

MAI 2015

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



**Louvain
édical**



**Congrès UCL
de MÉDECINE GÉNÉRALE
28, 29 et 30 mai 2015**

Congrès UCL

de

MÉDECINE GÉNÉRALE

28, 29 et 30 mai 2015

Jeudi 28 mai

De 09h00 à 17h00

> ANESTHÉSIE ET MG

- ▶ 09h00 : Progrès récents en médecine périopératoire : nouveaux usages des marqueurs inflammatoires (*P. Forget*)
- ▶ 09h30 : Mise au point préopératoire, qu'envisage-t-on chez le patient fragile ? (*A. Pospiech*)
- ▶ 10h00 : Douleur résiduelle postopératoire, que peut-on faire ? (*A. Steyaert*)

> LE PIED

- ▶ 11h00 : Douleurs du pied, comment la clinique peut nous guider ? (*V. Gombault*)
- ▶ 11h30 : Les orthèses, les semelles soignent-elles plus que le pied ? Rôle du podologue en 2015 ? (*P-A. Deleu*)
- ▶ 12h00 : Les nouveautés intéressantes pour le MG en chirurgie du pied (*Th. Leemrijse*)

> AMA : VACCINATION EN QUESTION

- ▶ 13h30 : Vaccinations (*P.Trefois*)
- ▶ 14h00 : Schéma vaccinal des milieux de garde en communauté française (*I. Morales, T. Goetghebuer*)
- ▶ 14h30 : Plaidoyer pour un libre choix vaccinal (*P. Lannoye*)

> GÉRIATRIE

- ▶ 15h30 : Polymédication (*B. Boland, O. Dalleur*)
- ▶ 16h00 : Mon patient âgé est en bonne santé et perd du poids (*P. Cornette*)
- ▶ 16h30 : Placement de la personne âgée (*J. Paul*)

Samedi 30 mai

De 09h00 à 12h30

> MALADIES INFECTIEUSES

- ▶ 09h00 : Vaccins chez l'adulte : Quoi de neuf ? (*B. Vandercam*)
- ▶ 09h30 : Durée de l'antibiothérapie (*L. Belkhir*)
- ▶ 10h00 : Infections importées (*JC. Yombi*)

> OPHTALMOLOGIE

- ▶ 11h00 : Oeil rouge (*L. Levecq*)
- ▶ 11h30 : Cataracte (*N. Levi*)
- ▶ 12h00 : Oeil et médicaments (*M. Hoebeke*)

Vendredi 29 mai

De 09h00 à 17h30

> NUTRITION

- ▶ 09h00 : Intérêts des suppléments de vitamines ? (*J-P. Thissen*)
- ▶ 09h30 : Nutrition du sportif (*S. Pieters*)
- ▶ 10h00 : Obésité de l'enfant et de l'adolescent (*V. Beauloye*)

> AMA : GESTION DES ASSUÉTUDES

- ▶ 11h00 : Nouvelles drogues ? Le système belge d'alerte précoce (*M. Hogge*)
- ▶ 11h30 : La réduction des risques, quel impact sur la santé ? (*V. Saliez*)
- ▶ 12h00 : Comment aborder la consultation ? (*D. Lamy*)
- > 12h30 : Symposium satellite : Les inhibiteurs du SGLT2, une nouvelle classe d'agents hypoglycémiants pour le diabète de type 2 (*M. Hermans*)

> ORL

- ▶ 14h00 : Actualités dans la chirurgie de la surdité (*M. Decat*)
- ▶ 14h30 : Traitements actuels des acouphènes (*N. Deggouj*)
- ▶ 15h00 : Prise en charge des otites externes (*G. De Bie*)

> NEUROLOGIE

- ▶ 16h00 : SEP : traitement de fond et symptomatique ; la place du MG dans le suivi (*V. Van Pesch*)
- ▶ 16h30 : Conseils pour les patients migraineux (*J-M. Maloteaux*)
- ▶ 17h00 : Examen neurologique du patient adulte, sa place dans le diagnostic chez le MG (*A. Jeanjean*)

Lieu

UCL Bruxelles

Auditoires cliniques

Roi Baudouin B

Avenue Mounier

1200 Bruxelles

Informations et inscription :

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

COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. LIETAER, G. OLDENHOVE,
A. PASQUET
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical
S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET
Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

- Etudiants, jeunes promus, Maccs : 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^{er} 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

Mai 2015

Congrès UCL de Médecine Générale
28, 29, 30 mai 2015

ANESTHÉSIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

Progrès récents en médecine périopératoire : nouveaux usages des marqueurs inflammatoires

P. Forget, L. Vanderessen, M. De Kock 201

Douleur résiduelle postopératoire, que peut-on faire ?

A. Steyaert, P. Lavand'homme, M. De Kock 204

LE PIED

Les douleurs du pied : comment la clinique peut nous guider ?

V. Gombault, P-A. Deleu, B. Devos Bevernage, Th. Leemijse, P. Maldague . 208

Les orthèses plantaires soignent-elles plus que le pied ?

P-A. Deleu, B. Devos Bevernage, V. Gombault, P. Maldague, Th. Leemijse . 212

Les nouveautés intéressantes pour le médecin généraliste en chirurgie du pied

Th. Leemijse, B. Devos Bevernage, V. Gombault, P. Maldague, P-A. Deleu . 216

GÉRIATRIE

STOPP/START.v2 : un outil à jour pour la qualité de la prescription chez les patients âgés de 65 ans et plus

O. Dalleur, A. Mouton, S. Marien, B. Boland 219

Sommaire

Mai 2015

Congrès UCL de Médecine Générale 28, 29, 30 mai 2015

NUTRITION

Intérêts des suppléments de vitamines ?

J.P. Thissen 224

La prise en charge nutritionnelle et diététique du sportif d'endurance

S. Pieters 229

Prise en charge de l'enfant et adolescent en excès de poids

V. Beauloye, M. Dassy, N. Jodogne 232

AMA : GESTION DES ASSUÉTUDES

Le système d'alerte précoce sur les drogues: un outil de prévention et de réduction des risques

M. Hogge 237

Comment aborder la consultation en assuétudes ?

D. Lamy 241

SYMPOSIUM SATELLITE

Les glucorétiques inhibant le SGLT dans le traitement du diabète de type 2 : quel rapport coûts-bénéfices ?

M.P. Hermans 243

O.R.L.

L'otite externe aiguë

G. De Bie 247

NEUROLOGIE

La sclérose en plaques : traitements de fond, traitements symptomatiques et rôle du médecin, généraliste dans le suivi

V. van Pesch, S. El Sankari 249

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Protection prouvée¹

JE NE VOUDRAIS PAS
QU'UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE (TVP)
OU UNE EMBOLIE PULMONAIRE (EP) PERTURBE MA VIE
Nicole

NOUVEAU

5 ANS D'EXPÉRIENCE
EN PRÉVENTION D'AVC EN FA
**MAINTENANT REMBOURSÉ EN TVP
ET EMBOLIE PULMONAIRE***

Pourquoi Pradaxa[®]:

- Simple d'emploi²
- Sécurité supérieure par rapport à la warfarine³
- Données de sécurité jusqu'à 36 mois de traitement⁴

www.pradaxa.be

PRÉVENTION
TEVp
EN ORTHOPÉDIE

PRÉVENTION
DES AVC
EN FA[§]

NOUVEAU
TRAITEMENT
DE LA TVP/EP

NOUVEAU
PRÉVENTION DE
LA RÉCIDIVE
DE LA TVP/EP



 **Boehringer
Ingelheim**

* Pradaxa est indiqué dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte

§ FA non-valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque (voir RCP)

1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876

2. Pradaxa RCP

3. Schulman et al. Circulation, 2014;129:764-772

4. Schulman et al. NEJM, 2013;368:709-718

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Pradaxa 150 mg gélules Pradaxa 110 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 150 mg ou 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate). **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Gélule composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur crème de taille 0 ou 1, rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R150 ou R110 ». **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FNAV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II) ; diabète ; hypertension artérielle. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FNAV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP) La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour après un traitement par un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. La durée du traitement doit être individualisée après une évaluation approfondie des bénéfices du traitement par rapport au risque de saignement. Une courte durée de traitement (au moins 3 mois) doit être basée sur les facteurs de risque transitoire (par exemple, chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être basées sur les facteurs de risque permanents ou la présence de formes idiopathiques de TVP ou d'EP. Prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour : patients âgés de 80 ans ou plus patients traités de façon concomitante par le vérapamil Pour les groupes suivants, la dose quotidienne de Pradaxa de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement : Patients âgés de 75 à 80 ans Patients présentant une insuffisance rénale modérée Patients présentant une gastrite, une oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien Autres patients présentant un risque augmenté de saignement Pour la TVP/EP, la recommandation relative à l'utilisation de Pradaxa à la dose de 220 mg, administrée sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour, est basée sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique. Voir ci-dessous. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale ou pour la TVP/EP. La recommandation relative à l'utilisation de Pradaxa à la dose de 220 mg, administrée sous forme d'une gélule de 110 mg deux fois par jour, est basée sur des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques et n'a pas été étudiée dans ce contexte clinique. Voir ci-dessous. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale ou pour la TVP/EP. La dose quotidienne chez les patients âgés de 75 à 80 ans est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé. La dose quotidienne chez les patients de 80 ans ou plus doit être de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population. L'insuffisance rénale étant fréquente chez les patients âgés (>75 ans), la fonction rénale doit être évaluée en calculant la ClCr avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Au cours du traitement, la fonction rénale doit également être évaluée au minimum une fois par an chez les patients traités par Pradaxa et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) (voir rubrique « Contre-indications »). Patients présentant un risque hémorragique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Les patients présentant un risque hémorragique accru doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie). Le médecin pourra envisager une adaptation de la dose après l'évaluation du bénéfice et du risque potentiel chez un patient donné. Un test de coagulation peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. En cas d'exposition excessive au dabigatran chez des patients à risque hémorragique élevé, une dose de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, est recommandée. Le traitement doit être arrêté en cas de saignement cliniquement pertinent. Une dose de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une oesophagite ou un reflux gastro-oesophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur. Évaluation de la fonction rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) : Pour tous les patients ; Avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (voir rubrique « Contre-indications »). Pradaxa est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments) Exigences supplémentaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans : La fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par Pradaxa au minimum une fois par an et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments par exemple). La méthode d'évaluation de la fonction rénale (ClCr en mL/min) lors du développement clinique de Pradaxa était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Si la créatininémie est exprimée en mmol/L : $1,23 \times (140 - \text{âge [années]}) \times \text{poids [kg]} \times 0,85$ pour les femmes / $72 \times \text{créatininémie [mg/dL]}$ Cette méthode est recommandée pour évaluer la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Pradaxa. Populations particulières Insuffisance rénale (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), le traitement par Pradaxa est contre-indiqué (voir rubrique « Contre-indications »). Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr 50–80 mL/min). Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30–50 mL/min), la dose recommandée de Pradaxa est également de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose de Pradaxa à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, devra être envisagée. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil) (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'amiodarone ou la quinidine. La posologie doit être réduite à 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et vérapamil. Dans ce cas, Pradaxa et le vérapamil doivent être pris simultanément. Poids (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire, mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients pesant moins de 50 kg. Sexe (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Insuffisance hépatique (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des principales études. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de Pradaxa n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées (voir rubrique Contre-indications). Changement de traitement (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale Il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran etexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale. Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa Il convient d'arrêter l'anticoagulant par voie parentérale et d'administrer le dabigatran etexilate 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse). Passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK) L'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la ClCr, comme suit : ClCr ≥ 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate ClCr < 30–50 mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate Pradaxa pouvant augmenter l'INR, l'INR reflète davantage l'effet des AVK lorsque Pradaxa aura été interrompu pendant au moins deux jours. Avant ce délai, les valeurs de l'INR doivent être interprétées avec prudence. Passage des AVK à Pradaxa Les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran etexilate peut être administré dès que l'International Normalized Ratio (INR) est < 2,0. Cardioversion (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Les patients peuvent rester sous dabigatran etexilate lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. Population pédiatrique (prévention des AVC/ES liés à la FA) Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Pradaxa dans la population pédiatrique dans l'indication : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients présentant une FNAV. Population pédiatrique (TVP/EP) La sécurité et l'efficacité de Pradaxa chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont présentées dans la rubrique « Effets indésirables », mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Dose oubliée (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Il est toujours possible de prendre une dose de dabigatran oubliée jusqu'à 6 heures avant la dose programmée suivante. Dans les 6 heures précédant le moment d'administration de la prochaine dose, ne pas rattraper la dose oubliée. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée. Mode d'administration (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Les gélules de Pradaxa peuvent être prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement. CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (« Liste des excipients ») du RCP. Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») Saignement évolutif cliniquement significatif Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasmes malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices oesophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrysme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intracrânienne ou intracérébrale Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants viraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans les circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la ciclosporine, l'itraconazole et la dronédarone Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant. EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de sécurité d'emploi Dans l'étude pivot évaluant la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, 12 042 patients au total ont été traités par dabigatran etexilate. Parmi ceux-ci, 6059 ont reçu 150 mg de dabigatran etexilate deux fois par jour et 5983 ont reçu des doses de 110 mg deux fois par jour. Au cours des deux études contrôlées avec comparateur actif sur le traitement de la TVP/EP, RE-COVER et RE-COVER II, un total de 2 553 patients ont été inclus dans l'analyse de la sécurité du dabigatran etexilate. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran etexilate de 150 mg deux fois par jour. Les effets indésirables des deux traitements, le dabigatran etexilate et la warfarine, ont été comptabilisés à partir de la première prise de dabigatran etexilate ou de warfarine, après que le traitement par voie parentérale ait été interrompu (période de traitement par voie orale uniquement). Cela inclut tous les effets indésirables survenus au cours du traitement par le dabigatran. Tous les effets indésirables survenus au cours du traitement par la warfarine sont également inclus, à l'exception de ceux observés au cours de la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement par voie parentérale. Au total, 2 114 patients ont été traités dans l'étude contrôlée avec comparateur actif sur la prévention de la TVP/EP, RE-MEDY, et dans celle contrôlée par un placebo sur la prévention de la TVP/EP, RE-SONATE. Tous les patients ont reçu des doses de dabigatran etexilate de 150 mg deux fois par jour. Au total, 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités pour la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans), 14 % des patients traités pour une TVP/EP et 15 % des patients traités pour la prévention d'une TVP/EP ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,6 % des patients présentant une fibrillation atriale traités au long cours en prévention de l'AVC et de l'ES et chez 14,4 % des patients traités pour une TVP/EP. En outre, des saignements sont survenus chez 19,4 % des patients au cours de l'étude RE-MEDY sur la prévention de la TVP/EP et chez 10,5 % des patients au cours de l'étude RE-SONATE sur la prévention de la TVP/EP. Dans la mesure où les populations de patients traités dans les trois indications ne sont pas comparables et où les événements hémorragiques sont répartis dans divers systèmes classe organe (SOC), un résumé des hémorragies majeures et des hémorragies de tout type classées par indication est présenté dans les tableaux ci-dessous. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. Tableau résumé des effets indésirables Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables identifiés lors des études de prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale, et de traitement et de prévention de la TVP/EP. Ils sont classés par système classe organe et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être évaluée à partir des données disponibles). Tableau 4 : Effets indésirables Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale Traitement et prévention de la TVP/EP Système classe organe/préférence Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique Anémie Fréquent Diminution de l'hémoglobine Peu fréquent Fréquence indéterminée Thrombopénie Peu fréquent Rare Diminution de l'hématocrite Rare Fréquence indéterminée Affections du système immunitaire Hypersensibilité médicamenteuse Peu fréquent Peu fréquent Rash Peu fréquent Peu fréquent Prurit Peu fréquent Réaction anaphylactique Rare Rare Angio-œdème Rare Rare Rare Rare Rare Bronchospasme Fréquence indéterminée Fréquence indéterminée Affections du système nerveux Hémorragie intracrânienne Peu fréquent Rare Affections vasculaires Hématome Peu fréquent Peu fréquent Hématome Peu fréquent Peu fréquent Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Epistaxis Fréquent Fréquent Hémoptysie Peu fréquent Peu fréquent Affections gastro-intestinales Hémorragie gastro-intestinale Fréquent Fréquent Douleurs abdominales Fréquent Peu fréquent Diarrhée Fréquent Peu fréquent Dyspepsie Fréquent Fréquent Nausée Fréquent Peu fréquent Hémorragie rectale Peu fréquent Fréquent Hémorragie hémorroïdaire Peu fréquent Peu fréquent Ulcère gastro-intestinal, incluant l'ulcère de l'oesophage Peu fréquent Peu fréquent Gastro-oesophagite Peu fréquent Peu fréquent Reflux gastro-oesophagien Peu fréquent Peu fréquent Vomissements Peu fréquent Peu fréquent Dysphagie Peu fréquent Rare Affections hépatobiliaires Anomalie de la fonction hépatique/anomalie des tests de la fonction hépatique Peu fréquent Peu fréquent Augmentation de l'alanine aminotransférase Peu fréquent Peu fréquent Augmentation de l'aspartate aminotransférase Peu fréquent Peu fréquent Augmentation des enzymes hépatiques Rare Peu fréquent Hyperbilirubinémie Rare Fréquence indéterminée Affections de la peau et du tissu sous-cutané Hémorragie cutanée Fréquent Fréquent Affections musculo-squelettiques et systémiques Hématome Rare Peu fréquent Affections du rein et des voies urinaires Hémorragie du tractus ur-génital, incluant l'hématurie Fréquent Fréquent Troubles généraux et anomalies au site d'administration Hémorragie au site d'injection Rare Rare Hémorragie au site d'un cathéter Rare Rare Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Hémorragie traumatique Rare Peu fréquent Hémorragie au site d'incision Rare Rare Saignement Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FNAV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) Le tableau ci-dessous présente les événements hémorragiques classés en hémorragies majeures et hémorragies de tout type au cours de l'étude pivot qui a évalué la prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale. Tableau 5 : Événements hémorragiques au cours d'une étude évaluant la prévention de l'AVC d'origine thromboembolique et de l'ES chez les patients présentant une fibrillation atriale Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour Warfarine Sujets randomisés 6015 6076 6022 Hémorragies majeures 347 (2,92 %) 409 (3,40 %) 426 (3,61 %) Hémorragie intracrânienne 27 (0,23 %) 39 (0,32 %) 91 (0,77 %) Hémorragie GI 134 (1,13 %) 192 (1,60 %) 128 (1,09 %) Hémorragie fatale 26 (0,22 %) 30 (0,25 %) 42 (0,36 %) Hémorragies mineures 1566 (13,16 %) 1787 (14,85 %) 1931 (16,37 %) Hémorragies de tout type 1759 (14,78 %) 1997 (16,60 %) 2169 (18,39 %) L'hémorragie majeure était définie comme répondant à un ou plusieurs des critères suivants : Hémorragie associée à une réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g/L ou entraînant une transfusion d'au moins 2 unités de sang ou de culots globulaires. Hémorragie symptomatique dans une zone ou un organe critique : intraoculaire, intracrânienne, intracrânienne ou intraculinaire associée à un syndrome des loges, une hémorragie rétroptéonéale, une hémorragie intra-articulaire ou une hémorragie péricardique. Les hémorragies majeures étaient considérées comme menaçant le pronostic vital si elles correspondaient aux critères suivants : hémorragie fatale ; hémorragie intracrânienne symptomatique ; réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 5 g/L ; transfusion d'au moins 4 unités de sang ou de culots globulaires ; hémorragie associée à une hypotension nécessitant le recours à des médicaments inotropes intraveineux ; hémorragie nécessitant une intervention chirurgicale. Les patients randomisés dans le groupe dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour ou 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement inférieur d'hémorragies menaçant le pronostic vital et d'hémorragies intracrâniennes par rapport aux patients sous warfarine (p < 0,05). Le dabigatran etexilate aux deux doses présentait également un taux global de saignement significativement plus faible. Les patients affectés par randomisation à un traitement par dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement inférieur d'hémorragies majeures par rapport aux patients sous warfarine (risque relatif 0,81 [p=0,0027]). Les patients randomisés dans le groupe dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour présentaient un risque significativement plus élevé d'hémorragies GI majeures par rapport aux patients sous warfarine (risque relatif 1,48 [p=0,0005]). Cet effet a été principalement observé chez les patients ≥ 75 ans. Le bénéfice clinique du dabigatran dans la prévention de l'AVC et de l'ES ainsi que la diminution du risque d'HIC par rapport à la warfarine est maintenu dans les sous-groupes, par exemple en fonction de l'insuffisance rénale, de l'âge, de l'utilisation concomitante de médicaments tels que des antiplaquettaires ou des inhibiteurs de la P-gp. Alors que certains sous-groupes de patients sont exposés à un risque majoré d'hémorragies majeures lorsqu'ils sont traités par un anticoagulant, le risque accru de saignement par le dabigatran est dû aux hémorragies GI, généralement observées dans les 3-6 premiers mois suivants l'initiation du traitement par dabigatran etexilate. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (traitement de la TVP/EP) Le tableau ci-dessous présente les événements hémorragiques survenus au cours des études pivots poolées RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Au cours des études poolées, les critères principaux de sécurité (hémorragie majeure, hémorragie majeure ou cliniquement pertinente et hémorragie de tout type) ont été significativement inférieurs par rapport à la warfarine à un niveau alpha nominal de 5 %. Tableau 6 : Événements hémorragiques survenus au cours des études RE-COVER et RE-COVER II portant sur le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour Warfarine Risque relatif vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %) Patients inclus dans l'analyse de sécurité 2 456 2 462 Événements hémorragiques majeurs 24 (1,0 %) 40 (1,6 %) 0,60 (0,36 ; 0,99) Hémorragie intracrânienne 2 (0,1 %) 4 (0,2 %) 0,50 (0,19 ; 2,74) Hémorragie GI majeure 10 (0,4 %) 12 (0,5 %) 0,83 (0,36 ; 1,93) Hémorragie menaçant le pronostic vital 4 (0,2 %) 6 (0,2 %) 0,66 (0,19 ; 2,36) Événements hémorragiques majeurs / hémorragies cliniquement significatives 109 (4,4 %) 189 (7,7 %) 0,56 (0,45 ; 0,71) Hémorragies de tout type 354 (14,4 %) 503 (20,4 %) 0,67 (0,59 ; 0,77) Tout type d'hémorragie GI 70 (2,9 %) 55 (2,2 %) 1,27 (0,90 ; 1,82) Les événements hémorragiques des deux traitements ont été comptabilisés à partir de la première prise de dabigatran etexilate ou de warfarine, après que le traitement par voie parentérale ait été interrompu (période de traitement par voie orale uniquement). Cela inclut tous les événements hémorragiques survenus au cours du traitement par le dabigatran etexilate. Tous les événements hémorragiques qui sont survenus au cours du traitement par la warfarine sont également inclus, à l'exception de ceux observés au cours de la période de chevauchement entre la warfarine et le traitement par voie parentérale. La définition des événements hémorragiques majeurs (EHM) a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostasie. Un événement hémorragique a été classé comme un EHM s'il remplissait au moins l'un des critères suivants : Hémorragie fatale Hémorragie symptomatique dans une région ou un organe critique, par exemple intracrânienne, intracrânienne, intracrânienne, intra-articulaire ou péricardique, ou intraculinaire avec syndrome des loges. Pour qu'une hémorragie dans une région ou un organe critique soit classée comme un EHM, elle devait être associée à un tableau clinique symptomatique Hémorragie provoquant une diminution de l'hémoglobine de 20 g/L (1,24 mM/L) ou plus, ou entraînant la transfusion d'au moins deux unités de sang total ou de globules rouges Le tableau ci-dessous présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RE-MEDY portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour Warfarine Risque relatif vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %) Patients traités 1 430 1 426 Événements hémorragiques cliniquement significatifs (EHCS, hémorragies de tout type) ont été significativement inférieurs à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant du dabigatran etexilate par rapport à ceux traités par la warfarine. Tableau 7 : Événements hémorragiques survenus au cours de l'étude RE-MEDY portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour Warfarine Risque relatif vs warfarine (intervalle de confiance à 95 %) Patients traités 1 430 1 426 Événements hémorragiques majeurs 13 (0,9 %) 25 (1,8 %) 0,54 (0,25 ; 1,16) Hémorragie intracrânienne 2 (0,1 %) 4 (0,3 %) 0,30 (0,08 ; 1,05) Non calculable* Hémorragie menaçant le pronostic vital 1 (0,1 %) 3 (0,2 %) 0,32 (0,05 ; 2,00) Non calculable* Événements hémorragiques majeurs / hémorragies cliniquement significatives 80 (5,6 %) 145 (10,2 %) 0,55 (0,41 ; 0,72) Hémorragies de tout type 278 (19,4 %) 373 (26,2 %) 0,71 (0,61 ; 0,83) Tout type d'hémorragie GI 45 (3,1 %) 32 (2,2 %) 1,39 (0,87 ; 2,20) * Le risque relatif ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu dans l'un ou l'autre traitement. La définition des EHM a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostasie décrites dans les études RE-COVER et RE-COVER II. Le tableau ci-dessous présente les événements hémorragiques survenus au cours de l'étude pivot RE-SONATE portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Les taux des EHM/EHCS combinés et des hémorragies de tout type ont été significativement inférieurs à un niveau alpha nominal de 5 % chez les patients recevant le placebo par rapport à ceux traités par le dabigatran. Tableau 8 : Événements hémorragiques survenus au cours de l'étude RE-SONATE portant sur la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) Dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour Placebo Risque relatif vs placebo (intervalle de confiance à 95 %) Patients traités 684 659 Événements hémorragiques majeurs (0,3 %) 0 Non calculable* Hémorragie intracrânienne 0 Non calculable* Hémorragie GI majeure 2 (0,3 %) 0 Non calculable* Hémorragie menaçant le pronostic vital 0 Non calculable* Événements hémorragiques majeurs / hémorragies cliniquement significatives 36 (5,3 %) 13 (2,0 %) 2,69 (1,43 ; 5,07) Hémorragies de tout type 72 (10,5 %) 40 (6,1 %) 1,77 (1,20 ; 2,61) Tout type d'hémorragie GI 5 (0,7 %) 2 (0,3 %) 2,38 (0,46 ; 12,27) * Le risque relatif ne peut pas être estimé car aucun événement n'est survenu dans l'un ou l'autre traitement. La définition des EHM a suivi les recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostasie décrites dans les études RE-COVER et RE-COVER II. Infarctus du myocarde Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FNAV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) Dans l'étude RELY, il a été observé une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde dans les groupes dabigatran par rapport à la warfarine. Le taux était de 0,64 % dans le groupe warfarine, 0,82 % dans le groupe dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour et 0,81 % dans le groupe dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP) Dans les trois études contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate par rapport à ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % vs 0,2 % au cours des études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; 0,8 % vs 0,1 % au cours de l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation a été statistiquement significative dans cette étude (p = 0,022). Dans l'étude RE-SONATE, qui a comparé le dabigatran etexilate à un placebo, le taux d'IM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo. Population pédiatrique (TVP/EP) Dans l'étude clinique 1160.88, au total 9 adolescents (âgés de 12 à 18 ans) présentant un diagnostic d'EVEV primaire ont reçu une dose orale initiale de dabigatran etexilate de 1,71 (± 10 %) mg/kg de poids corporel. Sur la base des concentrations de dabigatran déterminées par le test du temps de thrombine dilué et l'évaluation clinique, la dose a été ajustée à la dose cible de 2,14 (± 10 %) mg/kg de poids corporel de dabigatran etexilate. Deux patients (22,1 %) ont présenté des effets indésirables non graves (reflux gastro-oesophagien / douleur abdominale ; gêne abdominale) et un patient (11,1 %) a présenté un événement indésirable grave non relié au traitement (récidive d'EVEV de la jambe) au cours de la période post-traitement au-delà de trois jours après l'arrêt du dabigatran etexilate. 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Site internet : www.afmps.be / e-mail : adversedrugreactions@afagg.afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Site internet : <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> MODE DE DÉLIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-52116 Ingelheim am Rhein Allemagne NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/08/442/005 PRADAXA 110 mg 100x1 gélule EU/1/08/442/007 PRADAXA 110 mg 60x1 gélule EU/1/08/442/014 PRADAXA 110 mg 3 x (60x1) gélule EU/1/08/442/011 PRADAXA 150 mg 60x1 gélule EU/1/08/442/012 PRADAXA 150 mg 3 x (60x1) gélule DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 12/2014 REPRÉSENTANT LOCAL Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles

Pradaxa® 150mg x 60 caps -
110mg x 60 caps: 86,56€

Pradaxa® 150mg x 180 caps -
110mg x 180 caps: 241,14€



Sommaire

Mai 2015

Congrès UCL de Médecine Générale 28, 29, 30 mai 2015

NEUROLOGIE

Conseils aux patients migraineux

J.M. Maloteaux..... 255

L'examen neurologique en médecine générale

A. Jeanjean 258

MALADIES INFECTIEUSES

Maladies importées : focus sur la fièvre au retour d'un voyage des tropiques

J.C. Yombi..... 261

OPHTALMOLOGIE

La cataracte en pratique

N. levi 268

Directives 273



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 €

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, œdème, troubles trophiques. Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1,000 à <1/100) ; rare (≥1/10,000 à <1/1,000) ; très rare (<1/10,000) fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : rare : vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastro-intestinales** : 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** : œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème 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@fagg-afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **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 : capacité, 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 léthal 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, glycérol, 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 RENOUVELLEMENT 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

1. Nicolaidis et al. International Angiology, 2014 Vol 33 No 2
Grade system: 1B = strong recommendation based on moderate evidence



Votre partenaire en phlébologie

Congrès UCL de Médecine Générale 28, 29, 30 mai 2015

Progrès récents en médecine périopératoire : nouveaux usages des marqueurs inflammatoires

P. Forget, L. Vanderessen, M. De Kock

Louvain Med 2015; 134 (5): 201-203

La prise en compte de l'inflammation périopératoire, nous amène à considérer de nouvelles stratégies de dépistage, de stratification des patients, d'optimisation préopératoire, surtout en cas de cancer mais aussi chez le patient fragile. Le médecin généraliste peut aujourd'hui travailler avec les médecins hospitaliers, dans le cadre d'une chaîne de soins, pour mieux documenter, comprendre et adapter les stratégies de prise en charge périopératoire, dans l'espoir de faciliter la résolution de la phase postopératoire.

