDA.

(après un traitement durant toute la grossesse) sont de 4 à 7% de celles dans le sang maternel (20,21). D'autre part, les autres biothérapies sont des anticorps monoclonaux IgG1. Ces anticorps ne passent pas par diffusion à travers le placenta mais nécessitent un transport actif via les récepteurs Fc des trophoblastes. Ces récepteurs ne sont pas présents avant 14 semaines de grossesse. Il n'y donc pas de passage transplacentaire de ces anticorps monoclonaux durant le premier trimestre, ce qui est donc le cas de notre patiente. Le transport actif des immunoglobulines débute au deuxième trimestre pour augmenter rapidement durant le troisième trimestre. La demi-vie des immunoglobulines est par ailleurs beaucoup plus longue chez l'enfant que chez l'adulte (22-23). Dès lors les taux de ces immunoglobulines sont beaucoup plus élevés dans la circulation fœtale que maternelle. Les pourcentages par rapport au sérum maternel sont selon les études de 160% pour l'infliximab (24) et de 153% pour l'adalimumab (25). Pour l'ustekinumab, cette donnée n'a pas encore été publiée. Toutefois Martin *et al.* (12) ont montré dans une étude animale sur des macaques cynomolgus

que l'ustekinumab restait décelable dans le sang infantile jusqu'à 120 jours *post-partum*.

En se basant sur ces données, l'etanercept semble donc être le biologique le plus sûr à utiliser durant la grossesse (26).

Un des risques importants de ce passage placentaire est d'entraîner une immunosuppression chez l'enfant, avec un risque accru d'infections. Un enfant né d'une mère sous infliximab pour maladie de Crohn durant sa grossesse est décédé d'une infection au bacille de Calmette-Guérin suite à une vaccination BCG (27). Dès lors, il est contre-indiqué d'administrer des vaccins vivants chez des enfants dont la mère a été exposée à des biologiques durant la grossesse et ce, jusque 6 mois *postpartum*, le temps nécessaire à la disparition sérique de l'anticorps (28). Les vaccins de routine non vivants ne posent quant à eux pas de problème, et la réponse immunitaire vaccinale est normale (29).

Au vu de ce risque d'immunosuppression, il est conseillé de limiter l'usage des biologiques aux 30 premières semaines de grossesse en cas de psoriasis sévère difficile à contrôler par d'autres traitements (25).

CONCLUSION

Suite à la description d'un enfant né à terme et en bonne santé après une grossesse exposée à l'ustekinumab au premier trimestre, une revue de littérature a été faite. Celle-ci nous a permis d'avoir une vue plus claire sur l'administration des biologiques chez la femme enceinte atteinte de psoriasis sévère.

L'exposition imprévue à des biologiques durant le premier trimestre de grossesse semble sans risque au vu de l'ensemble des données collectées. En ce qui concerne plus spécifiquement l'ustekinumab, il y a peu de données disponibles. Toutefois son mécanisme de passage actif transplacentaire par les récepteurs Fc est absent durant le premier trimestre (comme pour tous les anticorps monoclonaux), ce qui est une donnée très rassurante.

En cas de psoriasis sévère chez une femme enceinte, le traitement de choix reste l'association de dermocorticoïdes et d'UVB. Néanmoins, si une patiente est sous traitement biologique pour un psoriasis sévère difficile à contrôler, il est envisageable de poursuivre celui-ci jusqu'à 30 semaines de grossesse (26). Au-delà de cette date le passage transplacentaire est maximal (à l'exception de l'étanercept) et le risque d'immunosuppression du nouveau-né augmente fortement. Ce dernier ne pourra en aucun cas recevoir de vaccin vivant avant l'âge de 6 mois. L'étanercept reste par ailleurs le biologique le plus sûr pendant la grossesse.

RÉFÉRENCES

1. Parisi R, Symmons D, Griffiths C, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133: 377-85.
2. Horn E, Chambers C, Menter A, Kimball A. Pregnancy outcomes in psoriasis: why do we know so little? *J Am Acad Dermatol* 2009 61:5-8.
3. Raychaudhuri S, Navare T, Gross J, et al. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int J Dermatol* 2003;42: 518-20.
4. Bae Y, Van Voorhees A, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:459-774.
5. Babalola O, Strober B. Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013;26:285-92.
6. Hyrich K, Verstappen S. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology* 2014 ; 53:1377-85.
7. Verstappen S, King Y, Watson K, Symmons D, Hyrich K; BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:823-6.
8. Carter J, Valeriano J, Vasey F. Tumor necrosis factor alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol* 2006;33:1014-7.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Update on overall prevalence of major birth defects – Atlanta, Georgia, 1978–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1-5.
10. Marchionni R, Lichtenstein G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19:2591-602.
11. Gisbert J, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breast feeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013 ;108 :1426-38.
12. Martin P, Sachs C, Imai N, Tsusaki H, Oneda S, Jiao Q, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:351-63.
13. Androlonis R, Ferris L. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol* 2012;11: 1240.
14. Alsenaid A, Prinz J. Inadvertent pregnancy during ustekinumab therapy in a patient with plaque psoriasis and impetigo herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 ; 30 :488-90.
15. Sheeran C, Nicolopoulos J. Pregnancy outcomes of two patients exposed to ustekinumab in the first trimester. *Australas J Dermatol* 2014; 55:235-6.
16. Galli-Novak E, Mook SC, Büning J, Schmidt E, Zillikens D, Thaci D, Ludwig R. Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; doi: 10.1111/jdv.13499.
17. Rocha K, Piccinin M, Kalache L, Reichert-Faria A, Silva de Castro C. Pregnancy during Ustekinumab Treatment for Severe Psoriasis. *Dermatology*. 2015; 231:103-4.
18. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, et al. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep* 2012; 6: 105-7.
19. Otezla (package insert). Celgene Corporation ; Summit, NJ : 2014.

RÉFÉRENCES

20. Berthelsen B, Fjeldsoe-Nielsen H, Christoffer T, Nielsen C, Hellmut E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology* 2010;49:2225-7.
21. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1793-4.
22. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;21:3365-9.
23. Kane S, Acquah L. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:228-33.
24. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik M, Kuipers E, Peppelenbosch M, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharm Ther* 2011;33:1053-8.
25. Mahadevan U, Wolf D, Dubinsky M, Cortot A, Lee S, Siegel C, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1255-8.
26. Hoffman M, Farhangian M, Feldman S. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11 :709-720
27. Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4:603-5
28. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Pupco A, et al. Safety of infliximab use during pregnancy. *Reprod Toxicol* 2011; 32: 93-7.
29. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. *Food and Drug Administration*, 2008.
30. Murase J, Heller M, Butler D. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:401-415.

Correspondance

Dr. H. FIERENS

Clinique Générale Saint Jean
Chef de Service
Service de Dermatologie.
Boulevard du Jardin Botanique 32
B-1000 Bruxelles

Pr. MARIE BAECK

Cliniques universitaires Saint-Luc
Chef de Service
Service de Dermatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

NOUVEAU

80,5 % des patients présentant des antécédents cardiovasculaires ont un LDL-C > 70 mg/dl¹

BRISER LES LIMITES DES STATINES



Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

Référence: 1. Kotseva et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015;0:1–13.

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 12,74 mm x 5,10 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 : 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. ATOZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Un effet bénéfique de ATOZET ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. **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. aphaérèse des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration : Posologie : Hypercholestérolémie :** 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 coronarienne, 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 nécessaires, 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. aphaérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires :** L'administration de ATOZET se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 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 inexpliquées 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 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 ; Cène 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 ≥ 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 :** hyposthésie, 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-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires :** hépatite, cholélithiase, cholécystite, 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 nécroscante 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 ≥ 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 - EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles (Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fogg.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 MARCHÉ :** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 10/09/2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE :** 06/2015 **Mode de délivrance :** sur prescription médicale.

CARD-1161192-0000, date de la dernière révision : 12/2015



MSD

MSD Belgium sprl
5, Clos du Lynx - 1200 Bruxelles
www.msd-belgium.be

LE GRANULOME ANNULAIRE GÉNÉRALISÉ : UNE INDICATION D'ABSTENTION THÉRAPEUTIQUE ?*

C. Mignon ⁽¹⁾, D. Tennstedt ⁽²⁾

Generalized granuloma annulare: Is therapeutic abstention indicated?

Introduction :

While granuloma annulare is a benign disease, little is known about its pathophysiology, etiology, and comorbidities. Furthermore, its treatment remains poorly standardized. In this case report, we have reviewed and discussed the literature dealing with granuloma annulare, with a special focus on the advisable evaluations and therapies.

Clinical observation :

A 58-year-old man who had already been followed up for generalized granuloma annulare over 2 years sought a second medical opinion. He had previously been treated with topical corticoids, phototherapy, bath-PUVA therapy, hydroxychloroquine, dapsone, and methotrexate, without satisfactory results. Therapeutic abstention was then proposed to the patient.

Conclusion :

Only dyslipidemia is significantly associated to granuloma annulare. The treatment of generalized granuloma annulare is based on low level evidence. A full work-up is not always necessary. Therapeutic abstention may be an option to consider, either after multiple therapeutic failures, or if the patient does not wish to be treated or has previously experienced treatment-related adverse effects.

KEY WORDS

Granuloma annulare, work-up, therapy

Introduction

Le granulome annulaire est une maladie bénigne dont on ne connaît bien ni la physiopathologie, ni l'étiologie, ni les comorbidités et dont les traitements sont mal codifiés. L'intérêt de cette observation est de faire le tour des connaissances sur le granulome annulaire dans la littérature, en s'attardant plus particulièrement sur les traitements proposés et le bilan à effectuer.

Observation clinique

Un homme de 58 ans, déjà suivi pour un granulome annulaire généralisé depuis 2 ans, demande un second avis médical. Il a déjà été traité par corticoïdes locaux, photothérapie, balnéoPUVAthérapie, hydroxychloroquine, dapsone et méthotrexate sans obtenir de résultats satisfaisants. Une abstention thérapeutique est proposée.

Conclusion

Seule la dyslipidémie est associée de manière significative au granulome annulaire. Les connaissances du traitement du granulome annulaire généralisé reposent sur des articles de faible niveau d'évidence. Un bilan complet n'est pas d'office nécessaire et l'abstention thérapeutique est une option à envisager, soit après de multiples essais de traitements infructueux, soit si le patient ne désire pas être traité, soit s'il a présenté des effets indésirables liés aux thérapeutiques proposées.

Que savons-nous à ce propos ?

Le granulome annulaire est une maladie bénigne dont on ne connaît bien ni la physiopathologie, ni l'étiologie, ni les comorbidités et dont les traitements sont mal codifiés.

Que nous apporte cet article ?

L'intérêt de cette observation est de faire le tour des connaissances sur le granulome annulaire dans la littérature, en s'attardant plus particulièrement sur les traitements proposés et le bilan à effectuer.

What is already known about the topic?

Granuloma annulare is a benign disease whose pathophysiology, etiology, and comorbidities are not well known, while its treatment is poorly standardized.

What does this article bring up for us?

In this case report, we reviewed and discussed the literature concerning granuloma annulare, with a special focus on the advisable evaluations and therapies.

*L'article a été publié dans Dermactu 150, mars-avril 2016 : 14-17.

INTRODUCTION

Le granulome annulaire (GA) est une maladie bénigne caractérisée par des groupements polycycliques de papules jaunâtres, érythémateuses ou violacées. Toutes les parties du corps peuvent être touchées (1), bien que la tête ne le soit que très rarement (2). On distingue différentes formes de granulomes annulaires : le GA localisé, généralisé, perforant et sous-cutané (3). On parle de GA généralisé à partir de plus de 10 lésions (2). Cette forme représente 15 % des cas (2) et apparaîtrait surtout chez les moins de 10 ans et les plus de 40 ans, avec prédominance masculine (4). L'incidence exacte du granulome annulaire n'est pas connue. C'est une pathologie assez courante dans sa forme localisée, qui serait le motif de 0,1 à 0,4% des consultations en dermatologie (2).

La physiopathologie du GA n'est pas encore élucidée. Beaucoup de théories ont été évoquées dont la plus récurrente est la réaction d'hypersensibilité retardée (4,5) de type 4 à un antigène inconnu (6,7). La réaction impliquerait les lymphocytes Th1, les macrophages, l'IL2, le TNF α , les métalloprotéinases 2 et 9 (3,4) et l'interféron C (7). Cette réaction inflammatoire entraînerait la dégradation du collagène et d'autres protéines de la matrice extracellulaire (7).

Les facteurs étiologiques sont aussi incertains. Un facteur héréditaire a été évoqué (3) et une association avec les HLA Bw35 (4,5) et A29 (3,5) a été remarquée. Le GA peut apparaître sur de la peau traumatisée ou brûlée, sur cicatrice de varicelle, après vaccination ou tatouage (3). Le rôle des infections a aussi été évoqué mais une étude a analysé les biopsies de 10 patients et n'a pu trouver aucune preuve d'élément bactérien, fongique ou viral dans le GA (8). Des GA iatrogènes ont aussi été décrits, dont certains avec des médicaments utilisés comme traitement du GA (4). Le soleil a aussi été évoqué comme facteur pathogène. Cette supposition est tirée d'une étude s'attardant sur les lésions des mains et des avant-bras, zones photo-exposées touchées chez l'ensemble des huit patients observés (5). Il convient de rester critique face aux conclusions tirées d'un si petit échantillon de patients. De plus, le visage, une autre zone photo-exposée, n'est quasiment jamais atteint. La pathogénicité du soleil serait néanmoins intéressante à démontrer étant donné l'utilisation des photothérapies comme moyen de traitement.

La plupart du temps, l'examen clinique permet de mettre en évidence des lésions très évocatrices du diagnostic. L'étude histologique permet classiquement d'observer un infiltrat inflammatoire intradermique lymphohistiocytaire agencé en palissades (mais pas toujours (1) (4)) avec une dégénérescence du collagène. La présence de mucine est la clé du diagnostic différentiel (2-5). Il n'y a pas d'association entre certains types histologiques et les différentes formes cliniques (1).

Certaines pathologies pourraient être associées au granulome annulaire mais, encore une fois, il n'existe aucune certitude. On évoque le diabète, la dyslipidémie, les troubles thyroïdiens (surtout avec le GA localisé (4)), l'immunodéficience et les maladies malignes, la

nécrobiose lipidoïde, la sarcoïdose, l'arthrite rhumatoïde et les hépatites virales chroniques (1, 3-5). L'utilité de chercher ces maladies potentiellement associées sera discutée dans la partie « discussion ».

Le traitement du granulome annulaire n'est pas encore établi et peu de preuves d'efficacité existent dans la littérature. La forme localisée guérit spontanément en 2 ans dans la moitié des cas (4) mais la forme généralisée connaît une histoire beaucoup plus chronique et résistante au traitement (4)(9). Une étude sur 32 patients ayant effectué un *follow-up* sur 20 ans est rassurante : tous les patients ont guéri et sont restés en bonne santé (10).

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION CLINIQUE

Un homme de 58 ans se présente à la consultation de dermatologie. Il est déjà suivi pour un granulome annulaire généralisé depuis plus de 2 ans mais désire un regard neuf sur sa pathologie.

À l'examen clinique sont visibles des lésions papulo-érythémateuses polycycliques à bords nets et infiltrés (figure 1), disséminées sur les mains, les avant-bras, l'abdomen (figure 2), les jambes et les pieds. Les lésions sont typiques du granulome annulaire. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Ces lésions sont accompagnées d'un léger prurit. L'inconfort du patient vient essentiellement de l'aspect inesthétique des lésions. Il est actuellement sous traitement par méthotrexate et PUVAthérapie mais ne constate pas d'amélioration de l'état de sa peau. Il se présente avec les résultats d'une biologie de contrôle récente composée d'un bilan hépatique et lipidique équilibré.