Douleur résiduelle postopératoire, que peut-on faire ?

A. Steyaert, P. Lavand'homme, M. De Kock

Louvain Med 2015; 134 (5): 204-207

La douleur résiduelle est fréquente après les chirurgies les plus courantes et peut avoir un impact important sur la qualité de vie de patients opérés. Une fois chronique, elle est difficile à traiter. L'identification la plus précoce possible des patients à risque est donc capitale pour optimiser leur prise en charge et espérer prévenir leur survenue. Cette prise en charge doit idéalement se faire en collaboration avec le chirurgien et le médecin traitant du patient et associer différentes modalités de traitement dans une optique multimodale et biopsychosociale.

Les douleurs du pied : comment la clinique peut nous guider ?

V. Gombault, P-A. Deleu, B. Devos Bevernage, Th. Leemijse, P. Maldague

Louvain Med 2015; 134 (5): 208-211

Lorsqu'un patient se présente avec des douleurs du pied, un diagnostic précis doit être établi. L'anamnèse dirigée et l'examen clinique sont les étapes essentielles de cette démarche. Nous allons, à l'aide d'exemples, détailler l'examen clinique de situations fréquentes de talalgie, de métatarsalgie et d'avant-pied douloureux.

Les orthèses plantaires soignent-elles plus que le pied ?

P-A. Deleu, B. Devos Bevernage, V. Gombault, P. Maldague, Th. Leemijse

Louvain Med 2015; 134 (5): 212-215

Les orthèses plantaires sont couramment prescrites pour diverses pathologies musculo-squelettiques du membre inférieur induites par une anomalie fonctionnelle du pied et de la cheville. Par effet de couplage cinématique entre les différents segments du pied et du membre inférieur, les orthèses plantaires ont un impact sur les structures plus proximales et peuvent par conséquent traiter efficacement des pathologies musculo-squelettiques du membre inférieur autres que le pied.

Les nouveautés intéressantes pour le médecin généraliste en chirurgie du pied

Th. Leemrijse, B. Devos Bevernage, V. Gombault, P. Maldague, P-A. Deleu

Louvain Med 2015; 134 (5): 216-218

La chirurgie de pied doit suivre les règles strictes de chirurgie orthopédique et utiliser les techniques fiables et reproductibles s'appuyant sur la biomécanique appliquée. Une évaluation minutieuse et une planification prudente sont requises. Les pratiques de mode doivent être regardées avec critique avant de pouvoir être validées.

Actuellement, l'innovation consiste principalement dans le développement de modèles expérimentaux basés sur la reconstruction d'éléments finis des structures anatomiques. Ces modèles devraient permettre la planification et la modélisation des techniques opératoires.

STOPP/START.v2 : un outil à jour pour la qualité de la prescription chez les patients âgés de 65 ans et plus

O. Dalleur, A. Mouton, S. Marien, B. Boland

Louvain Med 2015; 134 (5): 219-223

L'outil STOPP/START.v2, mis à jour et présenté ici sous une forme pratique et synthétique, permet l'évaluation des traitements médicamenteux prescrits aux patients de 65 ans et plus. Cet outil s'intègre à une démarche globale d'amélioration de la prise en charge du patient âgé et est destiné à tous les milieux de soins. L'outil permet entre autres de mettre en évidence les médicaments des systèmes nerveux et cardiovasculaire, fréquemment inappropriés dans cette population. Destiné à stimuler la remise en question des médicaments pris par le patient, l'outil s'utilise en concertation avec des collègues soignants et en partenariat avec le patient.

Intérêts des suppléments de vitamines ?

J.P. Thissen

Louvain Med 2015; 134 (5): 224-228

Malgré un intérêt soutenu de la part du grand public, la supplémentation en micronutriments, en particulier en vitamines, ne semble pas exercer d'effets bénéfiques dans la prévention des maladies cardiovasculaires et du cancer chez des individus sains consommant une alimentation équilibrée. Hormis quelques situations spécifiques (femmes enceintes, seniors,...), les suppléments de vitamines doivent donc être réservés aux cas de carences.

La prise en charge nutritionnelle et diététique du sportif d'endurance

S. Pieters

Louvain Med 2015; 134 (5): 229-231

Lors des jeux olympiques de l'antiquité, les entraîneurs accordaient une place importante à l'alimentation des champions. En effet, de manière empirique, ils avaient constaté qu'un bon entraînement devait se compléter d'une alimentation de qualité. Les croyances étaient nombreuses et ils étaient persuadés que la force provenait de l'animal consommé. Heureusement au 20ème siècle, grâce aux dernières découvertes en physiologie du sport et en nutrition, les notions ont fortement évolués. Actuellement, les besoins alimentaires des sportifs sont assez bien connus. Afin de placer les sportifs dans les meilleures conditions, il est essentiel de définir et tester des stratégies nutritionnelles basées sur l'hydratation, la surcharge en glucides, les besoins en protéines, sans oublier les besoins en micro-nutriments.

NOUVEAU pour vos patients
diabétiques de type 2

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

...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 poids^{†2}

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

1 injection hebdomadaire¹

Once-weekly 

BYDUREON®

exénatide 2mg poudre et solvant pour
suspension injectable à libération prolongée

§ www.inami.be

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

2. BYDUREON. 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 **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle. **4.DONNEES CLINIQUES** **4.1Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2Posologie 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 l'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Populations particulières****Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Insuffisants rénaux** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque kit doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Un apprentissage adéquat est recommandé pour les personnes autres que professionnels de santé administrant le produit. Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ». **4.3Contre-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.II y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.**Maladie gastro-intestinale sévère** BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère. **Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares 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 méglitinides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères.**Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent. **4.5 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). **Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON issues des études cliniques avec une incidence ≥ 1 % sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Les données source comprennent deux études contrôlées versus placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine

(une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements anti-diabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000), très rare (< 1/10\ 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent³), Diminution de l'appétit (Fréquent³) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent³)**Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent³),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent³), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent³),Distension abdominale, Eructation (fréquent³),Constipation (Très fréquent³),Flatulence (fréquent³) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée)**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée²), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent³),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée²) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent³),Fatigue (fréquent³), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Somnolence (fréquent³). ¹ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) ² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON.³ La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.⁴ Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 2 898 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi).**Les effets indésirables observés après commercialisation issus de la notification spontanée et des études cliniques avec exénatide deux fois par jour et n'ayant pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous :** **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées (rare²) **Affections du système nerveux** Dysgueusie (Peu fréquent²) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Hyperhidrose (Fréquent¹), Alopecie (Rare²) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent¹), **Investigations** Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, parfois associés à des saignements (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare²). ¹ Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour.² Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour.**Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %).A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.**Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué au cours de 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. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **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. **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/11/696/001-002 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 10-2014

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

Prise en charge de l'enfant et adolescent en excès de poids

V. Beauloye, M. Dassy, N. Jodogne

Louvain Med 2015; 134 (5): 232-236

L'obésité en âge pédiatrique s'associe à un taux de complications médicales et psychologiques élevé dès l'enfance et à l'âge adulte, et ce indépendamment du poids à l'âge adulte. Une prise en charge précoce, positive, partant des compétences des familles est indispensable et doit éviter que le jeune et sa famille ne soient confrontés à une série d'échecs qui leur laissera penser que l'obésité de leur enfant est une fatalité. Cette prise en charge cherchera à rééquilibrer la balance énergétique mais inclura aussi un support familial, une approche adaptée à l'enfant et visera des modifications graduelles à long terme.

Le système d'alerte précoce sur les drogues: un outil de prévention et de réduction des risques

M. Hogge

Louvain Med 2015; 134 (5): 237-240

De nombreux ersatz de drogues classiques apparaissent régulièrement sur le marché et sont vendues «légalement» sur Internet, en l'absence de normes de production et alors que leur profil pharmacologique et toxicologique est généralement inconnu. Pour mesurer l'ampleur de ce phénomène et tenter d'y réagir, la Commission européenne a mis en place un système d'alerte précoce, qui permet de mieux connaître ces nouveaux produits, d'en évaluer les risques et éventuellement de conduire à leur interdiction. Ce système permet aussi d'informer rapidement les professionnels et les usagers de drogues lorsqu'un produit présentant un risque accru pour la santé est en circulation.

Comment aborder la consultation en assuétudes ?

D. Lamy

Louvain Med 2015; 134 (5): 241-242

Quelle que soit sa spécialité, qu'il le veuille ou non, chaque médecin est confronté au minimum chaque semaine avec un patient présentant une dépendance à un produit. Ces consommations bousculent nos représentations. Un jour, ces patients ont été confrontés dans un environnement particulier, à une situation difficile, et à un produit. Ce triangle est aussi la base de la consultation. Connaître ces trois pôles permet de construire une consultation centrée sur le patient, où le vecteur est la parole.

Les glucorétiques inhibant le SGLT dans le traitement du diabète de type 2 : quel rapport coûts-bénéfices ?

M.P. Hermans

Louvain Med 2015; 134 (5): 243-246

Les glucorétiques de la classe des gliflozines sont des inhibiteurs oraux du transport sodium-glucose au niveau rénal (transporteur SGLT2). Ils diminuent la glycémie par abaissement du seuil glucosurique, en augmentant la glucosurie. Ils exercent leurs effets métaboliques indépendamment de l'insuline. Les inhibiteurs SGLT2 abaissent également le poids et la pression artérielle.

L'otite externe aiguë

G. De Bie

Louvain Med 2015; 134 (5): 247-248

L'otite externe aiguë est une infection bactérienne fréquente de la peau du conduit auditif externe. L'effraction de la barrière cutanée et l'exposition prolongée à un milieu humide constituent les conditions favorables à la prolifération bactérienne locale. L'otalgie est le symptôme le plus fréquent. Les dermites atopiques sont des facteurs favorisant la récurrence des épisodes infectieux. Une surinfection mycotique est également possible dans ces conditions. Le traitement comprend une association d'antibiotiques, anti-inflammatoires et/ou antifongiques locaux avec éviction d'eau. L'otite externe maligne est une forme sévère d'otite externe atteignant préférentiellement les patients diabétiques ou immunodéprimés. Le germe classiquement isolé est le *Pseudomonas Aeruginosa*. Le traitement antibiotique oral ou intraveineux doit être prolongé durant plusieurs semaines. Le zona auriculaire est une réactivation du varicella zoster virus (VZV) caractérisé par une éruption de vésicules et une paralysie faciale occasionnelle. Un traitement oral antiviral associé à des corticoïdes doit être instauré précocement.

La sclérose en plaques : traitements de fond, traitements symptomatiques et rôle du médecin, généraliste dans le suivi

V. van Pesch, S. El Sankari

Louvain Med 2015; 134 (5): 249-254

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique affectant l'adulte jeune. De nombreux traitements de fond sont actuellement disponibles pour la SEP rémittente-récurrente, ayant chacun leurs mécanismes d'actions, leurs effets secondaires et nécessitant un suivi individualisé. Les algorithmes thérapeutiques sont de plus en plus complexes et requièrent une expertise. L'atteinte des fonctions neurologiques altère de manière significative la qualité de vie des patients. La prise en charge symptomatique constitue donc un autre aspect crucial de la prise en charge de la SEP, par une approche multidisciplinaire, tout en respectant l'attente du patient et sa volonté d'autonomie.

Conseils aux patients migraineux

J.M. Maloteaux

Louvain Med 2015; 134 (5): 255-257

La migraine est une affection fréquente et parfois très invalidante. À côté des traitements de crise ou préventifs, il y a parfois des conseils simples (hygiène de vie, facteurs alimentaires et médicaments) qui peuvent être donnés aux patients pour tenter d'éviter des facteurs favorisants. On ne peut pas nier les effets psychologiques de ces conseils d'autant plus que la presse et les médias regorgent d'information de vulgarisation et de conseils plus ou moins fondés que les patients ont lus avec attention. Le bon sens, l'expérience et la sagesse du praticien sont ici probablement aussi importants que son analyse des données scientifiques disponibles qui sont parfois peu concluantes.

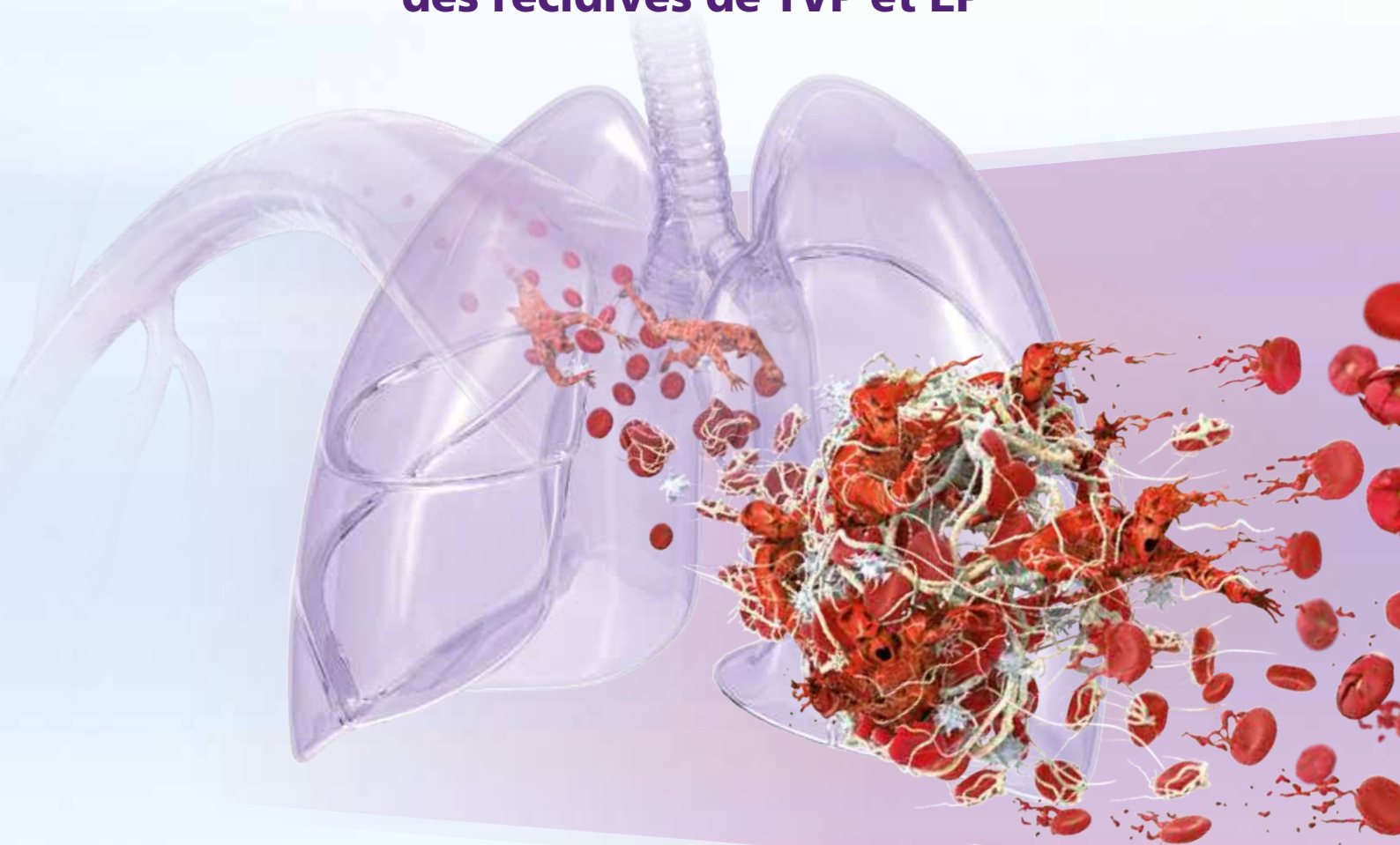
1^{er} anti-Xa direct par voie orale



Le NACO le plus prescrit au monde¹

NOUVEAU REMBOURSEMENT

**Traitement de l'EP et prévention
des récurrences de TVP et EP²**



**Xarelto[®],
désormais 4 indications remboursées**



Prévention des AVC et
des embolies systémiques²



Prévention des ETEV
en cas de chirurgie
orthopédique²



Traitement des TVP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une TVP aiguë²

**NOUVEAU
REMBOURSEMENT**



Traitement des EP et
prévention des récurrences sous
forme de TVP et EP après
une EP aiguë²

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), voir rubrique 4.4 du RCP. Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté) voir rubrique 4.4 du RCP. Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé). Xarelto 10 mg : comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. Xarelto 15 mg : comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. Xarelto 20 mg : comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Xarelto 10 mg : prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Xarelto 15 et 20 mg : prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration** : Posologie Xarelto 10 mg : la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise de 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. Posologie Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des AVC et des embolies systémiques : la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie en cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : Xarelto 10 mg : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg : chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières : Insuffisance rénale** : Xarelto 10 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques Centre-contraires et 5.2 du RCP). **Personnes âgées, poids et sexe** : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioversion** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. **Mode d'administration** : voie orale. Xarelto 10 mg : Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications** : Xarelto 10 mg - 15 mg et 20 mg : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éteixilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubrique 4.5 du RCP). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du RCP). Grossesse et allaitement (voir rubriques 4.6 du RCP). **Effets indésirables** : Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (6097 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences (4556 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale de traitement 21 mois). Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale de traitement 41 mois). Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AS ou de l'AAS associé au quolidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale de traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (≥ 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1% des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérothrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. 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 ; très rare < 1/10 000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent), thrombocytonémie (dont élévation de la numération plaquettaire) (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent), hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires** : hypertension, hématomes (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis, hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation^a, diarrhée, vomissements^a (fréquent), sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires** : anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent), ictere (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités^a (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus uréthral (dont hématurie et hémorragie); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique^a) (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre^a, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé^a (rare). **Investigations** : élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines^a, élévation de la LDH^a, de la lipase^a, de l'amylase^a, des γ-GT^a (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante^a (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire^a (rare). **A** : effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). **B** : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. **C** : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant. **Observations post-commercialisation** : Des cas d'angioedème et d'œdème allergique ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100). **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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **DELIVRANCE** : sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 12/2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu

10 mg 10 comp : € 33,45
 10 mg 30 comp : € 86,53
 15 mg 28 comp : € 95,09
 15 mg 98 comp : € 249,78
 15 mg 42 comp : € 125,63
 20 mg 28 comp : € 95,09
 20 mg 98 comp : € 249,78

L'examen neurologique en médecine générale

A. Jeanjean

Louvain Med 2015; 134 (5): 258-260

La sémiologie neurologique est extrêmement riche, caractérisée par une grande abondance de signes et de syndromes. L'examen neurologique sera toujours orienté par l'anamnèse, dont on ne saurait souligner assez l'importance. Un examen clinique neurologique standard sera réalisé de façon systématique et sera ensuite complété selon les premières observations.

Certains éléments font impérativement partie de l'examen clinique systématique. Parmi ceux-ci figurent l'examen des réflexes ostéo-tendineux et du réflexe cutané plantaire, l'examen de la motricité, non seulement de la force mais également du tonus musculaire et de la marche. On y ajoutera l'examen de différents modes de la sensibilité, la réalisation des épreuves cérébelleuses et certains éléments de l'examen des paires crâniennes, dont la motricité de la face et l'oculomotricité.

Maladies importées : focus sur la fièvre au retour d'un voyage des tropiques

J.C. Yombi

Louvain Med 2015; 134 (5): 261-267

On estime que pendant le voyage, 70% des personnes vont présenter des soucis de santé dont 8 à 15% vont nécessiter une consultation et 5 à 10% vont présenter, comme symptômes, de la fièvre. Parmi ceux-ci, 27% vont être hospitalisés avec 2% qui vont séjourner aux Soins Intensifs et 0.5% qui vont décéder. L'anamnèse et l'examen clinique sont essentiels pour poser un bon diagnostic de fièvre au retour des tropiques. Les principales affections tropicales responsables de la fièvre, sont la malaria, les infections à Rickettsia, la Shistosomiase avec la fièvre de Katayama, la dengue, les fièvres entériques et les infections entériques liées aux protozoaires. Il faut rapidement exclure les affections qui peuvent entraîner le décès du patient comme la malaria à *Plasmodium falciparum* ou des affections hautement contagieuses. Donc toute fièvre au retour des tropiques est une malaria jusqu'à preuve du contraire. Si un contexte épidémique est présent (Guinée, Sierra-leone, Libéria), il faudra évoquer la possibilité d'une maladie à Ebola virus.

La cataracte en pratique

N. levi

Louvain Med 2015; 134 (5): 268-271

La cataracte est causée par une perte de transparence du cristallin.

Elle se manifeste par une vision floue, un éblouissement accru face à une source lumineuse, et par une fadeur des couleurs.

Le traitement est chirurgical. Généralement, une anesthésie locale est suffisante et la guérison est complète.

NOUVEAU

Le seul GLP-1 RA hebdomadaire pour vos patients diabétiques de type II, remboursé en ajout à l'insuline basale

REMBOURSÉ À PARTIR DU 1/4/2015

Conditionnement	Prix public
Eperzan® 30mg 4 stylos	98,39€
Eperzan® 50mg 4 stylos	98,39€



La simplicité d'une injection/semaine

Une efficacité comparable à l'insuline

- basale chez les patients prenant des ADO^{1,2}
- prandiale (3x/jour) lors de l'ajout à l'insuline basale^{1,3}

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les réactions au site d'injection.¹

1x/sem.

Stylo à usage unique en injection sous cutanée



Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ 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** : Eperzan 30 mg poudre et solvant pour solution injectable EU/1/13/908/001. Eperzan 50 mg poudre et solvant pour solution injectable EU/1/13/908/002. Classe pharmacothérapeutique: Médicaments utilisés dans le diabète. Autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines. Code ATC: A10BX13.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chaque stylo délivre 30 mg ou 50 mg d'albiglutide par dose de 0,5 ml après reconstitution. L'albiglutide est une protéine de fusion recombinante consistant en 2 copies d'une séquence de 30 acides aminés d'un glucagon-like peptide 1, humain modifié, génétiquement fusionné par séries à l'albumine humaine. L'albiglutide est produit sur des cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES: Eperzan est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique. **Monothérapie**: Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la monothérapie est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. **Traitement en association**: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline basale, quand ceux-ci, associés au régime alimentaire et à l'exercice physique, n'ont pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**: **Posologie**: La dose recommandée d'Eperzan est de 30 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée (SC). La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par semaine sur la base de la réponse glycémique individuelle. Quand Eperzan est associé à un traitement en cours par la metformine, la posologie actuelle de metformine peut être maintenue. Une diminution de la dose d'insulino-sécrétagogues (comme les sulfamides) ou d'insuline administrés de façon concomitante peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie lors de l'instauration d'Eperzan (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Effets indésirables"). L'utilisation d'Eperzan ne nécessite pas d'autosurveillance glycémique particulière. Cependant, en cas d'association à un sulfamide ou à une insuline basale, l'autosurveillance glycémique peut devenir nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide ou d'insuline basale. Eperzan peut être administré à n'importe quel moment de la journée, sans se préoccuper des repas. Eperzan doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire au moment que la dernière dose a été administrée au moins 4 jours auparavant. Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible dans les 3 jours suivant la dose oubliée. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur prise de médicament en leur jour habituel d'administration. Si plus de 3 jours se sont écoulés depuis l'oubli de la dose, les patients devront attendre et s'administrer leur prochaine dose hebdomadaire telle que normalement prévue. **Patients âgés (> 65 ans)**: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en raison de l'âge. L'expérience clinique chez les patients > 75 ans est très limitée. **Insuffisance rénale**: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et modérée (DFGe entre 60 et 89, entre 30 et 59 ml/min/1,73m² respectivement) (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Effets indésirables"). L'expérience chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (<30 ml/min/1,73m²) ou sous dialyse est très limitée et par conséquent Eperzan n'est pas recommandé dans cette population (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Effets indésirables"). **Insuffisance hépatique**: Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Il n'y a eu aucune étude chez les patients ayant une insuffisance hépatique. **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité d'Eperzan chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration**: Eperzan est destiné à une auto-administration par le patient en injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Chaque stylo injecteur doit être utilisé par une seule personne et est à usage unique. La poudre lyophilisée contenue dans le stylo doit être reconstituée avant l'administration. Pour les instructions complètes sur la reconstitution et l'administration d'Eperzan voir la rubrique "Précautions particulières d'élimination et de manipulation", voir RCP complet, et les instructions d'utilisation incluses dans la notice. Lors de l'utilisation d'Eperzan avec une insuline, chaque médicament doit être administré par une injection séparée. Les deux médicaments ne doivent jamais être mélangés. Il est acceptable d'injecter Eperzan et l'insuline dans la même partie du corps mais les injections ne doivent pas être proches. **CONTRE-INDICATIONS**: Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients", voir RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**: Il n'y a aucune expérience thérapeutique avec Eperzan chez des patients diabétiques de type 1 et il ne doit pas être utilisé chez ces patients. Eperzan ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique. **Pancréatite aiguë**: L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 est associée à un risque de pancréatite aiguë. Dans des essais cliniques, des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés en association avec Eperzan (voir rubrique "Effets indésirables"). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë. Si une pancréatite est suspectée, Eperzan doit être arrêté; si une pancréatite est confirmée, Eperzan ne doit pas être repris. La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. **Hypoglycémie**: Le risque d'hypoglycémie est augmenté quand Eperzan est utilisé en association avec des insulino-sécrétagogues (comme les sulfamides) ou avec l'insuline. Par conséquent, les patients peuvent nécessiter une dose plus faible de sulfamide ou d'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Effets indésirables"). **Maladie gastro-intestinale sévère**: L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Eperzan n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie gastro-intestinale sévère, incluant la gastroparésie sévère, et par conséquent il n'est pas recommandé chez ces patients. **Insuffisance rénale**: Les patients ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de l'albiglutide ont présenté une fréquence plus élevée de diarrhées, de nausées et de vomissements que les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Ces types d'événements gastro-intestinaux (GI) peuvent conduire à une déshydratation et à l'aggravation de la fonction rénale. **Arrêt du traitement**: Après l'arrêt, l'effet d'Eperzan peut perdurer car les taux plasmatiques d'albiglutide diminuent lentement sur environ 3 à 4 semaines. Le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être fait en conséquence, car les effets indésirables peuvent continuer et l'efficacité peut, au moins partiellement, persister jusqu'à ce que les taux d'albiglutide diminuent. **Populations non étudiées**: Il n'y a aucune expérience chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe III-IV telle que définie par la NYHA. Eperzan n'a pas été étudié en association avec l'insuline prandiale, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), ou avec les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). L'expérience de l'albiglutide en association avec les thiazolidinediones seuls, sulfamides + thiazolidinediones et metformine + sulfamides + thiazolidinediones est limitée. **Teneur en sodium**: Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,5 ml, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **EFFETS INDÉSIRABLES**: **Résumé du profil de sécurité**: Plus de 2 300 patients ont reçu Eperzan dans 8 études de phase III contrôlées contre placebo ou comparateur actif. Les traitements de fond dans ces études incluant le régime alimentaire et l'exercice physique, la metformine, les sulfamides, les thiazolidinediones, l'insuline glargine, ou l'association de médicaments antidiabétiques. La durée des études allait de 32 semaines jusqu'à 3 ans. Les

catégories de fréquence des effets indésirables ci-dessous reflètent les données combinées pour les 2 posologies d'Eperzan, 30 mg ou 50 mg par semaine en sous-cutanée. L'effet indésirable le plus grave dans les essais cliniques a été la pancréatite aiguë (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Les effets indésirables les plus fréquents durant les essais cliniques, qui sont survenus chez > 5 % des patients ayant reçu Eperzan ont été des diarrhées, des nausées et des réactions au site d'injection (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Les effets indésirables les plus fréquents durant les essais cliniques, qui sont survenus chez > 5 % des patients ayant reçu Eperzan ont été des diarrhées, des nausées et des réactions au site d'injection incluant rash, érythème, ou démangeaisons au site d'injection. **Résumé des effets indésirables**: Ci-dessous présentation des effets indésirables survenus le plus fréquemment parmi les patients traités par Eperzan par rapport aux patients traités par les comparateurs. Les effets indésirables issus d'une analyse poolée de sept études de phase III contrôlées contre placebo et comparateurs actifs sur la totalité de la période de traitement. Les fréquences observées chez les patients sont classées par système d'organes de classe et définies comme suit: très fréquent: >= 1/10; fréquent: >= 1/100 et < 1/100; peu fréquent: >= 1/1 000 et < 1/100; rare: >= 1/10 000 et < 1/1 000; très rare: < 1/10 000 et indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations**: Pneumonie (fréquent). **Affections du système immunitaire**: Réaction d'hypersensibilité (Rare). **Troubles du métabolisme et de la nutrition**: Hypoglycémie (quand Eperzan est utilisé en association avec l'insuline ou un sulfamide) (très fréquent), Hypoglycémie (quand Eperzan est utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine ou la pioglitazone) (fréquent). **Affections cardiaques**: Fibrillation/flutter auriculaire (fréquent). **Affections gastro-intestinales**: Diarrhées, nausées (très fréquent); Vomissements, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien (fréquent); Pancréatite, obstruction intestinale (peu fréquent). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Réactions au site d'injection (très fréquent). **Description d'effets indésirables sélectionnés**: **Réactions allergiques**: Possibles réactions d'hypersensibilité (par exemple: prurit, érythème), incluant un cas de prurit généralisé et éruption cutanée avec dyspnée ont été rapportés au cours des essais cliniques avec albiglutide. **Pancréatite**: L'incidence des pancréatites (adjuvées comme probablement liées au traitement) dans les études cliniques a été de 0,3 % pour Eperzan comparé à 0% pour le placebo et de 0,1 % pour les patients ayant reçu les comparateurs (c'est-à-dire liraglutide, pioglitazone, glibenclamide, sitagliptine et insuline glargine) avec ou sans traitement de fond antidiabétique supplémentaire (ex.: metformine). Événements gastro-intestinaux: Les événements gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment avec Eperzan par rapport aux comparateurs (38 % versus 32 %). Diarrhées (13 % versus 9 %), nausées (12 % versus 11 %), vomissements (5 % versus 4 %) et constipation (5 % versus 4 %) ont été les plus fréquemment rapportés et la majorité des événements sont survenus dans les 6 premiers mois. Les événements gastro-intestinaux avec Eperzan sont survenus plus fréquemment chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe 15 à 59 ml/min/1,73 m²) que chez ceux ayant une insuffisance rénale légère ou une fonction rénale normale. **Réactions au site d'injection**: Les réactions au site d'injection (incluant typiquement rash, érythème ou démangeaisons au site d'injection) sont survenues chez 15 % des patients traités avec Eperzan comparés à 7 % pour l'ensemble des comparateurs et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 2 % de l'ensemble des patients traités avec Eperzan. Généralement, les réactions au site d'injection ont été d'intensité légère et n'ont pas nécessité de traitement. **Immunogénicité**: Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps sous traitement contre l'albiglutide a été de 4 % (1282/934). Aucun de ces anticorps n'a démontré d'activité neutralisante vis-à-vis de l'albiglutide dans un essai *in vitro*, la formation d'anticorps a été généralement transitoire et n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité (HbA_{1c} et glycémie à jeun (FG)). Bien que la plupart des patients ayant des réactions au site d'injection étaient négatifs en anticorps (<85 %), les réactions au site d'injection ont été rapportées plus fréquemment chez les patients positifs en anticorps (41 %, N = 116) que chez les patients négatifs en anticorps (14 %, N = 1 927). Ces événements ont été majoritairement d'intensité légère et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, le profil des événements indésirables était généralement similaire entre les patients positifs et négatifs en anticorps. **Hypoglycémie**: Des hypoglycémies sévères ayant requis l'aide d'une autre personne pour la traiter sont survenues peu fréquemment: 0,3 % pour les patients ayant reçu Eperzan et 0,4 % pour les patients ayant reçu un comparateur. La plupart des patients ayant eu des événements d'hypoglycémie sévères dans les études cliniques avaient reçu simultanément un sulfamide ou une insuline et aucune n'a nécessité une hospitalisation ou n'a conduit à l'arrêt du traitement. Quand Eperzan a été utilisé en monothérapie, l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique (< 3,9 mmol/l) a été similaire pour Eperzan 30 mg (2 %), Eperzan 50 mg (1 %) et placebo (3 %). Le taux d'hypoglycémie symptomatique a été supérieur pour Eperzan lorsqu'il a été utilisé en association avec un sulfamide (15 % à 22 %) ou avec l'insuline (18 %) comparé aux associations n'incluant pas de sulfamide ou d'insuline (1 % à 4 %). Parmi les patients randomisés avec d'autres comparateurs, l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique a été de 7 % à 33 % lorsqu'ils ont été associés à un sulfamide ou à une insuline et de 2 % à 4 % lorsqu'ils n'étaient pas associés à ces médicaments. **Pneumonie**: Une pneumonie est survenue chez 2 % des patients ayant reçu Eperzan comparés à 0,8 % des patients dans le groupe des comparateurs. Pour Eperzan, il s'agissait d'épisodes isolés de pneumonie chez des patients participant aux études de 32 semaines à 3 ans d'observation. **Fibrillation/flutter auriculaire**: Une fibrillation/flutter auriculaire est survenue chez 1 % des patients ayant reçu Eperzan et 0,5 % des patients dans le groupe des comparateurs. Aussi bien pour le groupe Eperzan que pour le groupe des comparateurs, les patients ayant eu ces événements étaient généralement des hommes, les plus âgés et ayant une insuffisance rénale. **Fréquence cardiaque**: Dans les études de Phase III chez des patients diabétiques de type 2, de faibles augmentations de la fréquence cardiaque (1 à 2 bpm) ont été observées avec l'albiglutide. Dans une étude approfondie du QT chez des sujets sains, une augmentation de la fréquence cardiaque (de 6 à 8 bpm) a été observée après une administration répétée d'albiglutide 50 mg par rapport aux valeurs à l'inclusion. **Arrêt de traitement**: Dans les essais cliniques ayant duré au moins 2 ans, 8 % des sujets du groupe Eperzan ont arrêté le traitement actif en raison d'événements indésirables comparés aux 6% dans le groupe comparateurs. Les événements les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt d'Eperzan ont été des réactions au site d'injection et des événements GI, chacun < 2 %. **Déclaration des effets indésirables suspects**: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** (Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé-Division Vigilance: Eurostation II - Place Victor Horta, 40/40, 1060 Bruxelles) - Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversereactions@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>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Carrubright, Carrigrohane, County Cork, Irlande. **DATE D'APPROBATION DUTEXTE**: 12/2014 (v4). **MODE DE DELIVRANCE**: Sur prescription médicale.

Références: 1. EPERZAN® SmpC. - 2. Weissman PN & al. HARMONY 4. Diabetologia. 2014; 57(12): 2475-84. - 3. Rosenstock J & al. Diabetes Care. 2014; 37: 1-9. GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ADO = antidiabétique oral.

ER : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./s.n.v. Site Apollo - Avenue Pascal 2-4-6 - 1300 Wavre



BE/AGC/0009/15 - janvier 2015

PROGRÈS RÉCENTS EN MÉDECINE PÉRIOPÉRATOIRE : NOUVEAUX USAGES DES MARQUEURS INFLAMMATOIRES

P. Forget, M.D. Ph.D. (a), L. Vanderessen, M.D. (b), M. De Kock, M.D, Ph.D. (a)

Recent advances in peri-operative medicine: promising new use of inflammatory markers

The concept of peri-operative inflammation leads us to consider new patient screening, patient stratification, and preoperative optimization strategies, particularly in frail elderly cancer patients. General practitioners are now invited to work in close collaboration with hospital physicians, being part of a unique chain of care, in order to better document, understand, and adapt strategies to the peri-operative care setting, thereby facilitating resolution of issues relating to the postoperative phase.

KEY WORDS

Perioperative inflammation

La prise en compte de l'inflammation périopératoire, nous amène à considérer de nouvelles stratégies de dépistage, de stratification des patients, d'optimisation préopératoire, surtout en cas de cancer mais aussi chez le patient fragile. Le médecin généraliste peut aujourd'hui travailler avec les médecins hospitaliers, dans le cadre d'une chaîne de soins, pour mieux documenter, comprendre et adapter les stratégies de prise en charge périopératoire, dans l'espoir de faciliter la résolution de la phase postopératoire.

INTRODUCTION

De façon évidente, le traumatisme programmé que représente la chirurgie génère une réaction inflammatoire. Moins claire est la manière dont le patient va moduler cette réponse inflammatoire, tenant compte de sa pathologie de départ et de sa propre physiologie.

Le but de ce texte est de présenter comment nous pouvons, dans toutes les spécialités, y compris la médecine générale, utiliser des marqueurs inflammatoires simples, pour les intégrer dans le cadre d'une chaîne de soins périopératoire (stratégie de prévention primaire, secondaire et optimisation). Des pistes de modulation de la réponse inflammatoire seront évoquées.

DE L'INFLAMMATION PRÉOPÉRATOIRE À LA CHIRURGIE : L'EXEMPLE DU CANCER ET DE LA STRATIFICATION PRIMAIRE

Nos patients présentent fréquemment des pathologies, au moins en partie, liées à des phénomènes inflammatoires. C'est certainement le cas des pathologies qui conduisent à la chirurgie.

Prenons l'exemple du cancer. Il est bien établi que l'inflammation chronique est associée, comme phénomène causal et aggravant le développement des tumeurs solides (1). L'inflammation chronique altère les mécanismes de réparation de l'ADN et maintient un contexte d'instabilité génomique, associée à des modifications épigénétiques, un échappement de la tumeur aux mécanismes de défense immunitaires, une néo-angiogenèse et une agressivité tumorale plus importante.

La chirurgie est un traitement proposé pour la plupart des tumeurs solides. Dès l'incision, elle entraîne une réponse inflammatoire dont le but est d'améliorer les capacités de cicatrisation et de défense contre l'infection (1). Hors, les médiateurs libérés lors de la réponse inflammatoire aiguë sont les mêmes que ceux qui sont impliqués dans l'accélération de croissance tumorale (2). Citons, par exemple, les prostaglandines (PGE2), l'interleukine-6 et 8. Des phénomènes en cascades promeuvent alors, non seulement le développement de tumeur « dormantes », mais aussi la dissémination périopératoire de cellules néoplasiques.

Chose importante, tant pour le médecin qui prend en charge le patient lors de la chirurgie (chirurgien, anesthésiste-réanimateur, oncologue) que pour le médecin généraliste, ces phénomènes sont exacerbés chez les patients qui présentent déjà une inflammation systémique détectable en préopératoire (3). Comment détecter cette inflammation systémique ? Différents marqueurs sont aujourd'hui proposés, et disponibles en médecine générale. Citons, le compte de neutrophiles, de globules blancs, le ratio neutrophiles/lymphocytes (neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR), le Glasgow prognostic score (basé sur le taux d'albumine et de C-reactive protein), les indices de cachexie et les symptômes « B » (fièvre, perte de poids) (4). Quelle en est l'utilité ? Ceux-ci peuvent être utilisés comme marqueurs pronostiques, voire de stratification. Cette stratification, en préopératoire, peut être dite « primaire » (au contraire de la stratification « secondaire », postopératoire). Par exemple, lors du diagnostic d'un cancer, un NLR>5 est associé à une mortalité à 12 mois doublée dans la plupart des cas (5). Cette information peut être importante dans la prise en compte de la gravité de la maladie. D'autres scores peuvent être utilisés, mais, en périopératoire, il faut bien se souvenir qu'ils ne sont pas interchangeables (6). Et quelle est leur utilité en postopératoire ?

DE LA CHIRURGIE À LA RÉSOLUTION POSTOPÉRAIRE DE L'INFLAMMATION : LA STRATIFICATION SECONDAIRE

La période postopératoire, encore plus que la période peropératoire (pendant la chirurgie), représente un effort considérable pour nos patients. La phase de résolution est influencée par l'état antérieur du patient, à différents niveaux. Si le statut inflammatoire préopératoire, y compris infraclinique, influence les capacités de résolution de la réponse inflammatoire, l'état psychologique, en particulier l'anxiété, joue aussi un rôle direct et indirect. De façon intéressante, des auteurs ont montré que l'état d'anxiété influençait non seulement la douleur et les besoins en antalgiques, mais aussi l'importance de la réponse inflammatoire et sa résolution (7). Encore plus intéressant, on sait depuis longtemps que tant l'état psychologique, la réponse inflammatoire, et la perception douloureuse peuvent être influencés par des thérapies simples comme une bonne information ou un programme de relaxation préopératoires (7, 8).

Cette réponse inflammatoire postopératoire est particulièrement importante. Une non-résolution rapide des scores inflammatoires pendant la première semaine après la chirurgie est liée à une mortalité nettement accrue après chirurgie carcinologique du poumon, mais aussi à une morbi-mortalité cardiovasculaire après chirurgie pour une fracture du col du fémur chez les personnes âgées (3,9). Ce dernier point n'est pas très étonnant si on se souvient de la composante inflammatoire dans la maladie coronarienne. Les marqueurs inflammatoires, comme le NLR, peuvent donc être utilisés dans un but de stratification secondaires, en postopératoire. Cependant, au-delà de l'intérêt

pronostique, il serait intéressant de pouvoir prévenir ces complications.

VERS UNE MEILLEURE ANTICIPATION, VOIRE UNE OPTIMISATION PRÉOPÉRAIRE ?

Nous avons parlé des scores inflammatoires utilisables pour stratifier les patients en pré- et post-opératoire. Le NLR, en particulier, est associé à un moins bon pronostic si il est (ou reste, en postopératoire) élevé (supérieur à 4, voire 5). Nous avons aussi parlé de syndromes cliniques, comme la cachexie. Aujourd'hui, les anesthésistes-réanimateurs et les médecins généralistes, comme les gériatres et les oncologues, ont à leur disposition des échelles qui permettent d'évaluer plus précisément la « fragilité » de leurs patients. Le défi est, dès aujourd'hui, d'intégrer le bilan d'une inflammation systémique infraclinique dans une analyse clinique globale. Non pas parce que ces patients seraient « trop âgés », ou « trop malades » pour la chirurgie, mais bien parce qu'ils sont « trop inflammatoires », et finalement « trop à risque ». L'exercice physique préopératoire est une stratégie intéressante pour normaliser, ou tendre vers une normalisation, tant ces indices de fragilité que ces paramètres inflammatoires (10). Des pistes pharmacologiques sont aussi à l'étude, citons l'exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens lors de la chirurgie oncologique (11-13).

CONCLUSIONS

En conclusion, la prise en compte de l'inflammation périopératoire, nous amène à considérer de nouvelles stratégies de dépistage, de stratification des patients, d'optimisation préopératoire (surtout en cas de cancer mais aussi chez le patient fragile). Ceci devrait se faire à différents moments dans la prise en charge du patient : lors du diagnostic d'un cancer, lors de la prise en charge préopératoire à distance puis immédiate, en postopératoire et lors de la phase de résolution. A charge de toutes les spécialités médicales et chirurgicales de travailler ensemble, dans le cadre d'une chaîne de soins périopératoire, pour mieux documenter, mieux comprendre et mieux adapter les stratégies face au traumatisme chirurgical programmé, et, de façon plus large, à l'inflammation qui l'accompagne.

RÉSUMÉ DU MESSAGE PRATIQUE

Grâce à des marqueurs biologiques simples, il est aujourd'hui possible de mieux documenter, comprendre et adapter les stratégies face au traumatisme chirurgical programmé, et, de façon plus large, à l'inflammation qui l'accompagne.

RÉFÉRENCES

- (1) Shakh G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003;10(8):972-92.
- (2) Forget P, Coulie PG, Retsky M, Demicheli R, Machiels JP, De Kock M. Is there a rationale for an anesthesiologist's role against cancer recurrence? *Acta Anaesthesiol Belg* 2013; 64,15-24.
- (3) Forget P, Machiels JP, Coulie PG, Berliere M, Poncelet AJ, Tombal B, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2013. Suppl 3:S650-60.
- (4) Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014; 15(11):e493-503.
- (5) Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011;47(17):2633-41.
- (6) Forget P, Rengger N, Berliere M, De Kock M. Inflammatory scores are not interchangeable during the perioperative period of breast cancer surgery. *Int J Surg* 2014;12(12):1360-2.
- (7) Manyande A, Chayen S, Priyakumar P, Smith CC, Hayes M, Higgins D, et al. Anxiety and endocrine responses to surgery: paradoxical effects of preoperative relaxation training. *Psychosom Med* 1992;54(3):275-87.
- (8) Egbert LD, Battit GE, Welch CE, Bartlett MK. Reduction of postoperative pain by encouragement and instruction of patients. A study of doctor-patient rapport. *N Engl J Med* 1964; 270:825-7.
- (9) Forget P, Moreau N, Engel H, Cornu O, Boland B, De Kock M, Yombi JC. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) after surgery for hip fracture (HF). *Arch Gerontol Geriatr* 2014 [Epub ahead of print]
- (10) Mikkelsen UR, Couppé C, Karlsen A, Grosset JF, Schjerling P, Mackey AL, et al. Life-long endurance exercise in humans: circulating levels of inflammatory markers and leg muscle size. *Mech Ageing Dev* 2013;134(11-12):531-40.
- (11) Forget P, Simonet O, De Kock M. Cancer surgery induces inflammation, immunosuppression and neo-angiogenesis, but is it influenced by analgesics? *F1000Res* 2013;2:102.
- (12) Retsky M, Demicheli R, Hrushesky WJ, Forget P, De Kock M, Gukas I, et al. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review. *Curr Med Chem* 2013; 20(33):4163-76.
- (13) Forget P, Berlière M, van Maanen A, Duhoux FP, Machiels JP, Coulie PG, et al; Ketorolac in Breast Cancer trial (KBCTrial) group. Perioperative ketorolac in high risk breast cancer patients. Rationale, feasibility and methodology of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Med Hypotheses* 2013;81(4):707-12.

TITRE COURT

Inflammation périopératoire

AFFILIATIONS

- (a) Service d'Anesthésiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.
- (b) Service d'Anesthésiologie, Clinique Saint-Pierre, Ottignies, Belgique

SOUTIEN FINANCIER

Ce travail a été soutenu par le Service d'Anesthésiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs attestent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec ce travail.

Correspondance

Pr. PATRICE FORGET

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Anesthésiologie
Avenue Hippocrate 10-1821
B-1200 Bruxelles
Téléphone +3227641821
E-mail: forgetpatrice@yahoo.fr

DOULEUR RÉSIDUELLE POSTOPÉRATOIRE, QUE PEUT-ON FAIRE ?

A. Steyaert, P. Lavand'homme, M. De Kock (1)

La douleur résiduelle est fréquente après les chirurgies les plus courantes et peut avoir un impact important sur la qualité de vie de patients opérés. Une fois chronique, elle est difficile à traiter. L'identification la plus précoce possible des patients à risque est donc capitale pour optimiser leur prise en charge et espérer prévenir leur survenue. Cette prise en charge doit idéalement se faire en collaboration avec le chirurgien et le médecin traitant du patient et associer différentes modalités de traitement dans une optique multimodale et biopsychosociale.

LA DOULEUR RÉSIDUELLE POSTOPÉRATOIRE, UN PROBLÈME ?

Un certain degré de douleur aiguë est une conséquence attendue après toute intervention chirurgicale. Chez la plupart des patients, celle-ci diminue progressivement en intensité puis disparaît totalement avec la cicatrisation des plaies. Cependant, l'évolution n'est pas toujours aussi favorable. La douleur postopératoire subaiguë — c'est à dire persistant jusqu'à 3 mois après l'intervention — touche un pourcentage substantiel de patients, même après des chirurgies considérées comme banales. Plus de septante pourcent des patients rapportent des douleurs un mois après une thoracotomie, dont environ la moitié sont de douleurs modérées à sévères (1). Ce chiffre est de 23% après prothèse du genou (2) et 68% après amputation du membre inférieur (3).

Une douleur subaiguë mal contrôlée peut compliquer la rééducation du patient et compromettre le résultat fonctionnel de certaines interventions, notamment après chirurgie orthopédique. De plus, chez 10 à 60 % des patients en fonction du type de chirurgie, la douleur peut persister plus de trois mois et par définition (4) évoluer vers une douleur chronique (Tableau 1). Dans ce contexte, 2 à 10% des patients souffrent de douleurs sévères, avec des répercussions bio-psycho-sociales importantes. Ainsi, 6% des patients rapportent des douleurs interférant avec les activités quotidiennes (5) et 3% des troubles sexuels fonctionnels (6) jusqu'à plusieurs années après une cure de hernie inguinale. Trente pourcent des patients signalent la persistance d'une douleur influençant négativement leur humeur, leur sommeil ou leur joie de vivre six mois après une chirurgie abdominale majeure (7).

Comme la plupart des syndromes douloureux chroniques, les douleurs chroniques post chirurgicales sont difficiles à traiter. Une identification précoce des patients à risque s'avère donc capitale pour optimiser la prise en charge et peut-être prévenir la survenue de ces douleurs.

DÉTECTION DES SITUATIONS À RISQUES AVANT L'INTERVENTION

Certaines opérations se compliquent plus souvent de douleurs subaiguës et chroniques que d'autres (Tableau 1). La technique chirurgicale a également

Residual postoperative pain: What can be done ?

Subacute and chronic postoperative pain is a common occurrence following numerous surgical procedures, with significant repercussions on patients' quality of life. As chronic postoperative pain is difficult to manage, at-risk patients must be identified as soon as possible. Optimal management should include close collaboration with the surgeon and the patient's general practitioner and combine different treatment modalities while using a bio-psycho-social model.

KEY WORDS

Chronic postoperative pain, postoperative analgesia

Tableau 1 – Incidence de douleurs subaigües et chroniques en fonction du type de chirurgie, repris de Deumens *et al.* (8)

	Douleur subaigüe	Douleur chronique
Cure de hernie inguinale	21-40%	6%
Thoracotomie	70%	41%
Sternotomie	40%	27%
Prothèse totale de genou	23%	13%
Amputation membre inférieur	67%	75%
Chirurgie carcinologique mammaire	45%	47%
Chirurgie gynécologique	17%	7-30%
Chirurgie abdominale	18%	17%

une influence sur le risque de développer une douleur chronique. Plusieurs études ont montré que les cures de hernie inguinale par voie laparoscopique étaient moins souvent suivies de douleurs chroniques que celles par voie ouverte (8).

Certaines caractéristiques démographiques et cliniques du patient sont des facteurs prédictifs de survenue de douleurs chroniques. Globalement, le *jeune âge* est un facteur de risque de développer des douleurs chroniques postopératoires, ainsi que le *sexe féminin*. Ces relations ne se retrouvent cependant pas dans toutes les études et pour tous les types de chirurgie. Par contre, la présence d'une *douleur chronique préopératoire*, au site chirurgical ou ailleurs, est un facteur de risque important et fréquemment retrouvé (9). La *prise chronique de morphiniques préopératoires* représente également un facteur de risque de développer une douleur persistante après plusieurs types de chirurgie (8).

Enfin, certains profils psychologiques sont prédictifs du développement de douleurs chroniques après chirurgie. L'*anxiété préopératoire* prédit des douleurs postopératoires aiguës sévères et le risque d'évoluer vers des douleurs chroniques après chirurgie du genou et de la hanche (10), du sein (11) ou encore après hystérectomie (12). Un autre état d'esprit beaucoup étudié dans ce contexte est le *catastrophisme*, qui associe une tendance à se sentir impuissant par rapport à la douleur, à amplifier son aspect menaçant et à ruminer les pensées qui en découlent. Ces patients sont à plus haut risque de développer des douleurs chroniques après chirurgie du genou (11), du sein (11) et gynécologique (12). Des études expérimentales ont d'ailleurs montré un lien entre catastrophisme et réactivité inflammatoire anormale ou encore anomalie des systèmes endogènes de modulation de la douleur (8). Chez ces patients, une intervention psycho-éducative visant à améliorer les capacités de gestion de la douleur semble efficace pour réduire le développement de douleurs chroniques après prothèse de genou (13).

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT AVEC UNE DOULEUR POSTOPÉRATOIRE SUBAIGÜE

Face à un patient se présentant avec des douleurs postopératoires subaigües, l'approche est essentiellement clinique. Il faut avant tout, en collaboration avec le chirurgien, *exclure une complication chirurgicale*, par exemple une infection, un hématome ou une récurrence de la pathologie initiale.

Ensuite, il est important d'*identifier le plus précocement possible les patients à haut risque* d'évoluer vers une douleur chronique. En effet, la majorité des patients qui ressentent encore des douleurs quelques semaines après leur opération évoluent naturellement vers une diminution puis une disparition des douleurs. Pour ces patients, l'idéal est de rassurer et de proposer éventuellement une consultation de suivi quelques semaines plus tard pour confirmer la bonne évolution. Pour les autres patients dont la douleur persiste, outre les facteurs prédictifs précédemment cités, deux observations postopératoires précoces peuvent indiquer un risque accru d'évolution défavorable et justifier une prise en charge plus intensive : la non-résolution de la douleur objectivée par la trajectoire d'intensité douloureuse dans le temps et le caractère neuropathique précoce de la douleur.

Une *douleur postopératoire aiguë sévère* est un facteur prédictif majeur d'évoluer vers une douleur chronique, multipliant par exemple le risque par 10 après la pose d'une prothèse de hanche (14) et aussi de genou (15). Plus intéressant encore que l'intensité de la douleur aiguë, est *son évolution dans le temps*. La douleur postopératoire est un phénomène dynamique, qui peut être modélisé sous forme de trajectoires (16). Des travaux récents ont montré que leur analyse pendant les premières semaines postopératoires pouvait aider à prédire les évolutions défavorables. Ainsi, les patients dont la douleur préopératoire n'a pas diminué significativement quatre semaines après la chirurgie ont de grandes chances de ressentir encore

des douleurs invalidantes 12 semaines et un an plus tard (17,18). Dans la pratique, on sera donc plus rassuré — et rassurant — devant une douleur subaigüe même modérée à intense mais dont la trajectoire montre une résolution « positive », c'est à dire dont l'intensité est en diminution. Une douleur de même intensité, mais qui augmente ou qui reste stable a probablement plus de chance d'évoluer défavorablement et invite à une surveillance rapprochée.