Figure 1. Détails d'une lésion



Figure 2. Aperçu de la distribution des lésions sur les membres supérieurs et l'abdomen



L'historique thérapeutique de son granulome annulaire se compose de corticoïdes locaux, de 20 séances de photothérapie (nature non précisée), d'hydroxychloroquine à la dose de 200 mg/j pendant plus de 3 mois, de balnéo-PUVAthérapie, de méthotrexate à la dose maximale de 20mg/sem et de dapsons (dosage inconnu). Le traitement ayant montré les meilleurs résultats selon le patient est l'hydroxychloroquine mais l'amélioration n'a été que temporaire.

Au cours de son suivi, un bilan a été réalisé. Une biopsie d'une lésion a tout d'abord été effectuée pour exclusion de diagnostics différentiels. Le compte-rendu confirme le diagnostic de granulome annulaire en évoquant un épiderme sans particularité et un infiltrat interstitiel constitué essentiellement d'histiocytes, avec quelques cellules multinucléées au sein du derme superficiel, sans nette nécrobiose du collagène. Un bilan biologique a été complété au fil des consultations. Il est finalement composé de la NFS, l'ionogramme, la glycémie à jeun, les bilans ferrique, lipidique, hépatique et thyroïdien incluant les AC anti-thyroglobuline et anti-TPO. La CRP, le facteur rhumatoïde et les AC anti-nucléaires, les sérologies des virus VHA, VHB, VHC, HIV et de borrelia, l'électrophorèse des protéines et un typage lymphocytaire ont aussi été demandés. Tous les résultats sont dans les normes, sauf les AC anti-TPO (valeur = 766 U/ml normal = <60 U/ml) et le typage lymphocytaire qui montre une augmentation des lymphocytes T3 CD3+ et T4 CD4+, une diminution des T8 CD8+ et cytotoxiques avec un rapport T4/T8 augmenté. Finalement, une néoplasie a été recherchée et exclue par

un scanner thoracique et abdominal sans anomalie, le dosage du PSA (valeur = 0,52µg/l, nl = 0-3,5) et l'avis d'un urologue.

DISCUSSION

Diagnostic – bilan

Concernant la biopsie, les lésions étaient typiques le jour de la consultation et ne nécessitaient pas de test de confirmation. Il n'est cependant pas possible de comparer avec l'aspect qu'elles avaient il y a deux ans et donc de juger du caractère superflu ou non de cette biopsie. L'étude histologique d'une lésion peut être d'une grande aide en cas de doute ou de forme atypique. Bien que le diagnostic soit parfois évident à l'examen clinique, certains auteurs considèrent que la biopsie est un examen indispensable au diagnostic et à la corrélation clinico-pathogénique (4).

Pour rappel, les pathologies potentiellement associées au GA sont le diabète, les dyslipidémies, les maladies thyroïdiennes, les cancers, l'immunodéficience, les hépatites virales et certaines maladies inflammatoires. Un article (4) propose une liste d'examen à considérer chez les patients atteints de granulome annulaire. Les auteurs préconisent avant tout de faire une revue approfondie des différents systèmes et des antécédents médicaux du patient ainsi qu'un examen clinique exhaustif incluant la palpation des aires ganglionnaires pour repérer les patients pour lesquels des bilans complémentaires

seraient utiles. La thyroïde doit être palpée surtout dans les formes localisées. Les dosages biologiques conseillés sont la glycémie, l'hémoglobine A1c, le bilan thyroïdien avec les AC thyroïdiens, un bilan lipidique, des sérologies HIV, HVB et HVC si présence de facteurs de risque. Les imageries proposées sont une radiographie du thorax ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien en cas de forte suspicion clinique d'une néoplasie. Un dépistage de cancer adapté à l'âge du patient et incluant une colonoscopie et un examen prostatique chez les hommes ou pelvien chez les femmes, est aussi recommandé. Le bilan du patient correspond presque parfaitement à cette liste et ses résultats sont rassurants.

Le lien du granulome annulaire avec la plupart des associations citées n'est pourtant pas prouvé. Certaines études ont échoué à trouver un lien avec le diabète (3)(4) et les cancers (4). Par contre, l'association entre la dyslipidémie et le GA a été démontrée comme statistiquement significative par une étude contrôlée, surtout pour la forme généralisée du GA (1). Les tests lipidiques sont donc intéressants à vérifier tout au long du suivi, comme c'est le cas du patient de cette histoire clinique. Le reste du bilan doit faire l'objet d'une réflexion selon l'ensemble du contexte clinique.

TRAITEMENT

Plus de trente traitements sont décrits dans la littérature (4) mais la majorité sous forme de cas isolés, de petites séries de cas et de petites études rétrospectives ne constituant pas un niveau élevé d'évidence. Ne seront détaillés ici que les traitements reçus par le patient : les corticoïdes locaux, la photothérapie, la balnéoPUVATHérapie, l'hydroxychloroquine, le méthotrexate et la dapsone.

Les corticoïdes locaux injectés en intralésionnel sont un traitement efficace du GA localisé mais montrent peu de résultats dans le GA généralisé en l'absence de traitement systémique (6). Les corticoïdes systémiques peuvent aider à une amélioration mais une dose élevée est nécessaire et il y a souvent une rechute à l'arrêt du traitement.

Les recherches concernant l'hydroxychloroquine n'ont pas permis de trouver un article l'abordant spécifiquement. Un article de revue de littérature (6) a par contre recensé des rapports de cas de traitements par chloroquine donnant une excellente réponse mais certains de ces rapports parlent d'une rechute à l'arrêt du traitement. L'action thérapeutique des anti-malariques repose probablement sur leurs actions immunosuppressives et anti-inflammatoires par stabilisation des membranes lysosomiales, inhibition de la synthèse des prostaglandines et inhibition de la synthèse d'ADN. Ce traitement impose un examen ophtalmologique tous les 4 mois à cause de sa toxicité oculaire.

Concernant la photothérapie, le rapport d'un cas isolé signale une amélioration très rapide d'un granulome annulaire suite à une photothérapie par UVB à spectre étroit (11). Une étude de 20 cas traités par photothérapie à UVA1 (12) relate des réponses bonnes à complètes chez la moitié des patients mais 7 d'entre eux ont

rechuté dans les trois mois. Des biopsies ont été réalisées après le traitement, ce qui a permis de montrer que les remaniements granulomateux étaient toujours présents même chez des patients avec réponse complète. Au vu des rechutes fréquentes, les auteurs conseillent de maintenir un traitement à long terme tout en restant prudent par rapport aux risques des UVA. L'efficacité des UVA-1 viendrait de son induction de l'apoptose des lymphocytes T et d'un effet immunomodulateur. De plus, les UVA-1 activent la collagénase 1. Moduler le métabolisme du collagène pourrait avoir un effet thérapeutique sur le GA.

Plusieurs articles informent de bons résultats grâce à la PUVATHérapie (13-15). Une étude rétrospective sur 33 patients constate une disparition complète des lésions dans la moitié des cas. Cependant les lésions réapparaissent dans deux tiers des cas (14). L'efficacité de la PUVA est expliquée par l'altération des réactions immunologiques en affectant les lymphocytes (13). La PUVATHérapie orale et la balnéoPUVATHérapie donnent les mêmes résultats (14). La photothérapie à UVA-1 est considérée comme ayant la même efficacité (6). Ici aussi, il faut penser à la balance bénéfices/risques de ce traitement connu pour augmenter le risque de cancer cutané (4). Un autre inconvénient non négligeable est l'obligation pour le patient de se déplacer jusqu'au centre de photothérapie. La PUVATHérapie a été comparée à la PUVATHérapie combinée aux esters d'acide fumarique (FAE) dans une étude rétrospective (16). Si l'étude montre de bons résultats grâce à la PUVA seule (11 patients répondant, dont 5 avec une réponse quasi complète), elle montre la supériorité de la combinaison de la PUVA avec les FAE (7 patients avec une réponse quasi complète sur 9). De plus, la combinaison des deux permet de diminuer la dose d'UVA. Cependant, les effets secondaires des FAE surviennent dans plus de la moitié des cas. Ceux-ci se manifestent par du *flushing*, des problèmes gastro-intestinaux ou hématologiques. Les auteurs recommandent une durée de traitement de trois mois.