Le caractère neuropathique précoce est un facteur de risque majeur de développer des douleurs neuropathiques chroniques après thoracotomie (19) et prélèvement d'os au niveau de la crête iliaque (20). L'équipe de Martinez a très bien montré qu'un score de 4 ou plus au questionnaire DN4 un mois après la chirurgie augmentait très fortement les chances de souffrir de douleurs neuropathiques quelques mois plus tard. En pratique, bien que les questionnaires comme le DN4 puissent être une aide au dépistage, le diagnostic de la douleur neuropathique reste basé sur une anamnèse et un examen clinique minutieux. On cherchera une corrélation entre une douleur dans un territoire nerveux défini (radiculaire ou nerf périphérique) et un examen clinique montrant des anomalies de sensibilité positives (hyperesthésie, allodynie, hyperalgésie) ou négatives (hypoesthésie) dans ce même territoire. Le diagnostic d'une douleur neuropathique est particulièrement important, tant d'un point de vue pronostique que thérapeutique. En effet, de nombreuses études ont montré que les douleurs à caractère neuropathique sont plus intenses, plus invalidantes et persistent plus longtemps (21). De plus, elles nécessitent une prise en charge pharmacologique spécifique (22).

Une fois le patient à risque ou l'évolution négative identifiés, la prise en charge sera *adaptée individuellement* en fonction du type de chirurgie, de la présentation clinique (par exemple la présence ou non d'une douleur neuropathique) ou encore de ses caractéristiques physiques et psychiques. Elle pourra associer médicaments, kinésithérapie ou encore prise en charge psychologique, idéalement dans une optique biopsychosociale.

À toutes les étapes, une *collaboration étroite avec le chirurgien et avec le médecin traitant* du patient est hautement souhaitable. En effet, la prise en charge des patients opérés fait idéalement partie d'un *continuum* de soins qui commence en préopératoire (repérage des patients à risque), se poursuit en peropératoire (application de stratégies de gestion de la douleur) puis en postopératoire immédiat (prise en charge des patients par le service de gestion de la douleur postopératoire) et enfin après leur sortie d'hospitalisation (23). Aux Cliniques universitaires Saint-Luc, une *consultation de douleur transitionnelle* a été inaugurée en 2011 pour permettre le suivi des patients opérés après leur retour à domicile. Elle accueille les patients dont la douleur a été difficile à gérer en postopératoire immédiat ou qui se plaignent de douleurs persistantes lors des consultations chirurgicales postopératoires.

Si les conséquences d'une douleur insuffisamment traitée sont délétères, il faut aussi *se méfier d'un traitement inadéquat*, surtout si ce traitement implique la prescription de dérivés morphiniques. Plusieurs études ont mis en exergue ce dilemme. Une large étude rétrospective a montré que 10% des patients recevant pour la première fois des morphiniques dans le décours d'une chirurgie mineure était encore sous traitement un an plus tard et que le pourcentage de patients prenant des morphiniques du troisième palier était passé de 5% à plus de 15% (24). Dans une étude de cohorte prospective, 25% des patients prenait encore des morphiniques deux ans après la pose d'une prothèse de genou ou de hanche, une prise qui n'était pas entièrement expliquée par l'intensité de leur douleur (25). Les facteurs les plus prédictifs d'un usage au long cours d'opiacés étaient un état dépressif préopératoire, la perception personnelle de leur vulnérabilité à une addiction et la perception que l'usage de ces opiacés était avalisée du fait de leur prescription médicale (25). Compte tenu des incertitudes actuelles sur l'efficacité des morphiniques au long cours pour les douleurs non-cancéreuses et des effets indésirables potentiels (nausées, vomissements, constipation, tolérance et addiction, hypogonadisme, ostéoporose, dépression du système immunitaire, etc.) de ces molécules, il est important de rester vigilant et de limiter à la fois la dose et la durée de prescription (26).

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT AVEC UNE DOULEUR POST-CHIRURGICALE CHRONIQUE

Face à une douleur post-chirurgicale chronique (persistant au-delà de 3 à 6 mois après l'intervention), la démarche à suivre est similaire à celle recommandée pour les autres douleurs chroniques. Une *approche multidisciplinaire* est indispensable, associant anesthésistes-algologues, chirurgiens, médecins physiques, kinésithérapeutes et psychologues. La mise au point comme le traitement dépendra de la présentation clinique (douleur neuropathique, syndrome régional douloureux complexe, etc.) et des répercussions psycho-sociales. Après avoir exclu là aussi une complication chirurgicale (par exemple une infection de prothèse, une récurrence tumorale ou herniaire), la prise en charge associera médicaments, techniques algologiques interventionnelles, kinésithérapie et prise en charge psychologique.

CONCLUSIONS

La douleur résiduelle est fréquente après les chirurgies les plus courantes et peut avoir un impact important sur la qualité de vie de patients opérés. L'identification précoce des patients à risque est possible grâce à des critères cliniques et permet une prise en charge individualisée avant, pendant et après l'intervention. Cette prise en charge doit idéalement se faire en collaboration avec le chirurgien et le médecin traitant du patient et associer différentes modalités de traitement dans une optique multimodale et biopsychosociale.

RÉFÉRENCES

1. Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodoma K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur J Pain* 2001; 5 (1): 89–96.
2. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open* 2012; 2 (1): e000435.
3. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Krøner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997; 72 (3): 393–405.
4. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015; PMID: 25844555
5. Fränneby U, Sandblom G, Nordin P, Nyrén O, Gunnarsson U. Risk factors for long-term pain after hernia surgery. *Ann Surg* 2006; 244 (2): 212–9.
6. Aasvang EK, Møhl B, Kehlet H. Ejaculatory pain: a specific postherniotomy pain syndrome? *Anesthesiology* 2007; 107 (2): 298–304.
7. VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Reitsma ML, Goldstein DH, Wilson RA, Belliveau P, et al. Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery. *Can J Anaesth* 2012; 59 (7): 670–80.
8. Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, et al. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol* 2013; 104: 1–37.
9. Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, Arránz Becker O, Lefering R, Simanski C, et al. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2012; 16 (6): 901–10.
10. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Almeida A, Araújo-Soares V. Risk factors for moderate and severe persistent pain in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a prospective predictive study. *PLoS ONE* 2013; 8 (9): e73917.
11. Masselin-Dubois A, Attal N, Fletcher D, Jayr C, Albi A, Fermanian J, et al. Are psychological predictors of chronic postsurgical pain dependent on the surgical model? A comparison of total knee arthroplasty and breast surgery for cancer. *J Pain* 2013; 14 (8): 854–64.
12. Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, Almeida A, Araújo-Soares V. Risk factors for persistent post-surgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. *J Pain* 2012; 13 (11): 1045–57.
13. Riddle DL, Keefe FJ, Nay WT, McKee D, Attarian DE, Jensen MP. Pain Coping Skills Training for Patients With Elevated Pain Catastrophizing Who Are Scheduled for Knee Arthroplasty: A Quasi-Experimental Study. *YAPMR* 2011; 92 (6): 859–65.
14. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesth Scand* 2006; 50 (4): 495–500.
15. Puolakka PAE, Rorarius MGF, Roviola M, Puolakka TJS, Nordhausen K, Lindgren L. Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27 (5): 455–60.
16. Chapman CR, Donaldson GW, Davis JJ, Bradshaw DH. Improving individual measurement of postoperative pain: the pain trajectory. *J Pain* 2011; 12 (2): 257–62.
17. Morze CJ, Johnson NR, Williams G, Moroney M, Lamberton T, McAuliffe M. Knee pain during the first three months after unilateral total knee arthroplasty: a multi-centre prospective cohort study. *J Arthroplasty* 2013; 28 (9): 1565–70.
18. Pagé MG, Katz J, Romero Escobar EM, Lutzky-Cohen N, Curtis K, Fuss S, et al. Distinguishing problematic from nonproblematic postsurgical pain: a pain trajectory analysis after total knee arthroplasty. *Pain* 2015; 156 (3): 460–8.
19. Searle RD, Simpson MP, Simpson KH, Milton R, Bennett MI. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009; 9 (6): 999–1002.
20. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012; 153 (7): 1478–83.
21. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013; 154 (1): 95–102.
22. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain* 2015; 156 Suppl 1: S104–14.
23. De Kock M. Expanding our horizons: transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiology* 2009; 111 (3): 461–3.
24. Alam A, Gomes T, Zheng H, Mamdani MM, Juurlink DN, Bell CM. Long-term analgesic use after low-risk surgery: a retrospective cohort study. *Arch Intern Med* 2012; 172 (5): 425–30.
25. Carroll IR, Barelka P, Wang C, Wang BM, Gillespie MJ, McCue R, et al. A pilot cohort study of the determinants of longitudinal opioid use after surgery. *Anesth Analg* 2012; 115 (3): 694–702.
26. Steyaert A, Lavand'homme P. Postoperative opioids: let us take responsibility for the possible consequences. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30 (2): 50–2.

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Anesthésiologie, Avenue Hippocrate, 10, B-1200 Woluwé-St-Lambert

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Correspondance

Dr. ARNAUD STEYAERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Anesthésiologie
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Woluwé-St-Lambert
Téléphone : 02/764.18.21
E-mail : arnaud.steyaert@uclouvain.be

LES DOULEURS DU PIED : COMMENT LA CLINIQUE PEUT NOUS GUIDER ?

V. Gombault, P-A. Deleu, B. Devos Bevernage, Th. Leemijse, P. Maldague (1)

Lorsqu'un patient se présente avec des douleurs du pied, un diagnostic précis doit être établi. L'anamnèse dirigée et l'examen clinique sont les étapes essentielles de cette démarche. Nous allons, à l'aide d'exemples, détailler l'examen clinique de situations fréquentes de talalgie, de métatarsalgie et d'avant-pied douloureux.

INTRODUCTION

Pour soulager un patient qui présente des douleurs du pied, il faut d'abord établir un diagnostic précis. L'anamnèse et l'examen clinique forment des étapes importantes.

Pendant l'anamnèse, il faudra s'interroger sur le rythme mécanique ou inflammatoire de la douleur.

Le plus souvent, nous trouvons une cause locale expliquant la douleur. Par contre, il ne faut pas négliger les causes à distance ou systémique (rhumatologique, vasculaire ou neurologique) qui peuvent brouiller les pistes.

Nous allons, à l'aide d'exemples, détailler l'examen clinique de situations fréquentes de talalgie, de métatarsalgie et d'avant-pied douloureux.

CAS CLINIQUES

Cas 1. Talalgie plantaire

Une dame de 54 ans se plaint depuis plusieurs mois d'une douleur au talon droit. Initialement, elle présentait uniquement une gêne avec une raideur lors de la mise en route le matin. Après 5 à 10 minutes, la gêne disparaissait.

Actuellement, la douleur est plus prononcée. Après une période douloureuse lors de la mise en route le matin, il y a une diminution des plaintes. Dans le courant de la journée, la talalgie s'accroît progressivement. En fin de journée, la douleur est bien présente. La remise en route après une période de repos (p.e. position assise pendant 20 minutes) s'avère vraiment difficile.

Elle localise la douleur à la face plantaire et médiale de son talon droit. Elle n'a pas de douleur nocturne.

À l'examen clinique, on retrouve une légère boiterie à la marche. Elle prend une position antalgique en marchant légèrement en supination. L'autre pied se met plutôt en hyperpronation à la marche.

Foot pain - How the clinical features may serve as a guide to diagnosis?

While the clinical examination of the foot by the orthopedic surgeon is primarily centered on the joint, it must often be extended to the nerves and muscles that are responsible for the joint movements. As a general rule, the clinical foot examination may be broken down into inspection, palpation, and examination of movements, in addition to performing special tests. Using several practical examples, we seek to illustrate in our paper the clinical assessment of common foot pathologies.

KEY WORDS

Foot surgery, hallux valgus, hallux rigidus, heel pain

L'arrière-pied et la cheville sont souples. Par contre, la chaîne musculaire postérieure est fort raccourcie (en particulier les gastrocnémiens).

La palpation du fascia plantaire est sensible mais son insertion calcanéenne est franchement douloureuse (versant plantaire et médial du talon).

Ce cas clinique est assez classique et fréquent pour une talalgie causée par une fasciite plantaire insertionnelle (Figure.1). La notion d'épine calcanéenne n'est plus d'actualité car l'épine qui est souvent visible à la radiographie, n'est pas la cause de la douleur mais bien l'insertion enflammée du fascia plantaire. Dans le diagnostic différentiel, on retiendra une compression du nerf tibial ou d'une de ses branches (syndrome du canal tarsien). (1)

Les étirements de la chaîne musculaire postérieure et le port de semelles restent les éléments clés dans le traitement de la fasciite plantaire. Dans la fasciite plantaire qui devient chronique (au delà de 3 à 4 mois), il y a une bonne indication pour un traitement par « ondes de choc ».

Cas 2. Talalgie postérieure

Un patient sportif de 50 ans présente depuis plusieurs années une douleur à la face postérieure de ses deux talons. Les douleurs ont un rythme mécanique. Les plaintes sont plus prononcées à droite. Après une période de repos, la mise en route est douloureuse. Après la course à pied, les douleurs s'accroissent. Il décrit une bosse à la face postérieure de son talon avec rougeur qui apparaît lors du port de certaines chaussures.

À l'examen clinique, on retrouve un pied creux. À la face postérieure du talon, on retrouve une bosse douloureuse. À la palpation de la partie postéro-supérieure du talon, la douleur est la plus aiguë. La chaîne musculaire postérieure est raccourcie.

Ce cas clinique évoque le diagnostic d'un conflit achilléocalcanéen avec bursite rétrocalcaneenne. (2) On parle également d'exostose de Haglund. Ce type de pathologie est fréquent chez des sportifs qui ont un pied creux (Figure 1)

Le diagnostic différentiel avec une tendinopathie d'insertion du tendon d'Achille n'est pas toujours évident. De plus, il peut y avoir une combinaison des deux.

Cas 3. Métatarsalgie avec avant-pied déformé

Une patiente de 60 ans signale une déformation douloureuse de son deuxième orteil gauche depuis quelques mois. La douleur a un rythme mécanique. Le déroulement du pas est douloureux. Elle localise un gonflement douloureux à la base de son deuxième orteil. Celui-ci ne touche plus le sol et une bosse apparaît à sa face dorsale.

Depuis des années, une bosse non-douloureuse est visible au niveau du gros orteil. Elle a parfois une gêne dans des

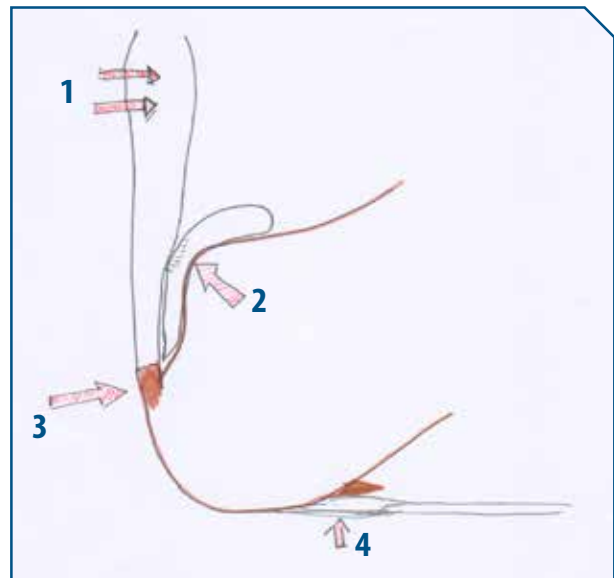


Figure 1 : Vue latérale du talon

1. Tendinopathie corporelle du tendon d'Achille
2. Conflit achilléocalcanéen avec bursite
3. Tendinopathie insertionnelle du tendon d'Achille
4. Fasciite plantaire insertionnelle

chaussures plus étroites. Le gros orteil semble dévier de plus en plus.

À l'examen clinique, on décèle un hallux valgus important non-douloureux bien réductible et souple. Il y a un défaut d'appui pulpaire du deuxième orteil qui se met en griffe. La deuxième métatarsophalangienne est gonflée et douloureuse. Il existe également une laxité métatarsophalangienne antéro-postérieure (le Lachman métatarsophalangien).

Ce cas clinique décrit la décompensation d'un avant-pied sur un hallux valgus évolutif non-douloureux. Suite à la déviation du gros orteil en valgus, il existe une insuffisance fonctionnelle du premier rayon. Il en résulte une surcharge du deuxième rayon. Le ligament métatarsophalangien plantaire (également appelé plaque plantaire) va progressivement céder. La détente de ce ligament va entraîner une instabilité métatarsophalangienne qui à son tour va engendrer une synovite métatarsophalangienne. Cette pathologie correspond au « syndrome du deuxième rayon » (Figure 2) (3,4).

Le diagnostic différentiel (Tableau 1) d'un gonflement douloureux de l'avant-pied est la fracture de fatigue métatarsienne. Celle-ci est généralement plus proximale. La fracture de fatigue guérit après quelques semaines alors que le syndrome du deuxième rayon persiste et est évolutif avec une luxation métatarsophalangienne au stade final.

Cas 4. Première métatarsophalangienne douloureuse

Une patiente de 45 ans présente une gêne au gros orteil depuis quelques années. Elle ne supporte plus les



Figure 2 : Syndrome du deuxième rayon avec perte d'appui pulpaire du deuxième orteil.

chaussures à haut talon. Dans ses bottines de marche à semelle rigide, elle n'a quasi pas de gêne. Une bosse douloureuse est apparue ces derniers mois. Elle a également l'impression d'un enraidissement de l'articulation de son gros orteil.

À l'examen clinique, on retrouve une marche antalgique légèrement en supination pour éviter de solliciter l'hallux. La marche sur pointe est douloureuse. L'hallux est bien aligné. La mobilité métatarso-phalangienne est réduite à 30° de flexion dorsale. On palpe une excroissance dorsale à la première métatarsophalangienne. Il y a une légère synovite dorsale.

Ce tableau clinique évoque un hallux rigidus, c'est-à-dire une arthrose de la première métatarsophalangienne. La bosse dorsale correspond à la réaction ostéophytique dorsale.

Le diagnostic différentiel est bien sûr l'hallux valgus qui forme une bosse médiale suite à une déviation de la première métatarsophalangienne avec une proéminence de la première tête métatarsienne.

Cas 5. « Décharges électriques avec sensation d'endormissement d'orteils »

Une patiente de 43 ans se plaint de plus en plus souvent de crises de douleur avec sensation d'endormissement

d'orteils. Elle ressent parfois un ressaut avec décharges électriques qui irradient vers la pulpe des orteils latéraux. Les douleurs ont un rythme mécanique. Parfois elle doit enlever sa chaussure et masser son pied pour que la douleur violente passe.

L'examen clinique révèle une hyperpronation à la marche. Il n'y a pas de gonflement visible. Il y a une zone de perte de sensibilité entre le troisième et quatrième orteil. La palpation du 3^{ème} espace intermétatarsien est douloureuse. À la pression transversale du pied, on peut provoquer un phénomène de ressaut.

Ce tableau clinique fait penser à un syndrome de Morton qui est l'expression de la compression du nerf interdigital dans le canal métatarsien (Tableau 1) (5).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dans les talalgies, il faut distinguer la talalgie plantaire de la talalgie postérieure. La talalgie plantaire est plus fréquente. Elle est le plus souvent causée par une fasciite plantaire d'insertion. La palpation plantaire et médiale du talon est douloureuse.

La talalgie postérieure est le signe d'un conflit achilléo-calcanéen ou d'une tendinopathie d'insertion achilléenne.

La « bosse » du gros orteil est médiale dans l'hallux valgus et dorsale dans l'hallux rigidus. L'hallux valgus est une déviation de la première métatarso-phalangienne avec la première tête métatarsienne qui fait saillie. L'hallux rigidus est une arthrose de la première métatarsophalangienne avec une formation ostéophytique dorsale.

Dans l'avant-pied douloureux, on retiendra le syndrome du deuxième rayon lorsqu'il y a une deuxième métatarso-phalangienne douloureuse avec un hallux valgus évolutif. Il faudra également exclure une fracture de fatigue. Dans le névrome de Morton, il y a une composante neuropathique localisée au niveau de deux orteils.

Tableau 1 : Tableau clinique : douleur avant-pied (rayons latéraux)

	Gonflement	Griffe d'orteil	Laxité MTP*	Douleur articulaire MTP*	Douleur intermétatarsienne avec ressaut	Hallux valgus
Syndrome du deuxième rayon	oui	oui	oui	oui	non	oui, quasi toujours
Névrome de Morton	non	non	non	non	oui	possible
Fracture de fatigue	oui	non	non	non	non	rare

*MTP : métatarsophalangienne

RÉFÉRENCES

1. Lareau C, Sawyer G, *et al.* Review article. Plantar and medial heelpain : diagnosis and management. *J Am Acad Ortop Surg* 2014 ; 22 :372-380.
2. Asplund C, Best T. Clinical Review. Achilles tendon disorders. *BMJ* 2013 ;346 :f1262.
3. Bouysset M. Syndrome du deuxième rayon. In : *Pathologie ostéo-articulaire du pied et de la cheville*, 276 , Springer-Verlag France, France, 2004-2005, 3^e Edition.
4. Leemrijse T. Chirurgie de la plaque plantaire. In : *Pathologie du pied et de la cheville*,.222-223, Masson, 2009.
5. Bouysset M. Syndrome de Morton. In : *Pathologie ostéo-articulaire du pied et de la cheville* , 300 , Springer-Verlag France, France, 2004-2005, 3^e Edition.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Clinique du Parc Léopold (Chirec), Foot and Ankle Institute, B-1040 Bruxelles.

Correspondance

Dr. VINCENT GOMBAULT
Clinique du Parc Léopold (Chirec)
Foot and Ankle Institute
Batiment A, Etage 7
Rue Froissart, 38
B-1040 Bruxelles

LES ORTHÈSES PLANTAIRES SOIGNENT-ELLES PLUS QUE LE PIED ?

P-A. Deleu , B. Devos Bevernage, V. Gombault, P. Maldague, Th. Leemrijse (1)

Les orthèses plantaires sont couramment prescrites pour diverses pathologies musculo-squelettiques du membre inférieur induites par une anomalie fonctionnelle du pied et de la cheville. Par effet de couplage cinématique entre les différents segments du pied et du membre inférieur, les orthèses plantaires ont un impact sur les structures plus proximales et peuvent par conséquent traiter efficacement des pathologies musculo-squelettiques du membre inférieur autres que le pied.

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, les orthèses plantaires ont démontré leur succès dans le traitement des pathologies du pied et du membre inférieur avec une réduction des symptômes allant de 60 à 100% (1-2). Cependant, alors que l'efficacité clinique des orthèses plantaires est largement documentée dans la littérature, le mécanisme d'action de ces orthèses qui est à l'origine de ce succès n'est actuellement que partiellement compris (3-4). L'émergence des nouvelles technologies tant dans les systèmes de fabrication des orthèses plantaires que dans l'analyse fonctionnelle du pied et du membre inférieur, a permis d'en démontrer l'impact positif (3-5).

L'APPROCHE CLINIQUE (6)

Actuellement, le podologue utilise le paradigme du « Tissue Stress Model » pour analyser et traiter une pathologie du pied ou du membre inférieur provoquée par une dysfonction mécanique sous-jacente (6). Le podologue utilise les mêmes principes de base de mécanique que les ingénieurs utilisent dans la création ou l'analyse de la structure d'un pont. Tant l'ingénieur que le podologue analyseront les forces statiques et dynamiques qui agiront sur cette structure. À partir de ces informations, l'ingénieur ou le podologue sera capable de prédire ou d'identifier quelle composante de la structure du pont ou du membre inférieur est ou sera endommagée par l'application répétitive de forces de contrainte. Cette information sera également utilisée pour définir les moyens mécaniques nécessaires tels que les orthèses plantaires afin de réduire ou d'éliminer les contraintes excessives agissant sur la composante endommagée de la structure.

La première étape est l'identification de la structure anatomique lésée responsable des plaintes du patient. La deuxième étape consiste à déterminer les variables structurales et fonctionnelles qui peuvent être potentiellement à l'origine des forces pathologiques agissant sur la structure anatomique lésée. Les données cliniques dérivées de l'examen biomécanique du pied et du membre inférieur telles que le testing musculaire, les mobilités articulaires, l'analyse de la marche et bien d'autres, permettent de comprendre comment ces forces pathologiques sont créées et affectent la structure anatomique lésée. La dernière étape est d'élaborer un plan mécanique et thérapeutique afin d'atteindre les objectifs

Foot orthoses – do they treat more than just the foot?

Foot orthoses are commonly prescribed to manage various conditions related to foot biomechanical dysfunction, with an empirical basis for their use in numerous lower limb injuries. The kinematic coupling between foot segments and the lower limb suggests that foot orthoses may also impact more proximal structure and could thus be successfully used to treat lower limb injuries.

KEY WORDS

Foot orthoses, insoles, foot biomechanics

suivants : 1) réduire les forces pathologiques agissant sur la structure anatomique lésée, 2) optimiser la fonction du pied et du membre inférieur dans les activités de la vie journalière et 3) prévenir toute autre pathologie (6). D'un point de vue mécanique, ces objectifs peuvent être atteints par des étirements, des exercices de renforcement musculaire, des orthèses plantaires et des conseils de chaussage.

LES ORTHÈSES PLANTAIRES (7)

Actuellement, il existe plusieurs grands paradigmes biomécaniques du pied et du membre inférieur qui gardent à ce jour une influence non négligeable sur la prescription et la fabrication des orthèses plantaires. L'un des paradigmes le plus révolutionnaire aux États-Unis et en Europe a été le paradigme de la position neutre de l'articulation sous-talienne de Merton L. Root (1971) (8). Cette position de référence a permis d'identifier les différentes morphologies du pied et de classer un grand nombre de mécanismes pathologiques du pied et de la cheville. À ce jour, les orthèses plantaires les plus employées en pratique orthopédique sont celles de Lelièvre (1981) et de Lavigne (1975) (9-10). Ces orthèses sont connues pour leurs éléments intercalaires qui sont conçus en fonction de la pathologie et de l'objectif à atteindre.

Les orthèses plantaires sont un appareillage passif et externe ayant pour but de modifier les caractéristiques fonctionnelles de l'appareil musculo-squelettique en contrôlant les mouvements anormaux du pied, en déchargeant les zones d'hyperpressions plantaires, en diminuant les forces de cisaillement, en améliorant l'absorption des chocs et en stabilisant les déformations (11).

LES ORTHÈSES PLANTAIRES SOIGNENT-ELLES PLUS QUE LE PIED ?

Le membre inférieur est une unité fonctionnelle qui peut être considérée comme une chaîne cinématique fermée (12). En d'autres mots, tout changement spatial d'un élément se répercutera inévitablement sur les autres éléments de la chaîne (12). Toute dysfonction d'une des articulations de la chaîne affectera systématiquement les articulations adjacentes et non-adjacentes de l'articulation

concernée et elle n'est que le résultat d'un changement des forces en présence (12). Par exemple, l'une des interactions les plus retrouvées est la pronation excessive de l'arrière-pied engendrant une rotation interne du tibia et du fémur, une valgisation du genou et une antéversion de la ceinture pelvienne (13). Ces mouvements et positions peuvent potentiellement modifier les contraintes et surcharger les structures anatomiques concernées. Ces modifications de contrainte prédisposent le patient à des pathologies de surcharge induites par des microtraumatismes répétés encourus lors de chaque cycle de marche (13).

Les dysfonctions du pied et de la cheville, tout particulièrement en présence d'une pronation excessive ou prolongée de l'arrière-pied, ont été identifiées comme mécanisme lésionnel potentiel dans de nombreuses pathologies du membre inférieur telles que l'aponévrosite plantaire, la tendinopathie d'Achille, le syndrome fémoro-patellaire, la périostite tibiale, l'arthrose du genou, les lombalgies et bien d'autres (13).

Toute pathologie musculo-squelettique du membre inférieur induite par une anomalie mécanique du pied ou de la cheville peut être traitée par des orthèses plantaires en association avec d'autres traitements mécaniques tels que des étirements, des exercices de renforcement musculaires et autres (13). L'efficacité clinique de ces orthèses plantaires est largement documentée dans la littérature et est à attribuer aux modifications des moments de force qu'elles induisent, permettant de réduire les contraintes pathologiques agissant sur la structure anatomique lésée (3,4,13).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Il est primordial d'identifier l'étiologie mécanique de la pathologie afin de pouvoir prescrire un traitement efficace par orthèse plantaire. Le clinicien doit adopter une approche holistique lors de son examen biomécanique en considérant l'ensemble du membre inférieur et il ne doit aucunement se limiter à l'analyse de la zone anatomique lésée. Les orthèses plantaires soignent plus que le pied à condition que l'étiologie mécanique de la pathologie soit attribuée à une anomalie fonctionnelle du pied. Pour conclure, une orthèse plantaire qui n'est pas dans une bonne chaussure appropriée, perd toute son efficacité.

RÉFÉRENCES

1. Ball KA, Afheldt MJ. Evolution of foot orthotics – part 2 : research reshapes long-standing theory. *J Manipul Physiol Ther* 2002 ; 25(2) :125-134.
2. Walter JH, Ng G, Stoltz JJ. A patient satisfaction survey on prescription custom-molded foot orthoses. *J Am Podiatr Med Assoc* 2004 ; 94(4):363-367.
3. Chevalier TL, Chockalingam N. Foot Orthoses : a review focusing on kinematics. *J Am Podiatr Med Assoc* 2011 ; 101(4) :341-348.
4. Mills K, Blanch P, Chapman AR, McPoil TG, Vicenzino B. Foot orthoses and gait : a systematic review and meta-analysis of literature pertaining to potential mechanisms. *Br J Sports Med* 2010 ; 44(14) :1035-1046.
5. Kirby KA, Spooner SK, Scherer PR, Schuberth JM. Foot orthoses. *Foot Ankle Specialist* 2012 ; 5(5) :334-343.
6. McPoil TG, Hunt GC. Evaluation and Management of Foot and Ankle disorders : present problems and future directions. *J Orthop Sports Phys Ther* 1995 ; 21(6) :381-388.
7. Deleu PA, Deschamps K, Leemrijse T. Les orthèses plantaires. Type et validités. In : *Pathologie du Pied et de la Cheville*, 761-772, Elsevier Masson, Paris, 2009, 1^{ère} Edition.
8. Root ML, Weed JH, Orien WP. *Neutral position casting techniques*. Clinical Biomechanics Corp, Los Angeles, 1971.
9. Lelièvre J, Lelièvre JF. *Pathologie du Pied*. Masson, Paris, 1981, 5^e Edition.
10. Lavigne A, Noviel D. *Traite théorique et pratique de la semelle orthopédique*. Scerdes, Boulogne, 1975.
11. Janisse DJ. A scientific approach to insole design for the diabetic foot. *The Foot* 1993 ; 3(3) :105-108.
12. Ferber R, Pohl MB. Changes in joint coupling and variability during walking following tibialis posterior muscle fatigue. *J Foot Ankle Res* 2011; 4:6.
13. Barwick A, Smith J, Chuter V. The relationship between foot motion and lumbopelvic-hip function : a review of the literature. *The Foot* 2012 ; 22(3) :224-231.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Clinique du Parc Léopold (Chirec), Foot and Ankle Institute, B-1040 Bruxelles.

CONFLIT D'INTÉRÊT

aucun

Correspondance

Dr. PAUL-ANDRÉ DELEU
Clinique du Parc Léopold (Chirec)
Foot and Ankle Institute
Batiment A, Etage 7
Rue Froissart, 38
B-1040 Bruxelles

NovoRapid®

(insuline asparte)

“ Je suis très active, j'ai besoin d'une insuline rapide qui suit mon rythme. ”

NovoRapid® est...

FAIT POUR moi

Un contrôle au quotidien

NovoRapid® répond aux besoins de différents profils de patients diabétiques

Les patients sont des modèles et les données peuvent ne pas être représentatives de l'expérience réelle.



NovoRapid® 100 unités/ml, solution injectable **NovoRapid® Penfill® 100 unités/ml**, solution injectable en cartouche **NovoRapid® FlexPen® 100 unités/ml**, solution injectable en stylo prérempli **Composition** : insuline asparte 100 unités/ml (ADN). 1 flacon contient 10 ml, 1 cartouche ou 1 stylo prérempli contient 3 ml. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. La solution est limpide, incolore et aqueuse. **Indication** : NovoRapid est indiqué dans le traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline asparte, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales. La posologie de NovoRapid dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. En règle générale, NovoRapid s'utilise en association avec une insuline à action intermédiaire ou prolongée. De plus, NovoRapid peut être utilisé en perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI) dans une pompe ou être administré par voie intraveineuse par un professionnel de santé. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose de l'insuline sont recommandés afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. Les besoins individuels en insuline chez l'adulte et chez l'enfant se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. En cas d'administration dans un schéma de type basal-bolus, 50 à 70 % de ces besoins peuvent être couverts par NovoRapid et le restant par de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. **Populations particulières** : **Sujets âgés (> 65 ans)** : NovoRapid peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients âgés. **Sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques** : Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline. Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline asparte de façon individuelle chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques. **Population pédiatrique** : Chez les enfants et les adolescents âgés de 2 ans et plus, NovoRapid peut être préféré à l'insuline humaine soluble dans le cas où un délai d'action rapide peut se révéler utile comme par exemple, pour planifier les injections par rapport aux repas. La sécurité et l'efficacité de NovoRapid chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **En remplacement d'autres insulines** : Lors du remplacement d'autres insulines, un ajustement de la dose de NovoRapid et de l'insuline basale pourra être nécessaire. NovoRapid présente un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline humaine soluble. En cas d'injection sous-cutanée dans la paroi abdominale, l'insuline commence à agir dans les 10-20 minutes qui suivent l'injection. Son effet maximal apparaît de 1 à 3 heures après injection. Sa durée d'action est de 3 à 5 heures. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines. **Mode d'administration** : NovoRapid est un analogue de l'insuline d'action rapide. NovoRapid est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le haut du bras, la région deltoïde ou la région fessière. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. Quel que soit le site d'injection, le délai d'action de NovoRapid reste plus rapide que celui de l'insuline humaine soluble. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique. En raison de son délai d'action plus rapide, NovoRapid doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, NovoRapid peut être injecté peu après un repas. **Administration avec une seringue** : Les flacons de NovoRapid doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate. Le flacon de NovoRapid est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Administration avec un système d'administration d'insuline** : NovoRapid Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. NovoRapid Penfill est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Administration avec FlexPen** : NovoRapid FlexPen est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles à usage unique NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. NovoRapid FlexPen a un code couleur et est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées. **Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (PSCI)** : NovoRapid peut être administré par PSCI à l'aide d'une pompe à perfusion d'insuline. La PSCI doit être administrée dans la paroi abdominale. Les sites de perfusion doivent être alternés. En cas d'utilisation dans une pompe à perfusion d'insuline, NovoRapid ne doit jamais être mélangé à une autre

insuline. Les patients traités par PSCI recevront des instructions détaillées sur l'utilisation de la pompe et utiliseront le réservoir et la tubulure adaptés à la pompe. Le matériel de perfusion (tubulure et canule) doit être remplacé conformément aux instructions données dans la notice d'information jointe au matériel de perfusion. Lorsque NovoRapid est administré par PSCI, le patient doit disposer d'un autre système d'administration d'insuline qu'il utilisera en cas de panne de la pompe. **Voie intraveineuse** : Si nécessaire, NovoRapid peut être administré par voie intraveineuse par des professionnels de santé. Par voie intraveineuse, les systèmes de perfusion contenant NovoRapid 100 unités/ml à des concentrations d'insuline asparte allant de 0,05 unité/ml à 1,0 unité/ml dans des solutés de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 % ou de dextrose à 10 % avec 40 mmol/l de chlorure de potassium restent stables à température ambiante pendant 24 heures dans une poche à perfusion en polypropylène. Malgré leur stabilité dans le temps, une certaine quantité d'insuline s'adsorbera dès le départ à la poche à perfusion. La glycémie doit être contrôlée durant la perfusion d'insuline. **Contre-indications** : hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables observés chez les patients traités par NovoRapid sont le plus souvent dus à l'action pharmacologique de l'insuline. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. **Liste des effets indésirables** : **Très fréquent** : hypoglycémie (survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par l'insuline asparte et ceux traités par l'insuline humaine). **Peu fréquent** : urticaire, rash, éruptions, anomalies de la réfraction, rétinopathie diabétique, lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipodystrophie). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions, réactions au site d'injection, œdème. **Rare** : neuropathie périphérique. **Très rare** : réactions anaphylactiques (ces réactions d'hypersensibilité généralisée peuvent potentiellement menacer le pronostic vital). **Population pédiatrique** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Autres populations particulières** : Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéros d'AMM** : EU/1/99/119/001 (flacon), EU/1/99/119/003 (Penfill), EU/1/99/119/009 (FlexPen). **Date de mise à jour du texte** : 01/2015.

NovoRapid®, Penfill®, FlexPen®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

Système national de déclaration des effets indésirables

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be.
Luxembourg : Direction de la Santé
<http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html>

changing
diabètes®

novonordisk.be
Customer Service
02 556 06 07
02 556 06 06
info.nobelux@novonordisk.com

novo nordisk®

LES NOUVEAUTÉS INTÉRESSANTES POUR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE EN CHIRURGIE DU PIED

Th. Leemrijse, B. Devos Bevernage, V. Gombault, P. Maldague, P-A. Deleu (1)

La chirurgie de pied doit suivre les règles strictes de chirurgie orthopédique et utiliser les techniques fiables et reproductibles s'appuyant sur la biomécanique appliquée. Une évaluation minutieuse et une planification prudente sont requises. Les pratiques de mode doivent être regardées avec critique avant de pouvoir être validées.

Actuellement, l'innovation consiste principalement dans le développement de modèles expérimentaux basés sur la reconstruction d'éléments finis des structures anatomiques. Ces modèles devraient permettre la planification et la modélisation des techniques opératoires.

GÉNÉRALITÉS

Nouveauté et fiabilité sont deux notions essentielles de toute pratique médicale. Les techniques dites « à la mode », ne répondent pas toujours à l'attente des patients et envahissent souvent, un peu trop rapidement, les revues paramédicales ou de salle d'attente en promettant des résultats très souvent irréalistes et donc non tenus.

La dernière illustration de ce concept médiatique est très certainement la chirurgie dite « percutanée ». Le « top » étant très certainement de faire croire aux patients qu'ils vont être opérés par « Da Vinci ».

Les résultats promis de la chirurgie percutanée sont très certainement en recul et le mot retenu actuellement est sans équivoque, la chirurgie dite *MIS* ou *mini invasive surgery*. Elle voit son développement apparaître au niveau de l'avant pied et tente actuellement de s'étendre au niveau du médio et de l'arrière pied.

Comment voir clair entre ces différents concepts ?

CHIRURGIE PERCUTANÉE ?

La chirurgie percutanée du pied est une technique permettant d'effectuer des opérations par de petites incisions, sans exposition directe des plans chirurgicaux qui, si réalisée dans les règles de l'art, n'endommage que très peu les tissus mous mais exige un contrôle radioscopique important pendant la chirurgie pour guider le geste chirurgical.

Son terrain d'application est principalement la chirurgie de l'avant pied, à savoir le traitement de l'hallux valgus, des métatarsalgies et des griffes d'orteils.

New advances in foot surgery for the general practitioner

Foot surgery must follow the strict rules of orthopedic surgery, using reliable and reproducible techniques that are based on applied biomechanics and careful planning and evaluation. Fashionable practices must be viewed critically prior to their validation.

At the present time, the innovation primarily consists in the development of experimental models based on the reconstruction of finished elements of anatomical structures. These models should allow for planning and modeling of operative techniques.

KEY WORDS

Foot surgery, innovations

CHIRURGIE MINI-INVASIVE ?

Le terme « mini-invasif » est actuellement collé à toutes les techniques chirurgicales. Le plus bel exemple de l'orthopédie étant la prothèse totale de hanche par voie mini-invasive. Comme si la taille de la cicatrice est le reflet de l'agression sur les tissus mous ou de la qualité de l'acte. En un mot, on ne voit pas grand chose et on tire très fort sur les tissus mous sous cutanés pour limiter la sacro-sainte cicatrice. La technique a été rapidement abandonnée, laissant la place à de nombreuses malpositions d'implants.

En chirurgie du pied, le terme mini-invasif, comme le terme percutané, se veut synonyme de fiabilité et suite opératoire simple ou plus rapide. Il s'agit d'une sorte de nouveau label autoproclamé.

CHIRURGIE CONVENTIONNELLE ?

C'est la chirurgie de référence, elle se pratique depuis des dizaines d'années à ciel ouvert. L'agression relative sur les tissus mous est plus importante mais probablement mieux contrôlée. Ces techniques doivent être réalisées dans les règles de l'art, comme toute pratique médicale par ailleurs (1).

CHIRURGIE ARTHROSCOPIQUE ?

Elle a montré sa supériorité dans bien des pathologies de l'orthopédie comme pour la pathologie méniscale au niveau du genou. L'arthroscopie est à l'orthopédie, ce qu'est la laparoscopie à la chirurgie abdominale avec ces avantages indéniables, diminution des douleurs, suite post opératoires plus simples et plus rapides.

L'arthroscopie de la cheville et du pied trouve un large spectre d'application : arthroscopie de la cheville pour la prise en charge des lésions ostéo-chondrales du talus, les conflits douloureux de la chambre antérieure ou postérieure, l'ablation de corps libre, le traitement de synovite péricapulaire... Elle se pratique aussi lors de la réalisation de technique d'arthrodèse au niveau de la cheville ou de l'articulation sous talienne (2).

BUT DE LA CHIRURGIE DU PIED ?

Améliorer la fonction et le confort de vie des patients est très certainement le but de toute chirurgie surtout si elle est dite fonctionnelle. Une chirurgie moderne est très certainement une chirurgie reproductible et fiable, limitant au maximum le risque de complications ou d'effets indésirables. Il faut donc introduire la notion de « service rendu ».

Les techniques modernes doivent apporter cette réponse et respecter le cahier des charges.

INNOVATIONS EN CHIRURGIE DU PIED ?

Le développement des techniques d'imagerie permet actuellement, en association avec les ingénieurs biomédicaux, les débuts de la modélisation du pied. De la chirurgie basée sur l'expérience, on va passer de toute évidence à la chirurgie sur modèles expérimentaux. Les techniques chirurgicales vont pouvoir être virtualisées, testées puis appliquées au bloc opératoire (3).

La modélisation et la reconstruction par éléments finis des structures anatomiques permettent, non sans difficultés, de reproduire la structure osseuse. Comme pour un *crash test* dans le milieu automobile ou aérien, on va simuler la chirurgie planifiée au niveau des structures osseuses, des tendons et des ligaments. La réalisation de ces modèles reste cependant extrêmement complexe vu l'ensemble des structures anatomiques, fonctionnelles ou dysfonctionnelles. Le pied est d'abord analysé sur base d'un scanner permettant la reconstruction osseuse, les ligaments et les tendons sont acquis sur base d'une IRM. Globalement, il faut reproduire 28 segments osseux, 72 ligaments et fascia ; chaque zone a des coefficients de résistance et de glissement spécifiques. Des forces peuvent ensuite être appliquées par l'intermédiaire de structure tendineuse.

Ces structures virtuelles nécessitent encore bon nombre de validation expérimentale mais seront, de toute évidence, la base de la chirurgie expérimentale moderne.

INNOVATIONS EN BIOLOGIE TISSULAIRE ?

La pratique régulière d'arthrodèse au niveau du pied et de la cheville utilise largement les tissus osseux et les inducteurs osseux (DBM ou *demineralized bone matrix*). L'usage de ces tissus permet de limiter la iatrogénie éventuelle des prises de greffes au niveau du patient lui-même (crête iliaque principalement), limiter les douleurs et les durées d'hospitalisation. Les études montrent actuellement une consolidation comparable à la prise de crête iliaque et apportent dès lors un gain qualitatif et quantitatif sur ses suites post opératoires non négligeable pour le patient (4).

PROTHÈSE TOTALE DE CHEVILLE ?

La prothèse totale de cheville supporte actuellement près de 30 ans d'évolution. Elle reste de toute évidence une concurrente à l'arthrodèse. L'avenir se fera la aussi, très certainement, en collaboration avec l'industrie et le développement de modèle virtuel. Les guides de coupes personnalisés sont déjà au bloc opératoire afin de planifier au mieux le positionnement idéal et limiter les anomalies de positionnement. Basé sur des acquisitions CT scanner, les guides de coupe sont confectionnés sur base d'une pose virtuelle et permettent ensuite la réalisation de la procédure chirurgicale (5).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La chirurgie du pied du pied doit répondre aux règles strictes de la chirurgie orthopédique à savoir une planification et des techniques fiables et reproductibles répondant une biomécanique comprise et appliquée. Les pratiques de mode doivent être regardées avec critique avant de pouvoir être validées.

RÉFÉRENCES

1. Leemrijse T, Valtin B, Besse JL. Hallux valgus surgery in 2005. Conventional, mini-invasive or percutaneous surgery? Uni- or bilateral? Hospitalisation or one-day surgery? *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2008 Apr; 94 (2):111-27.
2. Albert A, Deleu P-A, Leemrijse Th, Maldague P, Devos Bevernage B Posterior arthroscopic subtalar arthrodesis : ten cases at one-year follow-up *Orthop Traumatol Surg Res* 2011; 7(4):401-405
3. Ming Zhang, Jia Yu, Yan Cong, Yan Wang, and Jason Tak-Man Cheung Foot Model for Investigating Foot Biomechanics and Footwear Design. In : *Computational biomechanics of the musculoskeletal system*. CRC Press Taylor & Francis Group 6000 Broken Sound Parkway NW, Suite 300 Boca Raton, FL 33487-2742 © 2015 by Taylor & Francis Group, LLC
4. Deleu PA, Devos Bevernage B, Gombault V, Maldague P, Leemrijse T. Intermediate-term Results of Mobile-bearing Total Ankle Replacement. *Foot Ankle Int* 2014 Dec 8.
5. Deleu PA, Devos Bevernage B, Maldague P, Gombault V, Leemrijse T. Arthrodesis After Failed Total Ankle Replacement. *Foot Ankle Int* 2014 May 14;35(6):549-557.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Clinique du Parc Léopold (Chirec), Foot and Ankle Institute, B-1040 Bruxelles.

CONFLIT D'INTÉRÊT

aucun

Correspondance

Dr. THIBAUT LEEMRIJSE

Clinique du Parc Léopold (Chirec)
Foot and Ankle Institute
Batiment A, Etage 7
Rue Froissart, 38
B-1040 Bruxelles

STOPP/START.V2 : UN OUTIL À JOUR POUR LA QUALITÉ DE LA PRESCRIPTION CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS

O. Dalleur^{1,2}, A. Mouton¹, S. Marien^{2,3}, B. Boland^{3,4}

STOPP/START.v2: an up-to-date tool for high-quality prescribing in older patients

The STOPP/START.v2 tool allows medications prescribed to patients aged 65 years and over to be assessed. This tool is presented here in a practical, updated, and synthetic manner. STOPP/START.v2 is meant to be part of an overall improvement process while managing elderly patients and is designed for all healthcare settings. The use of this tool emphasizes certain medications pertaining to the cardiovascular and central nervous systems that are often improperly prescribed in elderly patients. The medication review using STOPP/START.v2 should be performed in collaboration with other healthcare professionals and in close partnership with the patient.

KEY WORDS

Older persons, inappropriate prescribing, screening tool, STOPP/START

L'outil STOPP/START.v2, mis à jour et présenté ici sous une forme pratique et synthétique, permet l'évaluation des traitements médicamenteux prescrits aux patients de 65 ans et plus. Cet outil s'intègre à une démarche globale d'amélioration de la prise en charge du patient âgé et est destiné à tous les milieux de soins. L'outil permet entre autres de mettre en évidence les médicaments des systèmes nerveux et cardiovasculaire, fréquemment inappropriés dans cette population. Destiné à stimuler la remise en question des médicaments pris par le patient, l'outil s'utilise en concertation avec des collègues soignants et en partenariat avec le patient.

STOPP/START (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions & Screening Tool to Alert to the Right Treatment*) est un outil d'optimisation de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés de 65 ans et plus (1, 2). Depuis sa première publication en 2008 par une équipe irlandaise, de nombreux cliniciens dans le monde (internistes, gériatres, généralistes, pharmaciens,...) l'ont adopté dans leur pratique quotidienne (3). Une mise à jour de l'outil vient d'être publiée (4), et est en cours d'adaptation en langue française (B. Boland *et al.*). Nous vous proposons ici une version synthétique mais complète de l'outil STOPP/START.v2, à garder sous la main pour l'évaluation des traitements médicamenteux prescrits aux patients de 65 ans et plus (tables 1a et 1b). Cet outil peut être une aide précieuse en milieu hospitalier et en milieu ambulatoire.

Fait bien connu, la tranche de population des personnes âgées de 65 ans et plus croît sans cesse. Ces patients sont particulièrement sensibles aux effets indésirables (qu'ils présentent souvent de façon atypique), sont polymédiqués, ont des difficultés de compliance, sont suivis par plusieurs médecins, voire parfois présentent des fragilités cognitives et fonctionnelles qui sont autant d'obstacles à un traitement médicamenteux approprié. Par ailleurs, les personnes âgées étant souvent exclues des études cliniques, les preuves et les recommandations les concernant font défaut, surtout celles qui permettraient de tenir compte de la complexité liée à leurs nombreuses comorbidités.

En prescrivant un médicament, nous visons à obtenir un traitement le plus efficace et le moins risqué possible compte-tenu du patient à soigner. Chez les patients âgés, les choix sont souvent difficiles. La balance entre bénéfices et risques du traitement médicamenteux n'est pas chose aisée. Lorsque la balance n'est pas en faveur du patient, les prescriptions médicamenteuses sont considérées potentiellement inappropriées. On distingue deux cas de figure. Premièrement, on parle d'«overuse» pour des médicaments soit toujours contre-indiqués à cet âge (ex : une benzodiazépine durant plus de 4 semaines, une sulfonurée hypoglycémiant de longue durée d'action,...) soit potentiellement plus dangereux qu'utiles (ex : les médicaments majorant le risque de chutes ou ceux à effets anticholinergiques prononcés ; les AINS dans dix situations cliniques). Deuxièmement, il y a l'«underuse», qui correspond à l'omission d'un médicament utile et favorable (ex : anticoagulant en cas de fibrillation auriculaire ; vitamine D en cas d'ostéoporose ou de chutes ; opiacé fort en cas de douleurs non contrôlées).

La double liste STOPP/START.v2 permet d'identifier les prescriptions potentiellement inappropriées par «overuse» (STOPP) ou par «underuse» (START). Une équipe pluridisciplinaire d'experts internationaux (médecins généralistes, gériatres, neuropsychiatres, pharmaciens) a élaboré, puis validé, et récemment mis à jour cette liste de critères. Chaque critère associe un médicament ou une classe médicamenteuse à une condition médicale dans laquelle ce médicament devrait être évité (STOPP) ou utilisé (START). Les nouveaux critères ont été sélectionnés pour inclure des cas fréquemment rencontrés dans la pratique et sont basés sur la littérature et les évolutions scientifiques récentes. Pour faciliter son adoption dans la pratique quotidienne, nous avons adapté l'ensemble des listes STOPP et START v2 sous un format synthétique, ergonomique et logique (tables 1a et 1b ; téléchargeable sur le site de la Revue : www.louvainmedical.be)

STOPP/START a rencontré un grand intérêt depuis sa première publication en 2008. L'outil est simple d'utilisation grâce à ses critères courts et explicites qui permettent une revue systématique des médicaments, ce qu'apprécient les utilisateurs (5). Les critères sont représentatifs des situations cliniques chroniques les plus fréquentes. L'application de la liste ne prend que quelques minutes, à condition d'avoir à disposition une liste complète des antécédents, problèmes actifs et médicaments pris par le patient. Les dossiers médicaux informatisés peuvent faciliter cette démarche. À force de l'utiliser dans sa pratique quotidienne, comme une checklist, l'utilisateur développe des réflexes par rapport à la prescription et le questionnement de sa qualité. Plusieurs études se sont attachées à décrire les médicaments et les situations associées aux prescriptions inappropriées. Chutes, diabète, fibrillation auriculaire, ostéoporose et maladies cardiovasculaires ischémiques sont autant de conditions qui ont été associées à un risque accru de prescriptions inappropriées dans les études menées avec l'outil STOPP/START(6). Les benzodiazépines, l'aspirine, les AINS, les vasodilatateurs et les médicaments

à effet anticholinergiques sont régulièrement épinglés par la liste STOPP. Les médicaments de l'ostéoporose, la prévention cardiovasculaire secondaire, la fibrillation auriculaire sont les plus souvent détectés par la liste START. Nous avons résumé en tableau 2 les critères principalement rencontrés chez nos patients.

Plusieurs études ont montré que la première version de STOPP/START détecte des problèmes médicamenteux potentiellement associé à des effets indésirables (3), des admissions à l'hôpital (6), et permet en utilisation prospective d'améliorer la qualité de la prescription lors d'une hospitalisation (7, 8).

STOPP/START est un outil qui ne se substitue pas au jugement clinique. Une bonne connaissance du patient et de son contexte individuel médical, fonctionnel et social reste primordiale pour amener à une prescription appropriée. Les médicaments épinglés par STOPP/START.v2 sont à resituer dans le contexte du patient et plutôt à considérer comme des avertissements que des règles strictes. L'utilisation de STOPP/START s'inscrit dans une évaluation globale du patient et permet d'entamer une réflexion entre collègues et un dialogue avec le patient autour des médicaments. Nous encourageons d'ailleurs les praticiens à consacrer une consultation médicale par an à la révision des médicaments du patient âgé. L'utilisation de STOPP/START dans ce cadre prend tout son intérêt. Le tableau 3 résume les avantages de l'adoption de l'outil STOPP/START.v2 pour la pratique. Un projet de l'UCL et de la KUL évalue actuellement l'intérêt d'une concertation multidisciplinaire en maison de repos pour la révision des médicaments où STOPP/START.v2 est utilisé comme base de discussion. Un large projet international européen, auquel l'UCL collabore, examinera dans les années qui viennent l'impact de cet outil sur les événements médicamenteux indésirables et la prévention des hospitalisations qu'ils induisent chez les patients âgés.

Tableau 2. Exemples fréquents de prescription potentiellement inappropriée observés chez les patients de 65 ans et plus, par excès (STOPP) ou par défaut (START)

STOPP	si
benzodiazépine, ou Z-drug	> 4 semaines
AINS	Insuffisance rénale ou/et cardiaque,...
aspirine	Prévention cardiovasculaire primaire,...
vasodilatateur (nitré, α_1 -bloquant, anti-calcique)	Hypotension orthostatique
anticholinergique	Troubles cognitifs, ...
si	START
Chutes, ostéoporose	vitamine D \pm calcium
Fibrillation auriculaire	anticoagulation
Prévention cardiovasculaire secondaire	aspirine
Anxio-dépression importante	antidépresseur ISRS
Douleur intense	opiacé (+ laxatif)

Les listes STOPP/START.v2 complètes sont consultables sur le site de Louvain Médical (www.louvainmedical.be)

Tableau 3. Révision du traitement en utilisant STOPP/START.v2: messages clés pour la pratique

- Outil simple et rapide, basé sur des preuves ou des expériences cliniques.
- Démarche systématique grâce à son utilisation comme une checklist.
- Bénéfices démontrés pour la qualité des traitements médicamenteux chez les patients âgés.
- Domaine important de la prise en charge globale du patient âgé.
- Dialogue et réflexion sur les médicaments à entamer avec l'équipe soignante et avec le patient.
- Révision annuelle des médicaments chroniques, par exemple lors d'une consultation de médecine générale.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'outil STOPP/START.v2 permet l'évaluation des traitements médicamenteux prescrits aux patients de 65 ans et plus. Cet outil, destiné à tous les milieux de soins, stimule la réflexion et la remise en question des médicaments pris

par les patients, en particulier les médicaments des systèmes nerveux et cardiovasculaire. Nous encourageons les cliniciens à consacrer une consultation par an à la révision du traitement médicamenteux à l'aide de l'outil STOPP/START.v2, en concertation avec ses collègues et en partenariat avec le patient.

RÉFÉRENCES

1. Gallagher P, *et al.* STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46 (2): 72-83.
2. Lang PO *et al.* [STOPP-START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people]. *Can J Public Health* 2009; 100 (6): 426-31.
3. Hill-Taylor B, *et al.* Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther* 2013;
4. O'Mahony D, *et al.* STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2014.
5. Dalleur O, Feron JM, Spinewine A. Views of general practitioners on the use of STOPP&START in primary care: a qualitative study. *Acta Clin Belg* 2014; 69(4): 251-61.
6. Dalleur O, *et al.* Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging* 2012; 29 (10): 829-37.
7. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clin Pharmacol Ther*; 2011; 89 (6): p. 845-54.
8. Dalleur O, *et al.* Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging* 2014; 31 (4): 291-8.