L'efficacité du méthotrexate est rapportée par plusieurs cas isolés (7,17). Dans le seul disponible à la lecture (7), l'amélioration avait été constatée après six semaines de traitement à 15mg/semaine. Le patient a rechuté à l'arrêt. Notre patient a reçu une dose allant jusqu'à 20mg/sem pendant plus de trois mois, sans remarquer d'amélioration. Le méthotrexate pourrait diminuer l'inflammation granulomateuse retrouvée dans le GA par un mécanisme conduisant à l'inhibition de l'activation des lymphocytes T, à la diminution de l'expression des molécules d'adhésion nécessaires aux interactions des cellules de l'inflammation, à l'inhibition de la libération de cytokines par les monocytes et les macrophages et à l'inhibition de la cytolysse des neutrophiles et des monocytes.

Au sujet de la dapsone, son efficacité a été signalée dès deux semaines de traitement sur le prurit et après deux mois sur la peau, à la dose de 100mg/J (9). Une disparition totale des lésions a pu être obtenue après douze mois, laissant malgré tout des cicatrices. Des cas où la dapsone est restée inefficace ont aussi été décrits (9). Ce serait le traitement de première intention pour les

formes généralisées chez l'enfant (18). La dapsons est un médicament de la famille des sulfones agissant par un effet anti-inflammatoire. L'effet indésirable principal est l'anémie hémolytique. Son utilisation demande un bilan pré-thérapeutique vérifiant la numération sanguine, les anomalies cardiaques, hépatiques et rénales, une éventuelle grossesse et la G6PDH ou l'acide folique.

Un article a établi une revue de la littérature sur le sujet et propose un plan de traitement pour le GA généralisé. La première ligne de traitement est constituée de corticoïdes locaux, de tacrolimus ou pimecrolimus locaux ou de vitamine E en prise orale. En seconde ligne sont proposées soit la balnéoPUVATHérapie, la photothérapie à UVA-1 ou la thérapie photodynamique si les équipements sont disponibles, soit les esters d'acide fumarique, l'hydroxychloroquine, les rétinoïdes ou la dapsons si ce n'est pas le cas (6). Des combinaisons de ces traitements ont aussi été proposées : PUVATHérapie et prednisone 10mg en alternance, rétinoïdes avec pimecrolimus en topique, photothérapie combinée aux FAE (5).

Dans cette histoire clinique, bien que les corticoïdes locaux aient été utilisés au début de la prise en charge, les lésions du patient sont désormais trop étendues pour envisager cette approche, même s'il n'a aucune contre-indication aux corticoïdes. Le tacrolimus ou pimecrolimus en crème à 1% et la vitamine E n'ont pas été essayés. Les premiers appliqués deux fois par jour (5) ont montré de bons résultats dans quelques cas, bien que l'on ne sache pas clairement par quel mécanisme (6). La vitamine E agirait par diminution de la sécrétion de l'IL-1 β par les monocytes. Elle offre le grand avantage de ne pas avoir d'effet secondaire (6). Les rétinoïdes, les FAE et la photothérapie dynamique n'ont pas non plus été envisagés. Les rétinoïdes inhibent les réactions d'hypersensibilité retardée, mécanisme suspecté d'être à l'origine du granulome annulaire. Des rémissions complètes ont été relatées après une administration de courte durée. Ce traitement aurait éventuellement pu être essayé chez notre patient mais il n'est actuellement plus demandeur. Les effets secondaires des FAE sont très fréquents, ce qui est un gros inconvénient de ce traitement donnant des améliorations rapides (6). La photothérapie dynamique montre aussi des effets rapidement en cas de réponse (5) mais a les mêmes inconvénients que toutes les photothérapies.

Pour le patient, qui avait essayé six traitements différents pendant deux ans sans résultat, le temps et l'argent perdus dans ces thérapies devenaient plus gênants que l'inconfort de sa maladie. Il semblait raisonnable d'arrêter tout traitement. Un cas de guérison spontanée d'un GA généralisé a déjà été rapporté (2). De plus, tous les traitements proposés ont des effets secondaires non négligeables, et le « primum non nocere » est un principe fondamental en médecine.

CONCLUSION

Le granulome annulaire est une maladie dermatologique bénigne et fréquente, dont la physiopathologie reste floue et l'étiologie inconnue. Le diagnostic est souvent évident à l'examen clinique mais une biopsie peut aider à la certitude du diagnostic.

De nombreuses maladies sont soupçonnées d'être associées au GA mais actuellement seule la dyslipidémie a montré un lien statistiquement significatif. Un bilan lipidique peut donc être intéressant à faire lors du suivi. Le bilan des autres maladies potentiellement associées, telles que le diabète, les maladies thyroïdiennes et les cancers peut être envisagé mais doit avant tout être corrélé avec les antécédents du patient et l'examen clinique.

Il n'y a pas de traitement réellement efficace connu pour la forme généralisée et la littérature ne contient que des rapports de petites séries de cas ou de cas isolés, sans groupe de contrôle. Des études contrôlées sur de grands groupes de patients sont nécessaires pour guider le traitement à l'avenir. En attendant, il faut choisir le traitement selon la motivation du patient, le coût du traitement, ses avantages et inconvénients et les risques d'effets secondaires. L'abstention thérapeutique reste une option à ne pas négliger.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Un bilan lipidique est intéressant lors du suivi d'un patient atteint d'un granulome annulaire généralisé.
- Le bilan des autres comorbidités potentielles doit avant tout être corrélé en fonction des antécédents du patient et de l'examen clinique.
- Le choix du traitement dépendra de la motivation du patient, du coût du traitement, de ses avantages et des risques d'effets secondaires potentiels.
- L'abstention thérapeutique reste une option à ne pas négliger et doit être discutée avec le patient.