AFFILIATIONS

- ¹ Pharmacie, Cliniques universitaires Saint-Luc,
- ² Louvain Drug Research Institute/Clinical Pharmacy (LDRI/CLIP),
- ³ Gériatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc,
- ⁴ Institut de recherche santé et société (IRSS),

Université catholique de Louvain

CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Correspondance

OLIVIA DALLEUR, PhD
Docteur en sciences pharmaceutiques

Université catholique de Louvain
Louvain Drug Research Institute/Clinical Pharmacy (LDRI/CLIP)
Avenue E. Mounier 73 bte B1 73.06
Cliniques universitaires Saint-Luc, Pharmacie
Avenue Hippocrate 10 - B-1200 Bruxelles
E-mail : olivia.dalleur@uclouvain.be

Table 1a. Liste complète des critères STOPP.v2 (Screening Tool of Older Person's Prescriptions, version 2), regroupés par médicaments

STOPP.v2 : médicament & situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt	
	<p>médicament sans indication, de durée trop longue, dupliqué (2 de même classe) } Dans tous les cas</p>
N E U R O P S Y C H I A T R I E	<p>benzodiazépine Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si > 4 semaines pour insomnies ou anxiété [à diminuer progressivement] si insuffisance respiratoire</p>
	<p>Z-drug (sommifère) neuroleptique Dans tous les cas <i>a fortiori</i> si</p>
	<p>prostatisme/ globe vésical & effet anticholinergique modéré à marqué syndrome parkinsonien ou démence à corps de Lewy (sauf pour clozapine et quétiapine) symptômes psycho-comportementaux (sauf si sévères et échec non-pharmacologique) insomnies (sauf si dues à psychose ou démence) phénothiazine comme neuroleptique de 1^{ère} ligne</p>
	<p>antidépresseur tricyclique & dépression, en 1^{ère} ligne vu effet anticholinergique & démence, glaucome angle aigu, trouble de conduction, ou prostatisme/globe vésical</p>
	<p>antidépresseur ISRS & hyponatrémie (Na⁺ < 130mmol/l) concomitante ou récente</p>
	<p>inhib. acétylcholinestérase & asthme, bradycardie, bloc de conduction cardiaque, ou syncopes inexplicables</p>
	<p>L-dopa / agoniste dopamine & tremblements essentiels bénins</p>
	<p>opiacé fort & douleur légère, en 1^{ère} ligne</p>
	<p>aspirine & à dose > 160 mg/j & antécédent d'ulcère gastroduodénal sans IPP & anticoagulant oral pour une fibrillation atriale & clopidogrel en prévention 2^daire de l'AVC (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis < 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique)</p>
	<p>antiagrégant plaquettaire dont aspirine & risque hémorragique significatif * & anticoagulant oral, si artériopathie stable Dans tous les cas, la ticlopidine</p>
<p>anticoagulant oral & risque hémorragique significatif* & TVP/EP: > 6 mois pour 1er épisode TVP; >12 mois pour 1er épisode d'EP dabigatran & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) rivaroxaban, apixaban & insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)</p>	
H E M O S T A S E C A R D I O V A S C U L A I R E	<p>digoxine & décompensation d'une insuffisance cardiaque avec FEVG conservée & dose ≥ 250 µg/j si insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min)</p>
	<p>amiodarone & tachy-arythmie supra-ventriculaire, en 1^{ère} ligne</p>
	<p>β-bloquant & asthme sous bronchodilatateur si β-bloquant non-cardiosélectif (carvedilol, sotalol) & anticalcique bradycardisant (vérapamil ou diltiazem) & bradycardie (< 50 bpm), bloc AV (2° ou 3° degré) & diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques</p>
	<p>diltiazem/vérapamil & décompensation cardiaque de classe III ou IV</p>
	<p>IECA ou ARA II & antécédent d'hyperkaliémie</p>
	<p>antagoniste de l'aldostérone & épargne potassique (IECA, ARA II, amiloride, triamtèrene) sans suivi de la kaliémie</p>
	<p>diurétique thiazidique & trouble électrolytique (K⁺ < 3,0 mmol/l ; Na⁺ < 130mmol/l ; ou Ca⁺⁺ corrigé > 2,65mmol/l) & arthrite microcristalline (goutte, chondrocalcinose)</p>
	<p>diurétique de l'anse & hypertension artérielle, en 1^{ère} ligne, ou en présence d'une incontinence urinaire & OMI d'origine périphérique (pas d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale)</p>
	<p>antihypertenseurs centraux & absence d'intolérance/inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs</p>
	<p>sildénafil/tadalafil/vardénafil & décompensation cardiaque sévère avec hypotension ou angor traité par nitrés vasodilatateur & hypotension orthostatique persistante (anti-calcique, α₁-bloquant, nitré)</p>
E N D O C	<p>metformine & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)</p>
	<p>sulphonylurée à longue durée Dans tous les cas de diabète type 2 (glibenclamide, chlorpropamide, glimépiride, gliclazide)</p>
	<p>thiazolidinédione & décompensation cardiaque</p>
	<p>oestrogènes (voie orale ou transdermique) & antécédent de cancer de sein ou d'épisode thromboembolique veineux & utérus présent, sans traitement progestatif</p>
<p>androgènes & hypogonadisme non-confirmé</p>	

*risque hémorragique significatif : récent saignement spontané important, diathèse hémorragique, HTA sévère

Abréviations : anti-H2 : anti-histaminique H2 ; ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; AV : atrio-ventriculaire ; AVK : anti-vitamine K ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, bpm : battements par minute ; CI : contre-indication ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EP : embolie pulmonaire ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; gén. : génération ; HTA : hypertension artérielle ; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; inhib. : inhibiteur ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; IR : insuffisance rénale ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; OMI : oedèmes des membres inférieurs ; TVP : thrombose veineuse profonde

	STOPP.v2 : médicament	& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
DIG	IPP	& dose max > 8 semaines pour œsophagite ou ulcère gastroduodéal non-complicé
	fer	& dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale
	métoclopramide	& syndrome parkinsonien
	médicament à effet constipant	& constipation chronique, lorsque des alternatives existent
RHUMATO	AINS	& insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/min) & hypertension artérielle sévère ou insuffisance cardiaque sévère & ischémie cardiaque non-contrôlée & anticoagulant oral ; ou antiagrégant plaquettaire sans IPP & antécédent d'ulcère gastroduodéal/saignement digestif, sans IPP ou anti-H2 & corticothérapie sans IPP & arthrose, plus de 3 mois, en 1 ^{ère} ligne & goutte, plus de 3 mois, sans inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, febuxosol)
	biphosphonate (voie orale)	& atteinte du tractus digestif supérieur (inflammation, ulcère, ...)
	colchicine	& insuffisance rénale terminale (DFG < 10 ml/min) & goutte, plus de 3 mois, sans allopurinol ou febuxosol
	corticothérapie	& douleur d'arthrose (par voie orale ou locale) (injection intra-articulaire admise) & polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, plus de 3 mois
RESPI	corticothérapie	& BPCO modérée à sévère, au long cours, par voie systémique plutôt que par voie inhalée
	théophylline	& BPCO, en monothérapie
	bronchodilatateur	& glaucome à angle aigu
	anticholinergique	& obstacle à la vidange de la vessie
	antihistaminique 1^{ère} gén.	Dans tous les cas
	anticholinergique (bronchodilatateur, antiH ₁ , antispasmodique,...)	& démence, délirium, prostatisme, glaucome à angle fermé & effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique ≥ 2 en même temps

Table 1b. Liste des critères START.v2 (Screening Tool to Alert to Right Treatment, version 2), regroupés par situations médicales

	START.v2 : situation médicale	→ médicament : envisager de le débiter
LCO	chutes, ostéopénie, confinement	→ vitamine D (minimum 800 à 1000 /j)
	ostéoporose ± fracture de fragilité	→ vitamine D + calcium + inhibiteur de la résorption osseuse /anabolique osseux
	corticothérapie systémique (>3mois)	→ vitamine D + calcium + biphosphonate
	polyarthrite rhumatoïde active	→ inducteur de rémission (méthotrexate, rituximab, etanercept...)
M	méthotrexate	→ acide folique
	goutte clinique ou radiographique	→ inhibiteur de la xanthine oxydase, en traitement de fond
	hypertension persistante (>160/90)	→ antihypertenseur, à initier ou majorer
CARDIO	fibrillation auriculaire	→ anticoagulant oral (si CI majeure: aspirine 75 à 160 mg/jour)
	athérosclérose clinique	→ antiagrégant plaquettaire + statine si < 85 ans
	cardiopathie ischémique	→ IECA + β-bloquant
	insuffisance cardiaque systolique	→ IECA + β-bloquant si stabilisée (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol)
NEURO	diabète avec néphropathie	→ IECA (si intolérance aux IECA : ARAII)
	anxiété sévère persistante	→ ISRS [pas une benzodiazépine] (si CI aux ISRS : duloxetine, venlafaxine, ou prégabaline)
	symptômes dépressifs majeurs	→ antidépresseur (non-tricyclique), si symptômes persistants
	maladie de Parkinson	→ L-DOPA ou agoniste dopaminergique
	maladie d'Alzheimer, légère-modérée	→ inhib. acétylcholinestérase (donepézil, rivastigmine, galantamine)
	maladie à corps de Lewy	→ rivastigmine
	syndrome des jambes sans repos	→ agoniste dopaminergique, si pas de carence martiale ni d'IR sévère
	opiacés régulièrement	→ laxatif
	douleurs modérées à sévères	→ agonistes opioïdes forts, si échec des autres antidouleurs
	pics douloureux non-couverts	→ opiacé à action rapide
RESPI	glaucome primaire à angle ouvert	→ traitement topique (analogue des prostaglandines, prostamide ou β-bloquant)
	asthme ou BPCO	→ bronchodilatateur (β2-adrénergique ou anti-muscarinique) si léger à modéré → corticostéroïde inhalé de manière régulière si modéré à sévère
	hypoxie chronique	→ oxygénothérapie
	vaccination	→ anti-grippe, chaque début d'automne + anti-pneumocoque
DIG	reflux/sténose œsophagien sévère	→ IPP
	maladie diverticulaire	→ si constipation chronique: supplémentation en fibres
UG	vaginite atrophique symptomatique	→ oestrogènes locaux
	prostatisme symptomatique	→ α1-bloquant & inhib. de la 5α-réductase, si résection de prostate non-justifiée

INTÉRÊTS DES SUPPLÉMENTS DE VITAMINES ?

J.P. Thissen

Malgré un intérêt soutenu de la part du grand public, la supplémentation en micronutriments, en particulier en vitamines, ne semble pas exercer d'effets bénéfiques dans la prévention des maladies cardiovasculaires et du cancer chez des individus sains consommant une alimentation équilibrée. Hormis quelques situations spécifiques (femmes enceintes, seniors,...), les suppléments de vitamines doivent donc être réservés aux cas de carences.

INTRODUCTION

L'industrie des suppléments alimentaires, notamment en vitamines, représente un marché de plus de 12 milliards de dollars par an rien qu'aux Etats-Unis. Un Américain sur trois ingère quotidiennement des suppléments de micronutriments. Il est assez ironique de constater que les individus qui pourraient bénéficier le plus de ces suppléments sont ceux qui en ingèrent le moins.

Dans l'esprit de nombreux individus, l'ingestion de ces suppléments a pour objectifs de corriger les déséquilibres nutritionnels engendrés par notre alimentation et surtout de prévenir les grandes maladies de civilisation, à savoir l'athérosclérose et le cancer. Comme va le montrer cet article, cette dernière possibilité, maintes fois évoquée, est cependant loin d'être vérifiée par les études les plus récentes et les plus robustes.

UNE GRANDE DÉCEPTION : L'EXEMPLE DU BETA-CAROTÈNE

Une grande partie de la confusion présente dans le grand public vient du manque de distinction entre les études épidémiologiques et les études cliniques. Les premières sont par essence des études d'observation sans randomisation et sans décision d'exposition. Elles peuvent être soit rétrospectives (« étude cas-témoin ») lorsque l'exposition à un nutriment est estimée après le diagnostic de l'affection, soit prospectives (« étude de cohorte ») lorsque l'exposition est estimée avant le diagnostic de l'affection. Ce type d'études permet d'identifier une association entre l'exposition à un nutriment et le développement d'une affection mais certainement pas de conclure à une relation de cause à effet. À l'inverse, les études cliniques sont des études d'intervention avec randomisation, décision d'exposition, double-aveugle et placebo. Seul ce type d'étude permet de tirer des conclusions fermes quant au bénéfice de la prise d'un nutriment donné dans la prévention d'une affection.

L'histoire du β -carotène est exemplaire de ce point de vue. Le β -carotène est le principal caroténoïde circulant. Outre son rôle de précurseur de la vitamine A, il exerce également une action antioxydante. L'apport alimentaire en β -carotène est de l'ordre de 3 mg/jour, exclusivement sous forme de fruits et de légumes. La carence en β -carotène n'est pas connue et il n'existe dès lors aucun apport journalier recommandé. L'intérêt du β -carotène dans la prévention du cancer a été

The usefulness of vitamin supplementation

Despite the popular belief that micronutrients, in particular vitamin supplements, are instrumental in preventing cardiovascular diseases and cancer, the growing body of evidence does not support this view, at least not for healthy individuals with a balanced diet. With the exception of certain specific population groups, such as pregnant women or the elderly, the prescription of vitamin supplements should therefore be limited to actual deficiency conditions.

KEY WORDS

Antioxydant, β -carotène, Folic acid, Vitamin D, micronutrients

suggéré par des études épidémiologiques. Plusieurs études ont en effet montré que le risque de cancer bronchique est inversement proportionnel à l'apport alimentaire en caroténoïdes et à la concentration sérique de β -carotène durant les années qui précèdent le développement de la tumeur. Ces données jointes à la toxicité supposée nulle du β -carotène ont suscité la réalisation d'études interventionnelles ayant pour but de tester la capacité du β -carotène à prévenir le cancer. Dans la province de Linxian (Chine), qui détient le record mondial d'incidence du cancer oeso-gastrique, la supplémentation en β -carotène (15 mg) en combinaison avec de la vitamine E et du sélénium a permis de réduire la mortalité par cancer de 13%. Comme la supplémentation était combinée, il n'a pas été possible d'attribuer le bénéfice de celle-ci à un micronutriment spécifique. De plus, comme cette population présente au départ plusieurs carences sévères en micronutriments, ces résultats ne peuvent être extrapolés aux individus non carencés. L'étude finlandaise ATBC (*α -Tocopherol and β -Carotene study*), réalisée chez 30 000 fumeurs de sexe masculin, a été interrompue prématurément en raison d'une élévation (!) de l'incidence de cancer bronchique chez les sujets ayant reçu 20 mg de β -carotène pendant 6 ans. Ces résultats tout à fait inattendus ont mené à l'analyse anticipée des données de l'étude CARET (*β -Carotène And Retinol Efficacy Trial*). Dans cette étude, 20 000 sujets à risque de cancer bronchique, en raison d'une exposition au tabac et/ou à l'asbeste, ont reçu une combinaison de 30 mg de β -carotène et de 25 000 UI de vitamine A pendant 4 ans. Comme dans l'étude ATBC, la prise de ces suppléments était associée à une élévation du risque de cancer bronchique de 28% et de mortalité totale de 17 %. Par contre, une étude américaine entreprise chez des médecins (en majorité non-fumeurs) révèle que la prise de 50 mg de β -carotène tous les deux jours pendant 12 ans n'exerce aucun effet sur l'incidence de cancer, la survenue de problèmes cardio-vasculaires, ou la mortalité.

Ces observations soulèvent plusieurs questions sur le plan fondamental et appellent certains commentaires sur le plan pratique. Sur le plan fondamental, ces observations amènent à reconsidérer l'interprétation des études épidémiologiques associant un taux élevé de β -carotène à une réduction du risque de cancer notamment bronchique. En effet, il est possible que les taux élevés de β -carotène ne soient qu'un marqueur traduisant la richesse de l'alimentation en fruits et légumes, et de façon plus large un comportement alimentaire équilibré. Dans ce cas, le β -carotène ne serait peut-être pas le vrai responsable des effets protecteurs attribués aux fruits et légumes. De nombreuses substances présentes dans les fruits et légumes sont susceptibles d'exercer un effet anti-carcinogénique (polyphénols, composés alliacés, acide folique, anti-protéases, ...). En outre, il est fort probable que si le β -carotène exerce un effet protecteur, c'est en inhibant les étapes initiales du processus de cancérisation. Comme le processus complet peut prendre jusqu'à 20 ans, la supplémentation pourrait être arrivée trop tard. Il a été également suggéré que le tabac aurait pu représenter un stress oxydatif trop important pour la capacité antioxydante du β -carotène. Enfin, paradoxalement, certains antioxydants pourraient dans certaines

circonstances se comporter au moins *in vitro* comme des pro-oxydants !

Sur le plan pratique, ces observations ont sabordé l'intérêt pour le β -carotène dans la prévention du cancer. Elles indiquent en tous les cas que la supplémentation même avec un nutriment considéré comme parfaitement inoffensif peut engendrer des effets délétères. Comme elles tendent à suggérer que l'effet protecteur des fruits et légumes n'est pas lié à l'action du β -carotène, elles renforcent les recommandations actuelles visant à augmenter la ration de fruits et légumes dans notre alimentation. L'administration de β -carotène en supplément semble donc contre-indiquée chez les fumeurs. Dans cette population, l'arrêt du tabac est clairement plus efficace pour prévenir le cancer bronchique que la prise de β -carotène !

L'ACIDE FOLIQUE : UNE VICTOIRE, UNE DÉCEPTION ... ET UNE CONTROVERSE

L'acide folique est une vitamine B d'origine végétale. La carence en acide folique est fréquente et se caractérise essentiellement par une anémie mégaloblastique et accessoirement par des altérations des muqueuses (cheilite et glossite) et des troubles neuropsychiatriques. L'apport spontané s'élève à 150-200 μ g/jour, mais l'apport recommandé est de 200 μ g/jour.

La prévention des défauts de fermeture du tube neural représente une indication formelle de supplémentation en acide folique. Cette relation a été mise en évidence par deux types d'approche. Des études d'observations ont d'abord mis en évidence une relation entre l'apport alimentaire en acide folique durant la grossesse et l'incidence des malformations du tube neural (« neural tube defects » ou NTD). Des études de supplémentation en acide folique sont venues confirmer cette relation. Dans quatre études sur cinq, l'administration de suppléments de micronutriments (dont l'acide folique à la dose de 200-400 μ g/j) immédiatement avant ou au moment de la conception réduit le risque de NTD de 60 à 75 % ! La responsabilité de l'acide folique dans la réduction du risque de NTD a été finalement établie par plusieurs études contrôlées de supplémentation (dose d'acide folique entre 0.360 et 5 mg/j vs. placebo et vs. complexes de micronutriments sans acide folique). Malgré cette relation bien établie entre acide folique et NTD, il n'existe pas d'évidence que les femmes accouchant d'un enfant porteur d'un NTD aient été déficientes en acide folique durant leur grossesse. La fermeture du tube neural s'effectue vers la sixième semaine de gestation. À ce moment, la majorité des femmes ignorent qu'elles sont enceintes ! Ceci souligne la nécessité d'assurer à toutes les femmes en âge de procréer un apport adéquat en acide folique. Il paraît dès lors indiqué de recommander un supplément de 400 μ g/jour aux femmes désireuses de concevoir (à l'arrêt de la pilule, par exemple). Pendant la grossesse, l'apport recommandé est également de 400 μ g/jour soit le double de celui recommandé en dehors de la grossesse. Une option serait de supplémenter en acide folique

certaines aliments de consommation courante, à l'instar de ce qui a été fait pour le sel iodé. C'est la solution qui a été mise en route dès janvier 98 aux Etats-Unis où les céréales et leurs dérivés (farines et pâtes) sont obligatoirement enrichis en acide folique. Malgré l'innocuité des suppléments en acide folique, cette option risque cependant de compliquer le diagnostic de la carence en vitamine B12, particulièrement chez les personnes âgées. La méconnaissance de cette carence, en raison du masquage de l'anémie macrocytaire par la supplémentation en acide folique, pourrait ainsi permettre le développement des lésions neurologiques spécifiques à la carence en vitamine B12.

La supplémentation en acide folique a été proposée dans la prévention cardiovasculaire. En effet, des études épidémiologiques déjà anciennes ont établi que l'hyperhomocystéinémie (hyperHcy) constitue un facteur de risque cardiovasculaire. Elle rendrait compte à elle seule de 10% des cas de maladies coronariennes. Hormis certaines maladies génétiques rares (défaut de cystathionine β -synthase) ou l'insuffisance rénale, les carences surtout en acide folique, mais également en vitamine B12 et accessoirement en B6 sont les principales causes d'hyperHcy. En effet, ces carences sont responsables de 60% des cas d'hyperHcy. A l'inverse, l'hyperHcy est retrouvée dans 95% des carences en acide folique et vitamine B12. L'apport d'acide folique nécessaire au maintien de l'Hcy à des valeurs normales ($< 16 \mu\text{mol/l}$) s'élève à 400 $\mu\text{g/jour}$, soit le double de l'apport habituel. S'il est établi depuis quelques années déjà que la supplémentation en acide folique réduit l'Hcy, plusieurs études (Hope, Norvit, Visp, Search) ont montré que malgré la réduction de l'Hcy, l'administration d'acide folique ne réduit par les événements cardiovasculaires. Il semble également que les suppléments en acide folique ne préviennent pas non plus le risque d'accidents vasculaires cérébraux. La supplémentation en acide folique n'a donc pas de place dans la prévention cardiovasculaire.

Il persiste une controverse quant à savoir si l'acide folique pourrait contribuer à réduire l'incidence du cancer. Les études d'observations sont contradictoires et les études d'intervention ne montrent pas de bénéfice, voire peut-être même un risque accru de cancer lié à la prise de suppléments en acide folique. Il faut se rappeler que l'acide folique est nécessaire pour la synthèse d'ADN, d'où l'utilisation des antifoliques en oncologie. Plusieurs facteurs sont susceptibles de modifier la réponse à l'acide folique et pourraient expliquer la controverse actuelle. Tout d'abord, l'apport alimentaire en acide folique est directement conditionné par la richesse de l'alimentation en végétaux. Ensuite, la consommation régulière d'alcool de même qu'un polymorphisme (C677T) fréquent du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) sont associés à un besoin accru en acide folique. Comme déjà signalé, certains pays ont choisi de supplémenter systématiquement en acide folique les aliments dérivés des céréales. Enfin, certaines médications antifoliques augmentent le besoin en acide folique. Il est dès lors plausible d'imaginer que l'effet d'une supplémentation en acide folique puisse être influencé par tous ces facteurs.

LA VITAMINE D : UN ENTHOUSIASME EXAGÉRÉ ?

La vitamine D ou cholécalciférol est une vitamine liposoluble. Cette vitamine est peu abondante dans l'alimentation et présente surtout dans les aliments d'origine animale (lait entier et beurre, poissons gras et leur foie, mais aussi champignons et aliments enrichis). En fait, la vitamine D n'est pas une vraie vitamine car elle est synthétisée essentiellement par la peau sous l'action des UV B du soleil à partir d'un précurseur cutané (7-déhydro-cholestérol). Cette production endogène couvre 90-95% de nos besoins, mais devient quasiment nulle dès le mois octobre sous nos latitudes. Pour être active, la vitamine D doit subir deux hydroxylations successives pour donner naissance à la forme la plus active, la 1,25 (OH)₂ vit.D. L'apport alimentaire recommandé est de 400-600 UI/j (ou 10-15 $\mu\text{g/j}$), voire 800-1000 UI si l'exposition solaire est insuffisante. L'apport alimentaire et l'exposition solaire sont souvent considérés comme adéquats, à tort car l'apport alimentaire estimé est compris entre 120-200 UI/j, soit en moyenne 25% de l'apport recommandé. Une calcémie normale n'exclut pas une carence en vitamine D (ni en calcium !). Les taux de 25 hydroxy cholécalciférol (ou 25(OH) vit.D) constituent le meilleur indicateur du statut en vitamine D. Les concentrations circulantes de 25(OH) vit.D sont considérées comme optimales entre 30-60 ng/ml (75-150 nmol/L) et déficientes en-dessous de 20 ng/ml ($< 50 \text{ nmol/L}$). En se basant sur ces chiffres, la carence en vitamine D est extrêmement fréquente, surtout chez les seniors. Le taux de 1,25 (OH)₂ vit.D ne reflète pas l'état des réserves en vit.D.

La carence profonde en vitamine D est surtout connue pour ses manifestations osseuses, rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte. Cependant, de nombreuses études interventionnelles ont montré que l'administration d'un supplément de vitamine D (et de calcium) d'au moins 800 UI/j réduit les fractures et les chutes chez les seniors. Même si de nombreuses études d'observation établissent un lien entre taux réduit de 25(OH) vit.D et le développement de diabète, de cancer et de maladies cardiovasculaires, les études d'intervention réalisées à ce jour ne démontrent pas un bénéfice de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence de ces affections.

PRÉVENTION DU CANCER PAR DES COMPLEXES DE MICRONUTRIMENTS ?

De nombreuses études ont testé la possibilité que la prise de suppléments d'une large gamme de micronutriments, à savoir vitamines et oligo-éléments, puisse prévenir le cancer. À ce jour, aucune étude interventionnelle n'a pu démontrer un effet convaincant de prévention du cancer par cette approche. Deux études cependant ont mis en évidence une réduction du développement du cancer par la prise de suppléments en micronutriments. La première étude, appelée SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants), a testé l'administration d'une combinaison d'antioxydants à doses « physiologiques » (6 mg β -carotène, 30 mg vitamine E, 120 mg vitamine C,

20 mg zinc et 100 µg sélénium) pendant 7.5 ans dans une population de 13 000 individus âgés de 35 à 60 ans. Cette étude a montré une réduction de l'incidence du cancer (-31%) et de la mortalité toute cause (-37%), mais uniquement dans le sexe masculin. Le fait que cet effet protecteur n'ait été observé que dans le sexe masculin a été attribué au taux plus faible d'antioxydants noté au départ chez les hommes. Aucun bénéfice cardiovasculaire n'a été observé. La seconde étude, appelée *Physician's Health Study II*, a testé l'effet d'un complexe de vitamines et d'oligo-éléments à doses « physiologiques » administré durant 11 ans chez 14 500 médecins américains de sexe masculin âgés de plus de 50 ans. Cette étude également a montré une réduction de l'incidence du cancer mais sans effet sur la mortalité. L'effet protecteur était surtout marqué chez les patients qui avaient déjà présenté un cancer dans le passé. Ces deux études paraissent cependant comme des exceptions face à de très nombreuses études et méta-analyses qui ne rapportent aucun effet protecteur de ces suppléments à des doses qui ne dépassent pas 2-3 fois les apports quotidiens recommandés.

Comment peut-on dès lors expliquer les résultats négatifs de la majorité de ces études interventionnelles alors que de nombreuses études épidémiologiques établissent un lien entre cancer et vitamines notamment antioxydantes ? Il faut d'abord se rappeler que la plupart de ces études interventionnelles ont été réalisées chez des sujets le plus souvent en bonne santé au départ et surtout sans carence nutritionnelle. En outre, de plus en plus d'aliments sont enrichis en micronutriments, surtout aux Etats-Unis, rendant plus difficile la mise en évidence d'une supplémentation. Enfin, ces résultats négatifs n'excluent pas la possibilité que seuls certains individus porteurs d'un génotype particulier bénéficient d'une supplémentation en micronutriments.

De façon beaucoup plus inattendue, plusieurs études ont rapporté des effets délétères secondaires à la prise de suppléments en vitamines antioxydantes. Ainsi, l'étude SU.VI.MAX montre que l'incidence du mélanome est accrue dans le groupe qui a bénéficié du supplément. Une autre étude montre que l'administration de vitamines atténue la réduction des événements cardiovasculaires engendrée par la prise d'hypolipémiants. Une autre montre que l'effet insulinosensibilisant de l'exercice physique régulier est annihilé par la prise de suppléments de vitamines antioxydantes. Enfin, une méta-analyse montre que la prise de fortes doses de vitamine E, un temps proposée pour la prévention cardio-vasculaire, est associée à une mortalité accrue, en particulier liée au cancer de la prostate. Toutes ces données doivent donc inspirer la plus grande prudence quant à l'utilisation de doses élevées de vitamines, en particulier antioxydantes, dans la prévention du cancer.