RÉFÉRENCES

1. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, Jung HY, Kroumpouzou G. Dyslipidemia in granuloma annulare: A case-control study. *Arch Derm* 2012; 148 (10) : 1131-1136. Doi:10.1001/archdermatol.2012.1381.
2. Boudhir H, Bouhlab J, Rimani M, Senouci K, Hassam B. Granulome annulaire généralisé. *Presse Médicale* 2014 ; 43 (11) : 1299-1301. Doi:10.1016/j.lpm.2014.02.017.
3. Lo Schiavo A, Ruocco E, Gambardella A, O'Leary RE, Gee S. Granulomatous reactions (sarcoidosis, granuloma annulare, and others) on differently injured skin areas. *Clin Dermatol* 2014; 32 (5): 646-653. doi : 10.1016/j.clindermatol.2014.04.012.
4. Thornsberry LA, English JC. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare : An update. *Am J Dermatol* 2013; 14 (4) : 279-290. Doi : 10.1007/s40257-013-0029-5.
5. Patrascu V, Giurca C, Ciurea RN, Georgescu CV. Disseminated granuloma annulare : Study on eight cases. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54 (2) : 327-331. En ligne : <http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/540213327331.pdf>
6. Lukacs J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare – A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2015; 29 (8) : 1467-1480. doi : 10.1111/jdv.12976
7. Plotner A N, Mutasim DF. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with methotrexate. *Br J Dermatol* 2010; 163 (5) : 1116-1145. Doi : 10.1111/j.1365-2133.2010.09923.x
8. Avitan-Hersh E, Sprecher H, Ramon M, Bergman R. Does infection play a role in the pathogenesis of granuloma annulare? *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (2) : 342-343. Doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.023.
9. Martin-Saez E, Fernandez-Guarino M, Carrillo-Gijon R, Munoz-Zato E, Jaen-Olasolo P. Efficacy of dapson in disseminated granuloma annulare : A case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliograficas* 2008 ; 99 (1) : 64-68.
10. Dahl MV. Granuloma annulare: long-term follow-up. *Arch Dermatol* 2007; 143 (7) : 945-955. Doi:10.1001/archderm.143.7.946.
11. Inui S, Nishida Y, Itami S, Katayama I. Disseminated granuloma annulare responsive to narrowband ultraviolet B therapy. *Jf Am Acad Dermatol* 2005; 53 (3) : 533-534. Doi:10.1016/j.jaad.2005.02.022
12. Schnopp C, Tzavena S, Mempel M, Schulmeister K, Abeck D, Tanew A. UVA1 phototherapy for disseminated granuloma annulare. *Photodermatol, Photoimmunol Photomed* 2005, 21 (2) : 68-71. Doi : 10.1111/j.1600-0781.2005.00145.x.
13. Setterfield J, C.Huilgol S, Black MM. Generalised granuloma annulare successfully treated with PUVA. *Clin Experim Dermatol* 1999; 24(6) : 458-460.
14. Browne F, Turner D, Goulden V. Psoralen and ultraviolet A in the treatment of granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27 (2) : 81-84. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00574.x.
15. Schmutz JL. PUVA therapy of granuloma annulare. *Clin Experim Dermatol* 2000; 25 (5) : 451. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2000.00685-2.x.
16. Wollina U, Langner D. Treatment of disseminated granuloma annulare recalcitrant to topical therapy: A retrospective 10-year analysis with comparison of photochemotherapy alone versus photochemotherapy plus oral fumaric acid esters. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012; 26 (10) : 1319-1327. Doi : 10.1111/j.1468-3083.2011.04320.x.
17. Bégon E, Petitjean B, Bachmeyer C. Long-term efficacy of methotrexate in a patient with generalized granuloma annulare. *Ann Dermatol Vénéréol* 2013 ; 140 (2) : 136-137. Doi: 10.1016/j.jann-der.2012.11.004.
18. Fond L, Michel JL, Gentil-Perret A, Montelimard N, Perrot JL, Chalencon V, Cambazard F. Granulome annulaire de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 (9) : 1017-1021.

AFFILIATIONS

1. Université catholique de Louvain, Faculté de médecine, B-1200 Bruxelles
catherine.mignon@student.uclouvain.be
2. Pr (ém.) D. Tennstedt, Service de dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

Correspondance

CATHERINE MIGNON

Université catholique de Louvain
Faculté de médecine et médecine dentaire
Etudiante en Master 4
catherine.mignon@student.uclouvain.be

L'AUTOTRANSPLANTATION RÉNALE DANS LE LOIN PAIN HAEMATURIA SYNDROME : ÉPILOGUE

J. Ravaux

En juin 2015, nous rapportions le cas d'une patiente de 29 ans, atteinte d'un « Loin Pain Haematuria Syndrome » (LPHS) pris en charge par autotransplantation rénale droite (1). Il s'agissait du deuxième cas d'autotransplantation rénale réalisé aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour ce syndrome. Rappelons que ce recours à la chirurgie survenait après une tentative infructueuse de traitement antalgique et de psychothérapie. La patiente avait pu rejoindre son domicile après une semaine d'hospitalisation. On notait alors la disparition des douleurs initialement décrites mais la persistance d'une macro-hématurie à la sortie.

Sept mois plus tard, la patiente décrivait des douleurs intenses similaires au niveau du flanc gauche, exigeant à nouveau une thérapie antalgique lourde à base de gabapentine, tramadol et oxycodone. Trois épisodes d'hématurie macroscopique avaient été aussi objectivés depuis l'autotransplantation. Il a alors été décidé de pratiquer une autotransplantation rénale gauche en décembre 2015. La patiente était de retour au domicile au quatrième jour post-opératoire. La fonction rénale était normale mais on notait la persistance d'une hématurie microscopique. Le traitement actuel consiste en la prise de paracétamol à la demande.

Ce cas soulevait déjà la place de l'autotransplantation rénale dans la prise en charge de cette entité clinique complexe. Cette nouvelle expérience semble s'aligner sur notre première observation : en effet, la première autotransplantation rénale bilatérale réalisée aux Cliniques universitaires Saint-Luc a permis une disparition des douleurs, avec un *follow-up* de 28 ans.

Notre observation confirme la place légitime de l'autotransplantation rénale comme traitement du LPHS.

RENAL AUTOTRANSPLANTATION IN THE LOIN PAIN HEMATURIA SYNDROME: EPILOG

J. Ravaux

In June 2015, we reported the case of a 29-year-old woman with loin pain hematuria syndrome treated by right renal autotransplantation(1). This was the second renal autotransplantation performed in our hospital. Surgery led to complete remission, with total resolution of pain.

Seven months later, the patient reported severe left flank pain, requiring high doses of analgesics, such as gabapentin, tramadol, and oxycodone. Owing to the good results of the first autotransplantation, we performed a left renal autotransplantation in December 2015. The patient was discharged on the 4th postoperative day with normal renal function but persistent microscopic hematuria. She no longer needed analgesics and resumed normal daily activities.

This second experience seems to confirm our first observation: the first renal autotransplantation allowed for a complete resolution of pain over a 28-year follow-up. This case further supports the role of renal autotransplantation in the treatment of loin pain hematuria syndrome.

1. Ravaux J, Yildiz H, Mourad M, De Pauw L, Lambert M. L'autotransplantation rénale dans le Loin Pain Haematuria Syndrome. *Louvain Med* 2015 ; 134 (6) : 303 - 308

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo pré-rempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo pré-rempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : *Monothérapie* Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. *Association* En association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les différentes associations). **4.2 Posologie et mode d'administration** *Posologie* En monothérapie La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En association La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale. *Patients âgés* Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée (voir rubrique 5.1), la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. *Insuffisants rénaux* Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKD-EPI] < 30 ml/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée. Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2). *Insuffisants hépatiques* Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Mode d'administration* Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** *Résumé du profil de sécurité* Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. *Liste tabulée des effets indésirables* Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000 ; < 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence.

	Prix public
4 x 1,5 mg/0,5 ml	111,88 €
4 x 0,75 mg/0,5 ml	111,88 €





Diabète de type 2

trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

2 petits clics... un grand déclic !



Un agoniste du récepteur du GLP-1 en 1 injection hebdomadaire ⁽¹⁾



Un stylo prêt à l'emploi sans reconstitution ⁽²⁾



Diminution significative de l'HbA_{1c} ⁽¹⁾

UNE PREMIÈRE OPTION

après échec aux antidiabétiques oraux

100% remboursé en trithérapie \$

NOUVEAU dans la gamme de *Lilly*

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine ¹ ou de la metformine plus glibenclamide)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement [†] , douleur abdominale [‡]	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection	
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1er degré		

* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l[†] Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. *Description de certains effets indésirables* **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % et 10,9 % ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisées en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps anti-médicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP-1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP-1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps anti-médicament dulaglutide sur les changements de l'HbA_{1c}. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 0,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **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 en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (site web : www.afmps.be ; adresse e-mail : adversedrugreactions@afmps.be), ou, au Luxembourg, 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 MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : sep 2015 STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. Trulicity®. Résumé des Caractéristiques du Produit. Septembre 2015
2. Trulicity®. Instructions pour l'utilisation.
\$ metformine + sulfonyles ou metformine + thiazolidinedione

ELB/DUA/Jan/2016/0016 – January 2016

UN DICTIONNAIRE MÉDICAL NUMÉRISÉ DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

J. Hureau*, C-P. Giudicelli**, J-L. Michaux***

The electronic medical dictionary of the French National Academy of Medicine

The electronic medical dictionary of the French National Academy of Medicine is available in open access on the internet, comprising approximately 60,000 definitions. An established editorial board meets twice a month in order to standardize and approve the modifications to the entries. The dictionary is accessed by at least 65,000 visits per month by people from over 120 countries.

KEY WORDS

Electronic medical dictionary, French National Academy of Medicine

Le dictionnaire médical numérique de l'Académie Nationale de Médecine (France) est accessible à tous sur Internet. Il contient environ 60.000 définitions. Un comité de rédaction se réunit deux fois par mois pour normaliser et approuver les modifications apportées aux entrées. Le dictionnaire est visité chaque mois au moins 65.000 fois par des personnes de plus de 120 pays.

Depuis plus de deux siècles l'Académie Nationale de Médecine (ANM) s'est investie dans la lexicographie médicale. Le support en était le papier. La dernière grande œuvre de ce type a été menée de 1997 à 2008 sous l'impulsion donnée dès 1990 par Alain Larcan et Jean-Claude Sournia puis poursuivie par Jacques Polonovski : 14 volumes traitant de la médecine par discipline ont été édités par le CILF (Conseil International de la Langue Française) grâce à son Secrétaire général, Hubert Joly, et sous la responsabilité d'un rédacteur en chef. C'est l'ouvrage qui a servi de base au dictionnaire numérisé actuel après de profonds remaniements.

QUELS SONT LES OBJECTIFS D'UN TEL DICTIONNAIRE ?

Parler le même langage, se comprendre pour communiquer, tel est l'intérêt d'un dictionnaire perpétuellement renouvelé qui se donne pour but de suivre l'évolution et les progrès continus de la science médicale. Les mots, les locutions sont le support d'un concept. Sans limite de volume, un dictionnaire numérisé, même s'il n'est pas une encyclopédie, peut se permettre d'assortir une définition brève et un plus long commentaire. Il n'est pas destiné à ceux qui savent mais à un large lectorat de professionnels de santé que l'hyperspécialisation a éloigné de pans entiers de la biologie et de la médecine.

Le médecin doit en outre communiquer avec ses patients. La confiance du malade envers son médecin est à ce prix. C'est toute la difficulté du passage du langage scientifique au langage vernaculaire sans que le discours perde sa précision sémantique. Par son accès facile sur internet le dictionnaire est consulté par le grand public de plus en plus confronté à une masse de connaissances qu'il lui est difficile de contrôler.

Le français est une langue riche, pas trop usée par un emploi géographiquement diversifié dans une ambiance de mondialisation. Il reste une langue de référence, mais une langue vivante qui doit savoir, en particulier dans le domaine scientifique, adopter des termes nouveaux forgés par la nécessité d'intégrer tous les nouveaux concepts créés par l'évolution des connaissances médicales. Le dictionnaire se doit d'être le vecteur de la pensée médicale française et de son langage.

* Membre de l'ANM – Président de la Commission XIX

** Membre de l'ANM – Secrétaire scientifique de la Commission XIX

*** Membre associé étranger de l'ANM – Membre du Comité permanent de rédaction

C'est dans cet esprit à la fois conservateur et progressiste que la Commission XIX dite du « Langage médical – Dictionnaire de l'ANM » poursuit sans fin ses travaux de mise à jour et d'enrichissement.

MOYENS ET MÉTHODE DE TRAVAIL

L'équipe de rédaction se décompose en deux groupes :

- un comité permanent de rédaction* qui se réunit deux fois par mois pour harmoniser les modifications et compléments apportés par chacun et avaliser les textes avant leur introduction sur le réseau ;
- un groupe de consultants non moins spécialisés, recrutés au sein de la riche diversité des membres de l'ANM**.

Nous travaillons actuellement en documents Word, ce qui facilite les échanges entre les membres des groupes mais présente vite ses limites. Le dictionnaire a besoin de la réalisation d'une interface d'administration pour que le groupe rédactionnel puisse modifier les termes des entrées directement sur la base de données du site sans dépendre d'un informaticien. Cela apporterait un gain de temps et une meilleure fiabilité du rendu. Actuellement nous éditons deux fois par an les mises à jour du dictionnaire (juin-juillet et décembre). Le nouveau logiciel permettrait une mise à jour quasi permanente.

La dotation de ce nouveau logiciel doit pouvoir également générer plus de souplesse de consultation pour nos lecteurs par l'introduction d'items variés. Il sera possible en particulier de tenir compte des variations orthographiques d'un même terme conformément au rapport du Conseil supérieur de la langue française sur « *Les rectifications de l'orthographe* » du 6 décembre 1990.

Le choix des entrées doit être contrôlé. C'est une veille permanente à mener sur les définitions déjà intégrées et sur les disciplines à explorer. L'idéal est l'exhaustivité. Libérée de la contrainte du papier, la numération peut la faire envisager. Un petit développement plus encyclopédique est possible au-delà de la conception qu'André Lwoff donne à juste titre d'une définition au sens strict du terme. « *La définition - dit-il - est l'une des méthodes de la découverte. C'est en effet une remarquable méthode heuristique, car elle contraint à condenser en une*

formule l'essentiel d'une catégorie ou d'un phénomène, cette formule contenant tout ce qui doit y être inclus et rejetant tout ce qui doit en être exclu ».

Mais, comme l'écrivait déjà J.C. Sournia en 1970, « *l'excès de la terminologie exige des médecins une rigueur d'écriture plus grande que jamais, sous peine de confusion dans le public usant d'une langue unique et d'erreurs graves lorsque le texte est soumis à des traducteurs en langues étrangères* ». Cette rigueur doit également prévaloir dans le choix du terme à retenir comme entrée principale car, comme le note M.G. Candau, Directeur général honoraire de l'OMS, « *l'une des principales sources de confusion est la multiplication des synonymes. La même entité pathologique, la même substance pharmaceutique, la même méthode diagnostique est désignée trop souvent par des noms différents* ». Entrer tous les synonymes, fussent-ils obsolètes, est donc une obligation. Le renvoi par fléchage automatique sur le terme princeps facilite la consultation. Le renvoi automatique à une définition complémentaire, désignée également par une flèche, facilite la compréhension.

Les terminologies, avec la mondialisation des connaissances, tendent à s'harmoniser. Certaines disciplines ont officialisé cette internationalisation : la microbiologie, la parasitologie, l'anatomie, l'anatomie pathologique, l'embryologie... Mais les habitudes ont la vie dure surtout en pathologie et en anatomie lorsqu'il s'agit de défendre tel ou tel découvreur national. Là aussi il faut être rigoureux tout en étant exhaustif. L'hyperspécialisation en concurrence avec l'approche multidisciplinaire des problèmes médicaux pourrait déboucher sur un véritable chaos si l'on n'y prenait garde.

Enfin l'accès au dictionnaire est très facile, soit en passant par le site de l'Académie Nationale de Médecine et sa rubrique « Dictionnaire », soit directement par le WEB en entrant « Dictionnaire de l'Académie de médecine ». Il est possible de l'enregistrer en permanence sur tout support de travail, ordinateur de bureau, tablette et même téléphone portable ; les mises à jour sont incorporées automatiquement.

* J. Bédouelle (orthopédie infantile, culture générale médicale), C. Buffet (hépatologie – gastroentérologie), V. Delmas (anatomie-embryologie, urologie), J.F. Duhamel (pédiatrie), J. Frottier (maladies infectieuses), C.P. Giudicelli (néphrologie, nutrition, santé publique), M. Germain (chirurgie de reconstruction), J. Hureau (anatomie-embryologie, chirurgie générale et digestive, droit médical), A. Marcelli (biologie, déontologie), J.L. Michaux (hématologie, bibliographie), G. Morvan (imagerie médicale), F. Rodhain (épidémiologie, entomologie médicale, médecine tropicale), J. Rouëssé (oncologie médicale), J.L. Wemeau (endocrinologie).