QUEL SUPPLÉMENT POUR QUEL PATIENT ?

Plusieurs situations cliniques justifient cependant de rechercher, de prévenir et de traiter certaines carences en vitamines.

Au cours de la grossesse, une supplémentation en acide folique (400 µg/j) doit être entamée dès l'arrêt de la contraception. Parallèlement, il est aussi recommandé d'administrer un supplément en iode (150 µg/j) et en fer (30 mg/j). La plupart des complexes destinés aux femmes enceintes couvre ces recommandations.

Les patients qui ont bénéficié d'une chirurgie bariatrique, surtout d'un bypass gastrique, doivent recevoir à vie une supplémentation en vitamine B12 sous forme parentérale (1mg IM tous les 3 à 6 mois). Parallèlement, un complexe de micronutriments et un supplément en vitamine D (800 UI/j) et en calcium (1g de Ca⁺⁺) est recommandé au moins durant la première année. Ce genre d'intervention expose en effet à un risque accru d'ostéoporose. Les carences en acide folique sont rares et les suppléments de fer ne sont administrés qu'en cas de nécessité.

Chez les seniors, plusieurs carences vitaminiques doivent être recherchées, en particulier celle en vitamine D et en vitamine B12. La supplémentation notamment en vitamine D est particulièrement bénéfique dans cette tranche d'âge.

Les végétariens sont à risque de carences en vitamine B12, vitamine D, mais aussi en fer, zinc et pour les végétaliens en calcium. Le foisonnement récent de régimes d'exclusion (sans produits laitiers, sans gluten sans levure...), parfois (voire souvent) inappropriés expose à un risque de carence non négligeable, mais mal connu.

Enfin, certaines médications majorent le risque de carence en vitamines. C'est le cas de la metformine et, dans une moindre mesure, des inhibiteurs de la pompe à protons, qui favorisent la carence en vitamine B12.

QUELLE ALIMENTATION RECOMMANDER ?

L'alimentation occidentale «typique» est associée à un risque, au moins théorique, de carence en micronutriments. En effet, les fruits et légumes, aliments particulièrement riches en vitamines, sont ingérés en quantités insuffisantes par plus de 90% des individus. Compléter cette alimentation par un apport extra-alimentaire en vitamines semble dès lors une attitude logique. En fait, ces suppléments permettront tout au plus de prévenir les carences vitaminiques, mais pas d'équilibrer l'alimentation. Par contre, augmenter la ration en fruits et légumes de l'alimentation apportera à l'individu, non seulement les vitamines nécessaires pour prévenir les carences, mais également de nombreuses substances potentiellement bénéfiques (flavonoïdes, fibres, isoflavones, ...). Plus important peut-être, l'élévation de la ration en fruits et légumes s'accompagnera d'une réduction de la densité calorique de l'alimentation et de l'apport en graisses, réduisant ainsi le risque de balance calorique positive. C'est ce type d'alimentation équilibrée qui est encouragé afin de prévenir l'obésité, certaines hyperlipémies et peut-être certains cancers. L'adjonction de quelques vitamines à une alimentation déséquilibrée ne va donc en aucune manière corriger les erreurs alimentaires ou en prévenir les conséquences. On ne peut donc qu'adhérer

aux recommandations de « American Medical Association » lorsqu'elle affirme que « les sujets sains adultes ingérant une alimentation variée, complète et équilibrée ne nécessitent pas de suppléments vitaminiques, en dehors de la

grossesse et de la période de lactation». Il est donc difficile de justifier le recours à ces suppléments pour tenter d'équilibrer son alimentation.

APPORTS JOURNALIERS RECOMMANDES (AJR)		
	SEXE MASCULIN	SEXE FEMININ
VITAMINE A (rétinol)	600 µg ou ER	500 µg ou ER
VITAMINE D	10-15 µg soit 400-600 UI	
VITAMINE E (α-tocophérol)	15 mg	
VITAMINE C	110 mg	
VITAMINE B1	1.5 mg	1.1 mg
VITAMINE B2	1.5 mg	1.2 mg
VITAMINE B6	2.0 mg	1.8 mg
VITAMINE B12	1.4 µg	
NIACINE	16 mg	14 mg
FOLATES	200 µg	
ACIDE PANTOTHENIQUE	5-12 mg	
BIOTINE	30-70 µg	

Conseil National de la Nutrition, 2009

RÉFÉRENCES

1. Reilly R *et al.* MTHFR 677TT genotype and disease risk: is there a modulating role for B-vitamins? *Proc Nutr Soc* 2014; 73:47-56.
2. Baggott JE *et al.* Meta-analysis of cancer risk in folic acid supplementation trials. *Cancer Epidemiology* 2012; 36: 78-81.
3. Vollset SE *et al.* Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomized trials: meta-analyses of data on 50 000 individuals. *Lancet* 2013; 381:1029-1036.
4. Ford JA *et al.* Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 746-755.
5. Feldman D *et al.* The role of vitamin D in reducing cancer risk progression. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:342-357.
6. Bruyère O *et al.* Effects of vitamin D in the elderly population: current status and perspectives. *Arch Pub Health* 2014; 72:32.
7. Hercberg S *et al.* The SU.VI.MAX Study. A randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004; 164:2335-2342.
8. Gaziano JM *et al.* Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1871-1880.
9. Tice JA. The vital amines: too much of a good thing? *Arch Intern Med* 2010; 170:1631-1632.
10. Fortmann SP *et al.* Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2013; 159:824-834.
11. Bach PB, Lewis RJ. Multiplicities in the assessment of multiple vitamins: is it too soon to tell men that vitamins prevent cancer? *JAMA* 2012; 308:1916-1917.

Correspondance

Pr. JEAN-PAUL THISSEN

Service d'endocrinologie et nutrition
Cliniques universitaires Saint- Luc

Université catholique de Louvain
Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie & Nutrition, IREC
Avenue Hippocrate 55 bte B1.55.06
B-1200 Bruxelles

LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE ET DIÉTÉTIQUE DU SPORTIF D'ENDURANCE

S. Pieters

Nutrition and dietetic strategy for endurance sport

During the Olympic games of antiquity, trainers attributed a significant role to the champions' diet. Using an empirical approach, they had in fact found out that a good workout had to be complemented with a quality diet. While their beliefs were numerous, they were strongly convinced that the champions' strength was derived from the animal meat consumed. Since the 20th century, however, due to the latest findings in sport physiology and nutrition, concepts have significantly evolved. Currently, sport food requirements are well-understood. In order to ensure optimal conditions for athletes, it is essential to clearly define and test the nutritional strategies, according to hydration, carbohydrate overload, protein needs, and micro-nutrient requirements.

KEY WORDS

Sport, athlete, nutrition, hydration, carbohydrates, proteins

Lors des jeux olympiques de l'antiquité, les entraîneurs accordaient une place importante à l'alimentation des champions. En effet, de manière empirique, ils avaient constaté qu'un bon entraînement devait se compléter d'une alimentation de qualité. Les croyances étaient nombreuses et ils étaient persuadés que la force provenait de l'animal consommé. Heureusement au 20ème siècle, grâce aux dernières découvertes en physiologie du sport et en nutrition, les notions ont fortement évolués. Actuellement, les besoins alimentaires des sportifs sont assez bien connus. Afin de placer les sportifs dans les meilleures conditions, il est essentiel de définir et tester des stratégies nutritionnelles basées sur l'hydratation, la surcharge en glucides, les besoins en protéines, sans oublier les besoins en micro-nutriments.

L'ALIMENTATION AVANT LA COMPÉTITION

La dernière semaine

La semaine précédant l'évènement, le régime de surcompensation en glucides ou la règle des 70% sera le bienvenu. L'apport énergétique peut être majoré de 500 à 1000 kcal par jour. Nous veillerons à ce que ces derniers jours le sportif pense à s'hydrater régulièrement et de manière suffisante. Pour ce faire, il consommera de l'eau plate ou pétillante, des bouillons, ...

Son alimentation sera axée essentiellement sur les glucides les 3 derniers jours et, plus particulièrement au cours des derniers repas. Elle sera sans résidu large. C'est ainsi que nous éliminerons les fibres crues contenues dans les crudités et les fruits, les fibres des aliments complets (pain, riz, pâtes,...), les lipides en grande quantité, les graisses cuites, les plats en sauce, les épices qui irriteront le tube digestif, l'alcool pour son pouvoir déshydratant, le café pour l'effet stimulant mais aussi diurétique, et pour certains, le lait en raison d'une intolérance due au stress.

La veille au soir

Le dernier repas de la veille est traditionnellement orienté vers un repas riche en glucides tel que la « pasta party ».

Le sportif doit prendre une quantité importante de boisson. Sous forme d'eau plate (ou pétillante), éventuellement aromatisée de jus de citron, de jus de fruits (évitons le jus de pomme qui peut donner des diarrhées), mais en aucun cas un verre de vin ou de bière. Grâce à cette alimentation, l'athlète pourra passer une nuit agréable.

Le jour de la course

Le dernier repas doit se prendre 3 heures avant l'échauffement, ceci afin de permettre une bonne digestion et qu'il n'y ait plus d'aliments dans l'estomac dans

l'optique de débiter une stratégie de réhydratation optimale dès le début de l'épreuve. De plus, pendant la course, le volume sanguin est redistribué vers les muscles au détriment du tube digestif. Si le délai est supérieur à 5 heures avant le départ, le corps considère ce laps de temps de la même manière que de partir à jeun. L'apport énergétique du repas précédant la course devrait apporter entre 500 et 800 kcal avec un maximum de 1200 kcal. Par contre, si ce timing ne peut être respecté, nous veillerons à réduire cet apport à 250 – 500 kcal deux heures avant. Une heure avant, nous prévoirons moins de 250 kcal. Nous éviterons également de manger dans l'heure qui précède la course.

Ce délai avant la course implique parfois de prendre un petit déjeuner très matinal devant être considéré comme un vrai repas à la manière du breakfast des anglais. Par contre, si l'épreuve débute vers 14h, le petit déjeuner est «normal» mais hyperglucidique et c'est à 11h que le repas se prend.

Ce dernier repas se doit d'être hyperénergétique, hyperglucidique (70% BET), hypolipidique et légèrement hypoprotéique, riche en liquides et toujours sans résidus large. Il sera également conseillé d'éviter toute nouveauté alimentaire non testée au préalable et de ne pas accepter de consommer ou boire une denrée provenant de quelqu'un d'autre.

L'ALIMENTATION PENDANT LA COURSE

Celle-ci a pour but d'éviter la déshydratation et les conséquences sur la santé et les performances: maintenir une glycémie normale et économiser les réserves glucidiques, prévenir un état de fatigue prématuré et réduire les pertes électrolytiques.

Il existe une méthode simple pour prévenir la déshydratation due à l'effort et les effets néfastes sur les performances, celle-ci consiste à : **inciter le sportif à consommer une certaine quantité de liquide au cours de l'épreuve physique bien avant que la sensation de soif ne se fasse sentir.** Il est donc capital de fournir une boisson de réhydratation.

La prise de conscience de l'hydratation au cours du 20^{ème} siècle a fortement évolué. Il fallut attendre les années 50 pour que l'hydratation soit prise en compte par les fédérations d'athlétisme. Auparavant, le marathonien qui buvait était considéré comme un faible, la mode du spartiate persistait.

Depuis, de nombreuses études scientifiques attestent des avantages de l'hydratation sur les performances mais aussi, et surtout, sur la santé. La perte hydrique au cours de l'exercice est donc la résultante de la perte de sueur, elle-même, dépendante de la filière énergétique utilisée et de la température ambiante. En moyenne, pour ce genre d'épreuve, nous pouvons considérer que le taux de sudation est de 1 litre par heure d'effort. Le taux de sudation chez la femme est inférieur et se situe aux alentours de 0,6 l.h⁻¹. La règle de base en la matière se fonde sur le

remplacement par au moins un litre de boisson pour chaque litre de sueur éliminé. Malheureusement, côté pratique, les coureurs de fond prennent rarement plus de 600 ml par heure. Les raisons invoquées sont essentiellement concentrées sur la perception rapide d'un ballonnement abdominal. De même, il semble que, pour des efforts à cette puissance, les intestins soient incapables d'absorber un volume supérieur à 800 ml par heure. Un autre élément de réponse peut surgir aussi dans la sensation de soif qui apparaît quand un état de déshydratation est déjà établi. Si le sportif se fie uniquement à sa soif, il couvrira seulement 50% de ses pertes. Quant à l'ajout de sodium dans la boisson, ce dernier aura pour conséquence une réhydratation extra-cellulaire rapide sans réhydratation intra-cellulaire complète. Cependant, des hyponatrémies avec signes d'intoxication à l'eau ont été observés chez des marathoniens. Même si l'alimentation et le repas qui suit l'épreuve sont généralement riches en sodium, il est nécessaire de compléter les boissons avec un peu de sel. Le sodium dans la boisson permet également de favoriser la prise de la boisson, de réduire la sensation d'écœurement due au saccharose, d'accélérer la vidange gastrique et d'activer la pompe sodium-glucose.

L'adjonction de potassium pour des efforts de longue durée ne présentera d'avantage que pour des efforts de durée prolongée en ambiance chaude.

La boisson de réhydratation idéale doit correspondre à une série de critères dont les deux les plus importants sont d'une part la vitesse de la vidange gastrique et d'autre part la facilité d'absorption intestinale de la solution. En d'autres termes nous devons tenir compte des éléments suivants : physiques (osmolarité, volume, température), nutritionnels (apports en glucides et en électrolytes), gustatifs (goût acide) et de digestibilité (vitesse de vidange gastrique et d'absorption intestinale) afin d'éviter tout risque de troubles gastro-intestinaux ou autres durant l'effort.

Comme nous l'avons constaté, l'apport en glucides au cours de l'épreuve est tout aussi important que l'hydratation. La dégradation maximale de glucose par les muscles est de 1g par minute, ce qui représente 60 g par heure ou 1 litre de solution à 6%.

Le type de sucre, la longueur de la chaîne, la concentration et l'osmolarité qui en résultent sont autant de facteurs à prendre en considération pour élaborer une boisson optimale. Les boissons ne devraient pas contenir plus de 10% de glucides, la concentration idéale se situant entre 3 et 8%. Si le glucose est le glucide choisi, une quantité supérieure à 55 g par litre n'est pas conseillée, à cause des risques d'hyperosmolarité. Pour le fructose, 35 g/l constitue une marge à ne pas dépasser, en raison des troubles gastro-intestinaux qu'il peut occasionner.

Il convient de fractionner cet apport afin d'éviter une stagnation des liquides dans l'estomac et permettre une absorption et une oxydation plus constante au cours de l'effort. Pour des activités physiques pratiquées en ambiance

chaude, il est préférable de réduire la concentration glucidique au profit d'une réhydratation plus rapide.

L'ALIMENTATION POSTCOMPÉTITIVE

Cette alimentation doit permettre de réhydrater l'organisme et restaurer les pertes électrolytiques, reconstituer les réserves en glycogène, réparer les microlésions et drainer les déchets métaboliques.

Pour se faire, la consommation d'une boisson de l'effort adaptée doit être prise dès la fin de l'épreuve et ce, dans l'intervalle des 6 heures. Il est important de fournir une quantité allant de 100 à 150% des pertes occasionnées au cours de l'effort. Cette estimation est fonction des résultats obtenus par la double pesée.

Pour les réserves en glucides, nous devons prévoir un apport en glucides de l'ordre de $0,5$ à $2 \text{ g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ dans les 6 heures. Le principe est de donner des sucres à index glycémique élevé, induisant une meilleure pénétration du glucose dans les cellules grâce à l'hyperinsulinisme et suite à l'augmentation des transporteurs cellulaires de glucose (GLUT4).

Suite aux lésions musculaires induites par la course, l'alimentation doit fournir des protéines afin d'aider le muscle dans sa reconstruction cellulaire.

L'alimentation est normo à hyperénergétique, hyperglucidique, hypolipidique, normoprotéique et riche en liquides. Le repas est simple, léger et digeste, il faut progressivement que le tube digestif puisse retrouver une irrigation sanguine normale.

Nous pouvons saler les aliments, mais surtout veiller à un apport suffisant en potassium. La réhydratation cellulaire, la reconstruction cellulaire, la reconstitution des réserves glycogéniques induisent une hypokaliémie qu'il faudra compléter.

Les jours qui suivent et en attendant le prochain marathon, l'athlète va reprendre progressivement ses habitudes alimentaires adaptées à la période d'entraînement.

RÉFÉRENCES

1. Burke L, Deakin V. *Clinical sports nutrition. Edition: 4, illustrated.* Edited by McGraw-Hill. 2010.
2. Pieters S. De la déshydratation à la réhydratation du sportif, il suffit d'un geste ! *Actu-Dieta* 2011; 1.
3. Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S; American Dietetic Association; Dietitians of Canada; American College of Sports Medicine. «Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance ». *J Am Diet Assoc* 2009; 509-27.
4. Sawka MN, Burke LM, Eichner ER, Maughan RJ, Montain SJ, Stachenfeld NS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:377-390.

Correspondance

Mr. SERGE PIETERS

Institut Paul Lambin
Diététicien-Nutritionniste du Sport
Clos chapelle-aux-champs, 43
B-1200 Bruxelles
E-mail : serge.pieters@vinci.be

PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT ET ADOLESCENT EN EXCÈS DE POIDS

V. Beauloye (1), M. Dassy (1), N. Jodogne (1)

L'obésité en âge pédiatrique s'associe à un taux de complications médicales et psychologiques élevé dès l'enfance et à l'âge adulte, et ce indépendamment du poids à l'âge adulte. Une prise en charge précoce, positive, partant des compétences des familles est indispensable et doit éviter que le jeune et sa famille ne soient confrontés à une série d'échecs qui leur laissera penser que l'obésité de leur enfant est une fatalité. Cette prise en charge cherchera à rééquilibrer la balance énergétique mais inclura aussi un support familial, une approche adaptée à l'enfant et visera des modifications graduelles à long terme.

DÉFINITION

L'obésité se définit comme un excès de tissu adipeux responsable de conséquences négatives sur la santé. Comme la mesure de la masse grasse est difficile dans la pratique clinique, l'obésité se définit le plus souvent sur base du poids rapporté à la taille, c'est-à-dire, l'indice de masse corporelle (IMC), ou indice de « Quételet » (poids divisé par taille au carré). Cette approche se justifie par le fait qu'il existe une bonne corrélation entre l'IMC et le pourcentage de masse grasse chez l'enfant, ainsi qu'entre l'IMC et la présence de complications cardio-vasculaires chez l'enfant et l'adolescent.

Chez l'adulte, l'excès de poids se définit pour un IMC supérieur à 25 kg/m², l'obésité pour un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². Le IMC de 25 kg/m² a été choisi comme valeur seuil pour définir l'excès pondéral parce qu'il correspond à une augmentation significative du risque de mortalité et de morbidité. L'IMC chez l'enfant varie avec l'âge et le sexe. Contrairement à l'adulte, pour évaluer le degré de surcharge pondérale chez l'enfant, il n'est pas possible d'utiliser l'IMC seul sans le reporter sur les courbes de référence pour l'âge et le sexe. On parle de surpoids lorsque l'IMC dépasse la courbe aboutissant à un à 25 kg/m² à 18 ans et on parle d'obésité lorsque l'IMC dépasse la courbe aboutissant à un à 30 kg/m² à 18 ans.

Les seuils d'IMC pour chaque âge et pour chaque sexe définissant respectivement l'obésité et le surpoids sont publiés dans l'article « establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide » publié par TJ Cole en 2000 dans le British Journal of Medicine (1) et repris dans la Figure 1.

ÉTILOGIE

La cause de l'excès de poids chez l'enfant est le plus souvent la résultante d'une prédisposition génétique et de l'impact d'un environnement obésogène conduisant à un comportement sédentaire et à la consommation d'aliments à haute densité énergétique, souvent liée également à un contexte psychologique difficile ou un événement de vie douloureux pour l'enfant ou sa famille. Chez l'enfant, l'obésité peut être cependant le maître symptôme de nombreuses maladies

Management of overweight children and adolescents

The rising prevalence of obesity among children and adolescents raises the question as to how to treat these children in an optimal manner. While most obese children exhibit no specific medical disorder responsible for their obesity, they do, in fact, suffer from obesity-related co-morbidities. This highlights the need for an early identification and appropriate management of overweight children, which should involve the entire family.

KEY WORDS

Obesity, pediatrics, therapeutic education

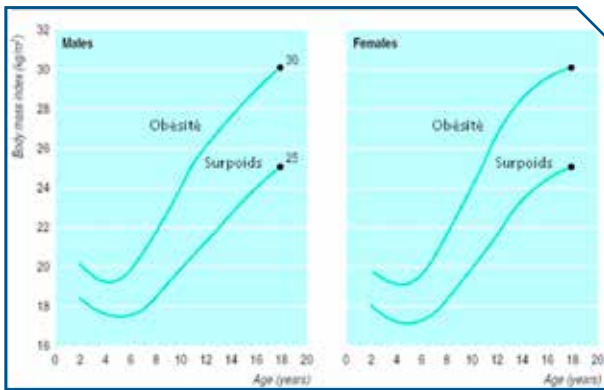


Figure 1- Seuils d'indice de masse corporelle (IMC) définissant, pour chaque âge et pour chaque sexe, respectivement l'obésité et le surpoids (à partir de données venant du Brésil, de l'Angleterre, de Hong Kong, des Pays-Bas, de Singapour, et des Etats-Unis)¹.

rars. L'obésité est dans ce cas précoce (dans les premières années de vie), soit isolées, soit s'intégrant dans un cadre syndromique.

Obésité isolée (monogénétique)

Dans ces formes, l'obésité est le symptôme majeur dominant. L'anomalie génétique concerne une protéine qui intervient dans la régulation de la prise alimentaire.

Le déficit congénital en leptine se transmet selon un mode autosomique récessif. L'obésité très sévère, précoce, est associée à une hyperphagie importante, un hypogonadisme hypogonadotrope, une hypothyroïdie centrale, un hyperinsulinisme. Le taux sérique de leptine, habituellement élevé chez l'obèse, est effondré chez ces patients. La leptine (7q31) est une hormone fabriquée par le tissu adipeux dont le taux circulant est proportionnel à la quantité de masse grasse corporelle. Elle a une action au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, inhibant certains neurones qui fabriquent des protéines orexigènes (NPY/AGRP) et stimulant d'autres neurones qui ont un effet anorexigène (neurones à pro-opiomélanocortine). L'affirmation de ce diagnostic permet l'administration quotidienne par voie sous-cutanée de leptine entraînant une disparition de l'hyperphagie et de l'obésité et une progression normale de la puberté.

Le déficit en pro-opiomélanocortine (POMC) entraîne un déficit en corticotrophine (ACTH ou adreno-corticotrophic hormone) et donc en cortisol, des cheveux roux, une peau claire (absence d'activation des mélanocytes), une hyperphagie et une obésité précoce. La POMC (2q23.3), prohormone, est clivée par une prohormone convertase (PC1) en différents peptides dont le α -MSH qui a un effet anorexigène.

L'anomalie du récepteur à la mélanocortine 4 (MC4R) est de loin la cause la plus fréquente des obésités monogéniques, responsable de 1 à 6 % des obésités précoces et sévères. L'obésité est souvent associée à une accélération staturale, un hyperinsulinisme, une

hyperphagie (beaucoup moins marquée que dans le déficit en leptine) et qui semble diminuer à l'âge adulte. La mutation de MC4R (18 q22) peut être retrouvée à l'état homozygote ou hétérozygote, les formes homozygotes étant responsables d'obésités plus sévères.

Obésités syndromiques

Dans ces formes, l'obésité s'inscrit dans un ensemble pathologique plus complexe. Elle peut être associée à une dysmorphie faciale, un retard mental, des troubles du comportement, des anomalies des extrémités et des anomalies ophtalmologiques. La combinaison spécifique de ces signes (tableau 1) permet de définir un cadre diagnostique précis conduisant à une prise en charge et un conseil génétique adaptés.

Comportement sédentaire

L'inactivité physique est un élément majeur dans le développement de l'obésité tant chez l'enfant que chez l'adulte. Le nombre d'heures passées devant les écrans de télévision ou d'ordinateur est aussi un facteur contributif important.

Consommation alimentaire et en particulier la consommation de soda.

Autres **facteurs de risque** pour le développement d'une obésité dans l'enfance ou l'adolescence:

1. l'allaitement maternel semble protecteur contre le développement d'une obésité pendant l'enfance ;
2. l'obésité parentale augmente le risque de voir une obésité apparue en âge pédiatrique persister à l'âge adulte ;
3. le rebond précoce d'adiposité (c'est-à-dire une prise de poids trop importante avant l'âge de 6 ans) est associé à un risque accru de surcharge pondérale dans l'adolescence ;
4. la race : aux Etats-Unis, les hispaniques et les noirs américains sont plus à risque d'être obèses ;
5. une pathologie endocrinienne : hypothyroïdie, hypercorticisme, déficit en hormone de croissance ou pathologie hypothalamique ;
6. certains médicaments comme les glucocorticoïdes ou les antipsychotiques.

COMPLICATIONS

Alors qu'une minorité d'enfants en excès de poids auront une pathologie médicale sous-jacente, une majorité, par contre, présenteront déjà des complications de leur obésité en âge pédiatrique. Ces complications sont reprises dans le tableau 2.

Tableau 1 - Signes spécifiques des obésités syndromiques

Syndromes	Obésité	Stature	Dysmorphie	Extrémités	Retard mental	Atteinte ophtalmologique	Malformation	Biologie	Génétique
Bardet-Biedl	Généralisée	Déficit	non	Polydactylie	oui	Rétinopathie pigmentaire	Dysplasie rénale hypogonadisme	-	AR, 12 gènes (de BBS1 à BBS12)
Alström	Généralisée	Normal/ Déficit	oui	Normales	non	Rétinopathie pigmentaire	Surdité-Cardiomyopathie transitoire	Insulinorésistance Hyperlipidémie Hypothyroïdie Cytolyse Hépatique	AR ALMS (2p13)
Cohen	Tronculaire	Normal/ Déficit	oui	Doigts longs effilés Incisives «de lapin»	oui	Rétinopathie pigmentaire	Microcéphalie	Neutropénie	AR COH1 (8q22)
Prader-Willi	Généralisée Secondaire	Déficit	oui	Main courtes Doigts effilés	variable	Non	Hypogonadisme	Déficit en hormone de croissance	15q11-13 (deletion ou unidisomie)
DUP14 (Temple)	Modérée	Déficit	oui	Courtes	Modéré	Non	RCIU Puberté précoce	-	Disomie maternelle du 14
Del6q16.2	Généralisée	Normal	oui	Courtes	oui	Non	Cardiaques Cérébrales	-	Gène SIM1
Albright	Modérée Généralisée	Déficit	oui	Brachymétopie (4et5')	modéré	Non	Non	Pseudo-hypoparathyroïdie	AD GNAS/ deletion 2q37
X Fragile	Généralisée	Normal	Oreilles larges	Normales	Hyper-activité	Non	Macroorchidie à l'adolescence	-	Récessif lié à l'X FMR1

AR: autosomique récessif; AD autosomique dominant.

Tableau 2 - Complications de l'obésité en âge pédiatrique.

Psychosociale	Manque d'estime de soi Isolement social Troubles du comportement alimentaire Dépression, suicide Tabac, alcool, drogue
Cardiovasculaire	Athérosclérose précoce Hypertension
Endocrinienne	Insulinorésistance, diabète Puberté précoce Ovaires polykystiques
Métabolique	Dyslipidémie Stéatose hépatique Lithiase biliaire
Respiratoire	Apnées du sommeil Hypoventilation
Orthopédique	Epiphysiolyse Troubles de la statique : genu valgum, hyperlordose
Autres	Pseudotumor cerebri

ÉVALUATION DE L'ENFANT OBÈSE

L'anamnèse, l'examen clinique et les investigations complémentaires poursuivront trois objectifs: 1) d'exclure une étiologie organique sous-jacente, 2) d'identifier la présence de complications et 3) d'évaluer le risque de développement de co-morbidités ultérieurement (2).

Recueillir les antécédents personnels et familiaux

Parmi les antécédents familiaux il est important de savoir s'il existe une obésité parentale ou d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire dans la famille. Parmi les antécédents personnels la perception des mouvements fœtaux (syndrome de Prader-Willi), un diabète gestationnel, le poids de naissance (un petit poids de naissance suivi d'une reprise de poids rapide est associé à un risque accru d'affection coronarienne précoce), l'alimentation pendant les premiers mois de vie, le développement psychomoteur de l'enfant, les autres problèmes de santé associés, les traitements actuels ou antérieurs sont à préciser.