** R. Ardaillou (génétique), J.L. Arné (ophtalmologie), J.P. Bounhoure (cardiologie), J.F. Cordier (maladies rares), B. Dréno (dermatologie), B. Falissard (statistiques), C. Géraut (médecine du travail), M. Komajda (cardiologie), F.X. Maquart (biochimie, biologie médicale), J.P. Michel (gérontologie), J. Milliez (gynécologie-obstétrique), J.P. Olié (psychiatrie), Y. Touitou (pharmacologie), J.E. Touze (cardiologie), R. Trèves (rhumatologie)

LES RÉSULTATS DE CE TRAVAIL RESSORTENT DES STATISTIQUES DE CONSULTATION

En 2015, entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre, le dictionnaire a reçu 810 909 visites de la part de 617 513 visiteurs. Sur les 12 mois cela représente une moyenne mensuelle de 67576 visites par 51460 visiteurs (minimum en août : 43032 visites pour 32494 visiteurs – maximum en novembre : 82962 visites par 62746 visiteurs). Les consultations émanent de 120 pays, francophones en grande majorité mais également anglophones et autres, dont 25 réguliers depuis l'ouverture du site en janvier 2012. Depuis cette date la montée en puissance des consultations est considérable.

LA DIFFUSION DU DICTIONNAIRE

La mise en réseau ouverte gratuitement à tous a déjà assuré une reconnaissance du grand public qui ne manque pas de nous interroger sur tel ou tel renseignement général, voire personnel. En attestent les courriels reçus à l'Académie. Notre rôle doit rester documentaire sans nous immiscer dans le jeu de consultations médicales qui reste du domaine des médecins traitants.

Nous souhaitons par contre collaborer avec tout organisme de lexicographie générale ou médicale qui poursuit les mêmes buts que nous. En novembre 2015 une entente de partenariat a été signée entre l'Office québécois de la langue française et l'Académie Nationale de Médecine en vue de l'enrichissement du « *Grand Dictionnaire Terminologique* » numérisé édité par l'Office, par l'intégration de termes du « *Dictionnaire médical de l'Académie Nationale de Médecine* ».

Le dictionnaire a été spontanément relayé par plusieurs sites de recherche. Il y a tout intérêt à développer une telle expansion.

POUR CONCLURE

Le « *Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine* » est dorénavant un travail de continuité perpétuelle, non seulement pour combler des pans entiers de la terminologie médicale mais pour le maintenir constamment au niveau des avancées de la science médicale. Un dictionnaire sur support informatique ne peut pas, ne doit pas rester figé.

C'est un outil de défense du langage médical français et un vecteur incontournable de la pensée médicale française. Ce n'est pas faire preuve d'un chauvinisme désuet à l'époque d'une mondialisation de tous les savoirs mais, en matière de terminologie, comme l'a si bien exprimé Alain Rey : « *Quand on est entre francophones ou franco-parlant l'emploi du « globish » [global english] est une déperdition à tous les niveaux. Cela fait mal à la langue française mais d'abord et avant tout à la langue anglaise et surtout à la communication et à sa qualité* ».

RECTIFICATIF

Les auteurs de l'article intitulé «Innovations en dermatologie. Que retenir de 2015?» et publié dans le *Louvain Médical* de Février 2016, réf. *Louvain Med* 2016; 135 (2): 75-79 sont

M. Baeck, A. Herman, V. Dekeuleneer, A.-C. Deswysen, P.-D. Ghislain, B. Leroy, L. de Montjoye, I. Tromme

MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

REFERENCES

Facultés de médecine: Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

Journaux: European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.

12 mai 2016

10h00 – 10h30 Accueil

10h30 – 10h35 Introduction (M. Jadoul, Bruxelles)

10h35 – 12h30 Modalités de dialyse à domicile

Modérateurs : E. Goffin (Bruxelles)

B. De Moor (président NBNV)

- Quoi de neuf en DP en 2016 ? (S. Davies, Stoke-on-Trent)
- HD à domicile : tour d'horizon des stratégies (T. Cornelis, Hasselt)
- Nouveaux développements en dialyse péritonéale active (J.-C. Leroux, Zurich)

12h30 – 14h00 Visite stands – Lunch

14h00 – 15h30

Ateliers simultanés

Nursing :

Modérateurs : T. Goovaerts (Bruxelles)

Ph. Cugnet (Bruxelles)

- Soins post-opératoire du cathéter de DP (E. Bowes, Londres)
- Enseignements tirés de 30 ans d'expérience dans une unité d'autodialyse (Ph. Cugnet, Bruxelles)
- Soins infirmiers avant et après la création de la FAV (M. van Loon, Maastricht)

MD : atelier dialyse : faut-il encore évaluer la perméabilité péritonéale en 2016 ? « Débat pour ou contre »

Modérateurs : D. Aguilera (Vichy)

C. Verger (président RDPLF)

- Comment évaluer la perméabilité péritonéale ? (B. Bammens, Leuven)
- Tester la perméabilité péritonéale : c'est obsolète ! (K. François, Bruxelles)
- Tester la perméabilité péritonéale : c'est indispensable ! (J. Morelle, Bruxelles)

15h30 – 16h00 Pause-café

16h00 – 18h00 L'industrie nous parle de ses innovations

20h00 Dîner

13 mai 2016

08h30 – 09h00 Accueil

09h00 – 10h30 Perspectives / nouveautés en autodialyse (HD/DP)

Modérateurs : T. Lobbédez (Caen)

M. Jadoul (Bruxelles)

- Dialyse à domicile : que nous dit l'EDTA-ERA ? (W. Van Biesen, Gand)
- Analyse de l'effet centre sur l'échec précoce en DP (données RDPLF) (S. Guilloët, Caen)
- L'implantation du cathéter de dialyse péritonéale par l'infirmière de dialyse (E. Bowes, Londres)

10h30 – 11h00 Pause-café

11h00 – 11h30 Pour une transition heureuse de la pédiatrie à la médecine adulte en dialyse (J. Vande Walle, Gand)

Modérateur : N. Godefroid (Bruxelles)

11h30 – 12h30 Donnons la parole aux patients

Modérateurs : G. Cornet (président GNFB)

T. Goovaerts (Bruxelles)

12h30 – 14h00 Lunch

14h00 – 14h50 Promotion de la dialyse à domicile au Canada (P. Blake, London, On, Canada)

Modérateur : J.-M. Pochet (Bruxelles)

14h50 – 15h00 Conclusions (E. Goffin, Bruxelles)



Inscriptions

selfcaredialysis-symposium.be/fr/formulaire-inscription



Une traduction simultanée des exposés en anglais sera proposée aux participants francophones.

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 nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié 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 ?
 2. Que nous apporte cet article ?
- 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 author or authors' first-name initials and then surname. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

The text is to be typed in **1.5** line spacing, 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?
 2. What does this article bring up for us?
- 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: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buysschaert 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**



NOUVEAU !

Peramteva® La puissance de **PERINDOPRIL & AMLODIPINE**

120
cpr.

plus avantageux pour votre patient



Emballage	Prix public	Prix patient	Prix omnia
5 mg/5 mg	30 cpr. 16,14€	4,04€	2,43€
	120 cpr. 39,58€	10,40€	6,18€
5 mg/10 mg	120 cpr. 55,08€	14,09€	8,37€
10 mg/5 mg	30 cpr. 19,43€	5,17€	3,10€
	120 cpr. 71,97€	14,70€	9,70€
10 mg/10 mg	30 cpr. 20,94€	5,69€	3,42€
	120 cpr. 80,78€	14,70€	9,70€

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Peramteva® 5 mg/5 mg comprimés - Peramteva® 5 mg/10 mg comprimés - Peramteva® 10 mg/5 mg comprimés - Peramteva® 10 mg/10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Peramteva est indiqué comme thérapie de substitution pour le traitement de l'hypertension essentielle et/ou de la coronaropathie stable, chez les patients dont la pathologie est déjà maîtrisée par l'administration concomitante de péridopril et d'amlodipine à la même posologie. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. S'il est nécessaire de modifier la posologie, la dose de l'association péridopril/amlodipine peut être modifiée ou un ajustement individuel de l'association libre peut être envisagé. **Populations particulières :** Patients atteints d'insuffisance rénale et patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2) : L'élimination du péridopril diminue chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale. Le suivi médical habituel doit donc inclure une surveillance fréquente des taux de créatinine et de potassium. L'association de péridopril et d'amlodipine peut être administrée chez les patients ayant une Cl_{cr} ≥ 60 ml/min, et ne convient pas chez les patients ayant une Cl_{cr} < 60 ml/min. Chez ces patients, il est recommandé d'ajuster individuellement la dose des composants séparés. L'amlodipine utilisée à des doses similaires chez les patients âgés ou les patients plus jeunes est tolérée de la même manière. Il est recommandé d'utiliser les schémas thérapeutiques habituels chez les patients âgés, mais l'augmentation de la posologie doit s'effectuer avec prudence. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne présentent aucune corrélation avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine ne s'élimine pas par dialyse. L'utilisation concomitante de péridopril et d'alsikiren est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). **Patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2) :** Aucune recommandation de posologie n'a été établie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée ; la dose doit donc être déterminée avec prudence et le traitement doit débuter avec une dose se situant à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Afin de trouver la dose initiale et la dose d'entretien optimales chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ajuster individuellement la dose en utilisant l'association libre d'amlodipine et de péridopril. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Instaurer le traitement par amlodipine avec la dose la plus faible possible et ajuster lentement la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique :** L'association de péridopril et d'amlodipine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents, car l'efficacité et la tolérance du péridopril et de l'amlodipine en association n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration :** Voie orale. Un comprimé par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas. **Contre-indications :** - Hypersensibilité au péridopril à l'amlodipine (ou à un autre IECA), ou aux dérivés dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Antécédents d'angio-œdème associé à un traitement antérieur par IECA. - Angio-œdème héréditaire ou idiopathique. - Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). - Hypotension sévère. - Choc, y compris choc cardiogénique. - Obstruction à l'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de degré élevé). - Insuffisance cardiaque instable d'un point de vue hémodynamique, après un infarctus aigu du myocarde. - L'utilisation concomitante de péridopril et des médicaments contenant d'alsikiren est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). **Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par péridopril ou amlodipine, administrés séparément, et ils sont classés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et selon les fréquences suivantes : Très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Agranulocytose ou pancytopenie (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Péridopril : Très rare. **Affections du système immunitaire :** Réactions allergiques : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie : Amlodipine : Très rare. Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5) : Péridopril : Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques :** Insomnie : Amlodipine : Peu fréquent. Modifications de l'humeur (y compris anxiété) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Dépression : Amlodipine : Peu fréquent. Troubles du sommeil : Péridopril : Peu fréquent. Confusion : Amlodipine : Rare - Péridopril : Très rare. **Affections du système nerveux :** Somnolence (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent. Étourdissements (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Céphalées (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Dysgueusie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Tremblements : Amlodipine : Peu fréquent. Hypoesthésie : Amlodipine : Peu fréquent. Paresthésies : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Syncope : Amlodipine : Peu fréquent. Hypertonie : Amlodipine : Très rare. Neuropathie périphérique : Amlodipine : Très rare. Vertiges : Péridopril : Fréquent. **Affections oculaires :** Troubles de la vision (y compris diplopie) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Acouphènes : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. **Affections cardiaques :** Palpitations : Amlodipine : Fréquent. Angor : Péridopril : Très rare. Infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Arythmies (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. **Affections vasculaires :** Bouffées vasomotrices : Amlodipine : Fréquent. Hypotension (et effets liés à l'hypotension) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très fréquent. Vasculite : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Fréquence indéterminée. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Dyspnée : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Rhinite : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Très rare. Toux : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Fréquent. Bronchospasme : Péridopril : Peu fréquent. Pneumonie à éosinophiles : Péridopril : Très rare. **Affections gastro-intestinales :** Hyperplasie gingivale : Amlodipine : Très rare. Douleur abdominale, nausées : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Vomissements : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Dyspepsie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Transit intestinal altéré : Amlodipine : Peu fréquent. Sécheresse buccale : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Diarrhée, constipation : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Pancréatite : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Fréquent. Gastrite : Amlodipine : Très rare. **Affections hépatobiliaires :** Hépatite, ictère : Amlodipine : Très rare. Hépatite cytotoxique ou cholestatique (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (généralement associée à une cholestase) : Amlodipine : Très rare. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Œdème de Quincke : Amlodipine : Très rare. Angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des membranes muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. Érythème polymorphe : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Alopecie : Amlodipine : Peu fréquent. Purpura : Amlodipine : Peu fréquent. Coloration anormale de la peau : Amlodipine : Peu fréquent. Hyperhidrose : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Prurit : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Éruption cutanée, exanthème : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Urticaire : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. Syndrome de Stevens-Johnson : Amlodipine : Très rare. Dermite exfoliative : Amlodipine : Très rare. Photosensibilité : Amlodipine : Très rare. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Œdème malléolaire : Amlodipine : Fréquent. Arthralgies, myalgies : Amlodipine : Peu fréquent. Crampes musculaires : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Dorsalgies : Amlodipine : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires :** Troubles de la miction, nycturie, pollakiurie : Amlodipine : Peu fréquent. Insuffisance rénale : Péridopril : Peu fréquent. Insuffisance rénale aiguë : Péridopril : Très rare. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Impuissance : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Gynécomastie : Amlodipine : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Œdème : Amlodipine : Fréquent. Fatigue : Fréquent. Douleur thoracique : Amlodipine : Peu fréquent. Asthénie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Douleur : Amlodipine : Peu fréquent. Malaise : Amlodipine : Peu fréquent. **Investigations :** Prise de poids, perte de poids : Amlodipine : Peu fréquent. Augmentation des taux sériques de bilirubine et des taux d'enzymes hépatiques : Péridopril : Rare. Augmentation des taux d'urée sanguine et des taux sériques de créatinine, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Fréquence indéterminée. Informations supplémentaires concernant le composé amlodipine : Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les antagonistes du calcium. 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 - EUROSATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Teva Pharma Belgium S.A. - Laarstraat 16 - B-2610 Wilrijk. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 5 mg/5 mg : BE451537 - 5 mg/10 mg : BE451546 - 10 mg/5 mg : BE451555 - 10 mg/10 mg : BE451564. **Mode de délivrance :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Date de dernière mise à jour du RCP: 12/2014. Date de dernière approbation du RCP: 01/2015.



LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 9,17	TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 9,68
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 17,81	TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 13,58
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 10,74	TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 12,00
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 29,89	TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 25,55
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 31,90	TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 25,46
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 24,46	TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 36,76

LIPITOR® - TOTALIP®

1^{er} REFLEXE car: Chapitre I – remboursés en B – SANS formalités



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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés - Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypercholestérolémié standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor/Totalip doit débiter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40 mg d'atorvastatine une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Patients âgés :** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique : Hypercholestérolémie :** L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en œuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor/Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor/Totalip ; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. 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 Lipitor/Totalip. 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 Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Affections gastro-intestinales : Fréquent : douleur abdominale. Investigations : Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184073 - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184064 - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE184064 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401064 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401064 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401116 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401116 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401091 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401107 - Totalip 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401116 - Totalip 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401125 - Totalip 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401143 - Totalip 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : BE401152 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg : 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation : 30 mars 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2015. Sous prescription médicale.