Analyser l'histoire de l'obésité

Redéfinir avec la famille l'âge de début de la prise pondérale et rechercher avec elle les facteurs déclenchant possible (divorce des parents, décès, stress émotionnel, prise de médicament, ...).

- *L'anamnèse systématique et l'examen clinique* s'attacheront d'une part à rechercher une possible cause endocrinienne ou génétique, mais surtout à s'interroger sur les complications déjà présentes de l'obésité. Il est important de rechercher les arguments en faveur d'un syndrome d'apnée du sommeil, de troubles orthopédiques, d'une hypertension, d'une maladie des ovaires polykystiques (oligospaniomé-norrhée et hyperandrogénisme clinique). L'anamnèse s'attachera également à préciser les habitudes alimentaires, les activités physiques, le nombre d'heures passées devant les écrans, la motivation de l'enfant et de ses parents.

- Dans *les examens complémentaires* à réaliser, il est inutile de rechercher une cause endocrinienne s'il n'existe pas d'infléchissement de la courbe staturale. Une croissance normale rend toute cause génétique ou endocrinienne très peu probable. À partir de l'âge de 10 ans, on recommande de réaliser un bilan sanguin à la recherche de complications potentiellement existantes (glycémie, insuline, lipidogramme, enzymes hépatiques). Contrairement à l'adulte, chez l'enfant et l'adolescent, la sensibilité de la glycémie à jeun est très faible pour le dépistage d'une intolérance glucidique ou d'un diabète. Un OGTT doit être réalisé chez tout enfant de plus de 10 ans présentant deux facteurs de risques d'altération du métabolisme du glucose: obésité sévère, race de l'enfant, histoire familiale positive pour un diabète de type 2 ou diabète gestationnel, présence d'un acanthosis nigricans, d'une hypertension ou de signes suggestifs d'une maladie des ovaires polykystiques. En fonction de l'anamnèse, une polysomnographie est parfois indiquée.

PRISE EN CHARGE DE L'ENFANT OBÈSE

La prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent est une tâche difficile. Le nombre d'études évaluant l'efficacité des différentes prises en charge est limité. L'Académie de Pédiatrie américaine (3) a publié en 2007 des recommandations pour l'évaluation et la prise en charge de l'obésité en pédiatrie. Le tableau 3 reprend les différentes stratégies qui semblent avoir prouvé leur efficacité actuellement (4). La prise en charge de l'enfant obèse doit associer à une

correction des erreurs diététiques en évitant un régime trop restrictif, un soutien psychologique et une activité physique qui peut être la marche. Une simple stabilisation du poids doit être déjà considérée comme un succès.

Cependant, il faut éviter l'accompagnement superficiel « manger moins et bouger plus » car il ne tient pas compte des variables individuelles, familiales et relationnelles qui ont mené au symptôme et entretiennent celui-ci. Il vaut mieux favoriser un travail plus global, plus à long terme et plus ajusté à chaque famille. Les enjeux sont souvent de passer d'une demande adressée au médecin à une remise en questions constructive du fonctionnement familial, de passer du patient désigné à une conscientisation et une collaboration de l'ensemble des membres de la famille. C'est pourquoi l'accompagnement d'un jeune en excès de poids et de sa famille fait appel aux notions d'éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique, c'est d'une part un apprentissage pratique et spécialisé pour l'acquisition de compétences ou connaissances et c'est d'autre part une aide au changement de comportement pour atteindre des objectifs personnalisés. C'est accompagner dans les changements, partir des compétences de la famille et de l'enfant pour qu'ils trouvent par eux-mêmes des solutions pour changer leur façon de vivre, au fur et à mesure de la prise en charge, au rythme des familles, par une empathie et une écoute réflexive. Quelques éléments d'éducation thérapeutique sont repris ci-dessous:

- approche centrée sur le patient, l'individu et sa famille ;
- transmettre des connaissances en fonction des besoins ;
- s'accorder sur des objectifs réalisables ;
- écouter les croyances du patient ;
- l'accompagner dans son apprentissage et son vécu ;
- le faire grandir autrement le même: cohérence avec son identité d'avant ;

Tableau 3 - Résumé des principales recommandations pour la prise en charge d'un jeune en excès de poids (d'après Edmunds et al⁴.)

Insister sur le rôle des parents dans la prise en charge et leur rôle de modèle pour leur enfant: faire équipe en famille. Ne pas stigmatiser l'enfant.
L'enfant en excès de poids devrait maintenir son poids plutôt que d'en perdre. Travail à long terme et non sur une courte période.
Inculquer de bonnes habitudes alimentaires est mieux que d'imposer des régimes restrictifs
Encourager la pratique d'activités dans la vie quotidienne qui peuvent tenir dans la durée
Les problèmes psychosociaux sont des conséquences fréquentes de l'obésité en âge pédiatrique
Adapter les propositions de traitement à chaque famille, individuellement
Toutes les modifications proposées doivent être réalistes et tenables pour toute la famille

- travailler l'ambivalence, faire avec sa résistance ;
- renforcer ses petits succès et utiliser ses difficultés ;
- rechercher des ressources externes ;
- susciter des motivations internes.

Ces principes d'éducation thérapeutique permettent de regarder les compétences des familles plutôt que les considérer comme dysfonctionnelles et sont critiques pour l'adhésion du jeune et de sa famille à la prise en charge.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ "Papa, Maman, j'ai faim""oui, mais de quoi..?"
- ▶ Il vaut mieux prendre du poids dans sa vie que dans son corps;
- ▶ Il vaut mieux ouvrir les portes de son cœur que du frigo.
- ▶ L'obésité en âge pédiatrique c'est un travail d'équipe et une affaire famille!

RÉFÉRENCES

- (1) Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-1243.
- (2) Baker JL, Farpour-Lambert NJ, Nowicka P, Pietrobelli A, Weiss R. Evaluation of the overweight/obese child--practical tips for the primary health care provider: recommendations from the Childhood Obesity Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *Obes Facts* 2010;3:131-137.
- (3) Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-S192.
- (4) Edmunds L, Waters E, Elliott EJ. Evidence based paediatrics: Evidence based management of childhood obesity. *BMJ* 2001;323:916-919.

AFFILIATIONS

- (1) Clinique multidisciplinaire de prise en charge des jeunes en excès de poids, Unité d'Endocrinologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles.

Correspondance

Pr. VÉRONIQUE BEAULOYE

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc

Clinique multidisciplinaire de prise en charge des jeunes
en excès de poids

Unité d'Endocrinologie Pédiatrique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

E-mail : veronique.beauloye@uclouvain.be

LE SYSTÈME D'ALERTE PRÉCOCE SUR LES DROGUES : UN OUTIL DE PRÉVENTION ET DE RÉDUCTION DES RISQUES

M. Hogge

The early warning system on drugs: a tool designed for prevention and harm reduction

According to the European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, the availability of new synthetic drugs is rising, it being a new threat that public policies and healthcare professionals must deal with. Indeed, numerous ersatz of standard drugs are currently sold "legally", mainly on the Internet, and this without any production norms, quality control, or understanding of their pharmacological effects and toxicological profile. To assess the extent of this phenomenon and cope with it, the European commission has set up an early warning system designed to gather information on these new products, assess their risks, and eventually ban them. This system is also used to quickly inform professionals and drug users when a product with increased health risks is made available. In this article, we sought to describe in full details the early warning system as it is implemented in Belgium, specifically in its French-speaking part.

KEY WORDS

New synthetic drugs, legal highs, drug use, health risks, prevention, harm reduction, early warning system

De nombreux ersatz de drogues classiques apparaissent régulièrement sur le marché et sont vendues «légalement» sur Internet, en l'absence de normes de production et alors que leur profil pharmacologique et toxicologique est généralement inconnu. Pour mesurer l'ampleur de ce phénomène et tenter d'y réagir, la Commission européenne a mis en place un système d'alerte précoce, qui permet de mieux connaître ces nouveaux produits, d'en évaluer les risques et éventuellement de conduire à leur interdiction. Ce système permet aussi d'informer rapidement les professionnels et les usagers de drogues lorsqu'un produit présentant un risque accru pour la santé est en circulation.

LE SYSTÈME D'ALERTE PRÉCOCE AU NIVEAU EUROPÉEN

Le système d'alerte précoce sur les drogues (*Early Warning System - EWS*) a été mis en place par la Commission européenne dans le cadre de l'« Action commune du 16 juin 1997 fondée sur l'article K.3 du traité de l'Union européenne, relative à l'échange d'informations, à l'évaluation des risques et au contrôle des nouvelles drogues de synthèse» (article modifié par la décision du 10 mai 2005). Il est implémenté au niveau de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), lequel est chargé de centraliser et de valoriser les informations récoltées par les pays membres via l'intermédiaire des points focaux nationaux du réseau REITOX (Réseau Européen d'Information sur les Drogues et les Toxicomanies). Ces points focaux ont notamment pour mission de transmettre à l'OEDT des informations relatives aux nouvelles substances psychoactives détectées sur leur territoire (formule chimique, description de l'échantillon, quantités saisies, nombre d'occurrences annuelles, etc.).

Ce système a été mis en place en raison de l'apparition, de plus en plus fréquente au cours des années 1990, de nouvelles drogues de synthèses (NDS), substances qui étaient à l'époque le plus souvent dérivées de la MDMA et des amphétamines, et pour lesquelles des informations relatives aux effets et à la dangerosité n'étaient pas disponibles.

Au niveau européen, l'EWS alimente les rapports conjoints développés par l'OEDT et Europol (*EMCDDA-Europol joint reports*) afin de capitaliser les connaissances permettant de décrire au mieux certaines nouvelles substances psychoactives (*objectif d'échange d'informations*). Il permet aussi d'alimenter les procédures d'évaluation des risques enclenchées à la demande du Conseil lorsque certaines substances en libre circulation sont soupçonnées d'engendrer des risques importants pour la santé (*objectif d'évaluation des risques*), cette procédure pouvant *in fine* déboucher sur une interdiction de commercialisation de ces substances à l'échelle de l'Union européenne (*objectif de contrôle*).

Au-delà de ces objectifs officiels, l'EWS fait aussi souvent l'objet d'une réappropriation au niveau national afin de servir de système de veille sanitaire, permettant d'informer les travailleurs de terrain et les usagers de drogues de la circulation de nouvelles substances potentiellement dangereuses, d'échantillons

de drogues connues hautement dosés en principe(s) actif(s), ou encore de la présence de produits de coupe présentant un risque important sur le plan sanitaire. Nous allons illustrer cette réappropriation à partir du système d'alerte précoce belge.

LE SYSTÈME D'ALERTE PRÉCOCE AU NIVEAU BELGE

L'EWS a été formalisé au niveau belge dans une « note politique du Gouvernement fédéral relative à la problématique de la drogue » datant du 19 janvier 2001, qui précise brièvement la manière dont le système doit être organisé et opérer au niveau fédéral. Cette note est à la base de la création, en 2002, du *Belgian Early Warning System on Drugs* (BEWSD), une unité développée au sein du programme drogues de l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISSP), spécifiquement dédiée au fonctionnement et à la coordination du EWS. Afin d'améliorer la diffusion d'informations des laboratoires cliniques ou toxicologiques vers le BEWSD, l'arrêté royal du 14/07/2003, modifié par celui du 17 octobre 2006, précise que ces laboratoires sont tenus de signaler quotidiennement au BEWSD les résultats d'analyses toxicologiques ou biologiques qui se sont révélés positifs pour les drogues illicites autres que le cannabis, ainsi que pour les NDS. Il en va de même pour les résultats d'analyses biologiques des personnes intoxiquées ou décédées suite à la consommation de drogue(s) illicite(s) ou de NDS, même si ces analyses sont réalisées dans le cadre d'une instruction judiciaire ou d'une enquête judiciaire¹.

MODE DE FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME D'ALERTE PRÉCOCE BELGE

Au niveau belge, comme dans d'autres pays, la mise en œuvre du EWS dépasse les seules drogues de synthèse pour intégrer également les nouvelles drogues en général, les nouveaux modes de consommation ou encore les échantillons fortement concentrés de drogues connues (y compris légales), susceptibles d'entraîner une augmentation des risques pour le consommateur. Ce système est coordonné au niveau national par l'ISSP (via le BEWSD), et géré au niveau communautaire par le VAD (*Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen*, pour la Flandre) et Eurotox (pour la Wallonie et la région de Bruxelles-Capitale). Dans ce contexte, la politique d'Eurotox en matière d'alerte précoce est strictement axée sur la prévention et

la réduction des risques pour les usagers potentiels, dans une démarche de santé publique.

Comme on peut le voir sur la figure 1, ce système est principalement alimenté par les résultats d'analyses réalisées par les laboratoires toxicologiques sur certains échantillons prélevés lors de saisies policières ou douanières, ainsi que, dans une moindre mesure, par les résultats d'analyse de produits soumis par des usagers de drogues au service de *testing* de produits psychotropes développé par l'asbl Modus Vivendi dans certains lieux festifs ainsi que dans le lieu d'accueil Modus Fiesta à Bruxelles². Mais il est également alimenté par les prélèvements biologiques (de sang et d'urine) analysés par les laboratoires de biologie clinique des hôpitaux ou des services médico-légaux, effectués lors d'intoxications ou morts suspectes. Les résultats de ces différentes analyses sont communiqués (voir toutefois la réserve mentionnée à la note de bas de page 1) de manière régulière au BEWSD, qui analyse l'information et juge de la pertinence (parfois après consultation du VAD et d'Eurotox, sous-point focaux pour l'OEDT) de recourir à l'EWS belge pour diffuser une information ou un message d'alerte précoce. Enfin, ce système est également alimenté de manière complémentaire par d'éventuels constats ou signalements d'intervenants de 1^{er} ou 2^{ème} ligne belges ou transfrontaliers, ainsi que par les alertes lancées par les points focaux d'autres pays européens, lesquelles sont parfois susceptibles de concerner également les usagers vivant en Belgique.

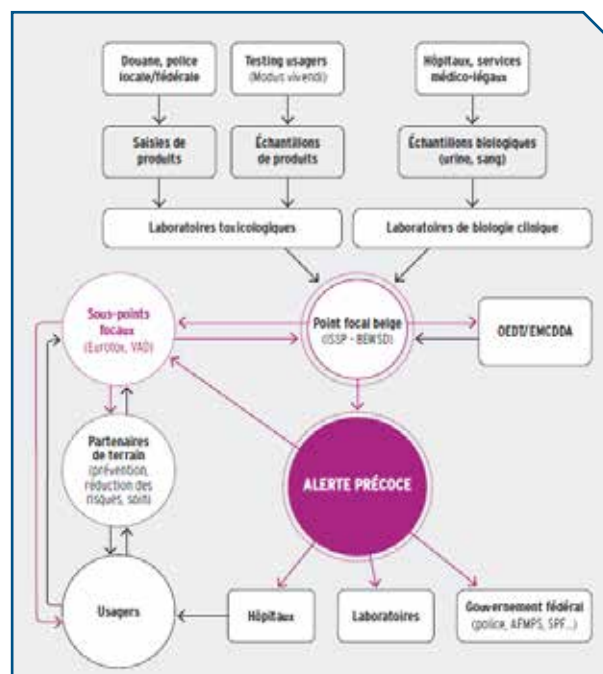


Figure 1. Flux d'information au sein du système d'alerte précoce belge

¹ Malgré ces avancements, le BEWSD peine encore actuellement à obtenir rapidement et systématiquement les résultats d'analyses lorsqu'une instruction judiciaire est en cours, parce que les laboratoires ou les juges d'instruction ont pour habitude de se réfugier derrière la disposition du secret de l'instruction afin de ne pas avoir à communiquer ces résultats. Légalement, ce refus ne devrait plus être recevable puisque la loi de 1921 a récemment fait l'objet d'un amendement (Moniteur belge du 10/03/2014) afin que l'on ne puisse plus invoquer le secret de l'instruction pour ne pas communiquer d'information dans ce contexte.

² En 2014, 147 demandes d'analyse de produits ont été adressées au lieu d'accueil Modus Fiesta, parmi lesquelles 4 échantillons ont donné lieu au lancement de 3 alertes précoces (1).

Les informations diffusées à travers l'EWS belge sont de deux types :

- les messages d'information: ils sont destinés uniquement aux intervenants de terrain, et peuvent informer, par exemple, de la circulation en Belgique d'un nouveau produit sans dangerosité apparente ;
- les messages d'alerte précoce : ils sont diffusés de manière pyramidale afin d'informer rapidement les intervenants de terrain et les usagers de drogues des risques liés à la consommation d'un produit relativement bien identifié. Ces messages d'alerte sont initialement lancés par le BEWSD, qui les communique aux point focaux régionaux (VAD et Eurotox) ainsi qu'aux hôpitaux, laboratoires et autres structures gouvernementales (police, SPF santé, etc.). Eurotox et le VAD se chargent ensuite de les relayer (après adaptation de la forme et du contenu) vers des intervenants de terrain et les usagers via différents canaux: mailing liste d'intervenants en prévention, réduction des risques et soins, sites Internet d'Eurotox, de Modus Vivendi et d'Infor-Drogues, partenaires du label *Quality Nights* ou d'autres interventions en milieu festif, blogs ou forums Internet destinés aux usagers, réseaux sociaux, etc. Certaines alertes diffusées par Eurotox sont également relayées en France via les associations ASUD (Auto-support des usagers de drogues) et Techno+.

Eurotox adapte systématiquement les alertes lancées par le BEWSD afin de les présenter sous un format A4 imprimable qui contient toutes les informations disponibles permettant d'identifier le produit (description, photo, signes distinctifs éventuels), et décrivant les effets et risques associés. Un parcours de la littérature scientifique et des sites ou forums spécialisés est également réalisé par nos soins lorsque nous avons affaire à des substances peu connues. Les alertes sont en outre complétées par une série de conseils de réduction des risques ainsi que par des renseignements utiles (numéro de téléphone des urgences, etc.). De manière générale, Eurotox et le VAD se réservent aussi le droit de ne pas diffuser auprès des usagers certaines alertes lancées par le BEWSD, par exemple lorsque la dangerosité du produit n'est pas avérée. Dans ce cas, nous informons toutefois les intervenants de terrain à travers un simple message d'information.

LE SYSTÈME D'ALERTE PRÉCOCE EN QUELQUES CHIFFRES

Pour rappel, l'EWS a deux fonctions principales: détecter l'apparition de NDS (et en évaluer la dangerosité) et informer les intervenants de terrain et les usagers de drogues lorsque la santé de ces derniers est menacée pour une

raison précise (échantillon hautement dosé, nouveau produit toxique, etc.). Nous allons donc aborder successivement les statistiques relatives à la détection de NDS ainsi qu'au lancement des alertes précoces.

Les NDS détectées en Belgique et en Europe de 2005 à 2014

Le nombre de NDS recensé sur le territoire européen était relativement peu élevé et constant au début des années 2000, mais il n'a cessé de croître ces dernières années, passant de 13 NDS en 2008 à 101 en 2014, comme on peut le voir sur la figure 2. L'EWS belge a quant à lui recensé un total de 42 NDS sur la période 2005-2011, contre 164 au niveau européen (2), et 31 nouvelles molécules ont été détectées en 2014 sur notre territoire (dont 12 cannabinoïdes de synthèse). De manière générale, la propagation des NDS est un phénomène mondial, quoique particulièrement observé en Europe, peut-être en raison de l'efficacité du EWS (3). Cette augmentation est en outre attribuable au développement du marché des « euphorisants légaux » (*legal highs*), ces substances généralement de nature synthétique qui sont créées ou proposées spécifiquement par des entrepreneurs peu scrupuleux afin de contourner la loi sur les stupéfiants³, et qui sont le plus souvent vendues via Internet.

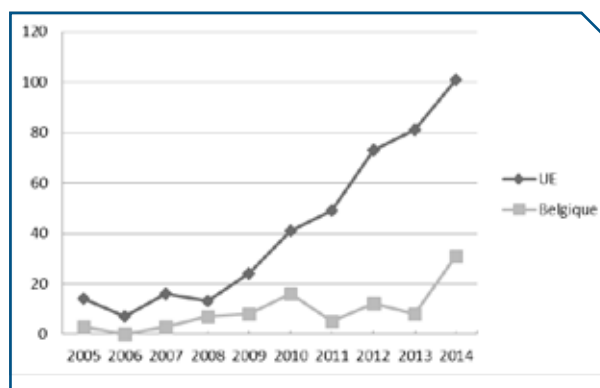


Figure 2. Nombre de NDS détectées en Belgique et en Europe de 2005 à 2014

Sources : BEWSD database/EMCDDA

³ En effet, dans la plupart des pays, les lois qui régissent l'interdiction d'achat, de détention/usage et de trafic (fabrication, transport et vente/offre) de substances soporifiques ou stupéfiantes s'appliquent à une liste de produits spécifiques, liste principalement dictée par des conventions internationales. Toute molécule qui ne figure pas sur cette liste échappe donc *de facto* au système législatif en vigueur, puisqu'elle n'est pas explicitement prohibée. Il faut savoir que les NDS sont systématiquement vendues comme « non-déstinées à la consommation humaine » afin de contourner également la loi sur les substances réglementées telles que les médicaments ou les compléments alimentaires. A noter que la loi belge sur les drogues a été modifiée en février 2014 afin de tenter de contrer ce phénomène: les substances psychoactives pourront en effet désormais être interdites de manière globale et anticipative sur base de classifications moléculaires génériques. Cette approche législative est toutefois jugée peu efficace par certains spécialistes (4).

Les alertes précoces diffusées par Eurotox de 2005 à 2014

La figure 3 illustre clairement que le nombre d'alertes précoces diffusées par Eurotox a considérablement augmenté en 2013 ainsi qu'en 2014, en grande partie en raison d'une augmentation des alertes portant sur des NDS : en effet, 9 alertes sur 15 en 2013 et 5 alertes sur 12 en 2014 portaient sur une ou plusieurs NDS.

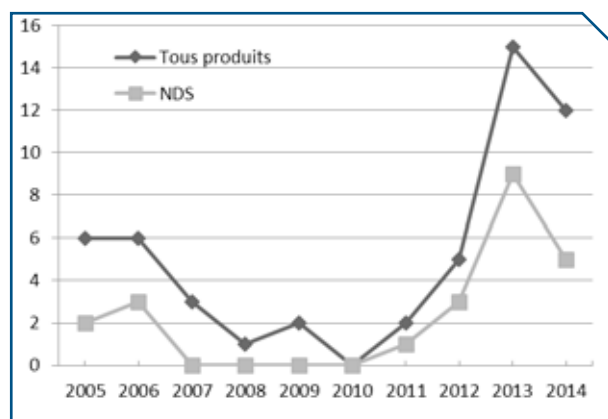


Figure 3. Nombre d'alertes précoces diffusées par Eurotox de 2005 à 2014

RECOMMANDATIONS PRATIQUES :

- Pour consulter les alertes précoces d'Eurotox : www.eurotox.org
- Pour recevoir les alertes précoces d'Eurotox par email: inscrivez-vous via l'adresse email info@eurotox.org en mentionnant votre nom et votre profession.
- Pour plus d'informations sur les NDS : téléchargez notre livret thématique dans la rubrique documents de notre site www.eurotox.org

RÉFÉRENCES

1. Modus Vivendi. *Rapport d'activités Fédération Wallonie-Bruxelles : Projet d'analyse de produits psychotropes*. Modus Vivendi, Bruxelles, 2015.
2. Van der Linden G, Antoine J, Blanckaert P, van Busse JCH. *Les nouvelles substances psychoactives en Belgique: analyse des données d'enregistrement du système belge d'alerte précoce relatif aux drogues*. WIV-ISP, Bruxelles, 2012.
3. UNODC. *The challenge of new psychoactive substance - A report from the Global SMART Programme*. United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna, 2013.
4. van Amsterdam J, Nutt D, van den Brink W. Generic legislation of new psychoactive drugs. *J Psychopharmacol* 2013, 27: 317-324.

Correspondance

Dr. MICHAËL HOGGE

Docteur en sciences psychologiques
Chargé de projets à Eurotox
Eurotox asbl - Observatoire Socio-épidémiologique
alcool-drogues
Rue Jourdan 151 - 1060 Bruxelles
Tél. : 02/5394829
E-mail : michael.hogge@eurotox.org

COMMENT ABORDER LA CONSULTATION EN ASSUÉTUDES ?

D. Lamy

How to conduct a consultation meeting on drug abuse?

Regardless of his specialty and independently of his wishes, each physician is compelled to meet once in every week at least one addicted patient. Such drug abuses scramble our mind. Drug dependence may be defined as a state resulting from an interaction of a person with a product in a particular environment. This triangle must also be considered as the basis of the consultation. Better understanding the three poles of this triangle appears crucial to conduct a patient-centered consultation, with talking being the principal vector.

KEY WORDS

Drug user, substance abuse, dependence management, patient needs

Quelle que soit sa spécialité, qu'il le veuille ou non, chaque médecin est confronté au minimum chaque semaine avec un patient présentant une dépendance à un produit. Ces consommations bousculent nos représentations. Un jour, ces patients ont été confrontés dans un environnement particulier, à une situation difficile, et à un produit. Ce triangle est aussi la base de la consultation. Connaître ces trois pôles permet de construire une consultation centrée sur le patient, où le vecteur est la parole.

Les statistiques sont claires. Avec, en Belgique, 27 % de fumeurs, près de 9 % de consommateurs d'alcool problématiques, une quinzaine de pour cent de fumeurs de cannabis et enfin quelques pour cent de consommateurs de drogues illicites (héroïne, cocaïne, ecstasy, amphétamines, ...), nos consultations sont donc le lieu de passage de ces personnes, que ce soit pour leur santé générale ou pour leur problème de consommation.

Dès 1992, le mouvement Alto prônait l'accompagnement des usagers dans les consultations de première ligne, afin de répondre à l'importante demande de traitement. La dépendance est en effet une problématique chronique avec des épisodes de rechute.

Les fondements de cet accompagnement sont les mêmes que pour tout patient, être soigné aussi normalement que possible, sans préjugé, sans jugement.

Dans le cas de l'héroïne, les traitements de substitution peuvent être utilisés, mais doivent l'être pour de longues périodes. Les durées moyennes de traitement sont de plus de six ans. L'abstinence n'est pas un but en soi.

Il est important que les usagers puissent trouver des lieux de soins, proches de chez eux, leur offrant toutes les dimensions des soins de santé.

Il n'y a pas d'urgence à traiter, il y a simplement du temps à prendre pour accueillir, écouter. Les usagers ont des compétences, ils connaissent leur produit et leurs façons. Il ne faut pas hésiter à leur demander.

Dans les années 70, le Dr Claude Olivenstein, psychiatre, pose les bases d'un accompagnement des toxicomanes, s'opposant aux traitements de substitution. Il décrit le triangle produit-individu-environnement à la base de la réflexion sur l'origine de la dépendance.

L'accompagnement des usagers dépendants se comprend au travers de ce schéma de base et permet de poser des réflexions et construire des réponses à deux. L'approche est en tout cas centrée patient. Ce dernier est partenaire de son évolution. Cela donne lieu à un style de consultation basé sur les techniques de l'entretien motivationnel. Prendre le temps, accepter la résistance, renforcer le sentiment d'efficacité personnelle, autant d'éléments à connaître et à soutenir dans la consultation. L'intérêt pour les attentes du patient, ses croyances,

ses connaissances et son expérience, est la base du respect du patient. D'autant que nous vivons avec nos représentations sur l'alcool, la drogue et leurs consommations et consommateurs.

L'IMPORTANT RESTE LA PAROLE, LE DIALOGUE

Il faut être conscient du cadre dans lequel nous travaillons, celui que nous acceptons. Les limites que nous nous donnons et que nous donnons à nos patients. Elles sont comme les cordes du ring, des limites «élastiques » mais bien présentes, pour un accompagnement global. Car il ne s'agit pas que de produits, mais aussi de santé, physique et mentale, dont nous nous devons de prendre soin, avec le patient.

Des outils sont à notre disposition pour évaluer la santé et la dépendance des patients. Echelles de dépendance, critères DSM 5, examen clinique, analyse d'urines, appel au réseau, sont des outils d'aide au diagnostic. Il est bon de connaître les symptômes d'impregnation et ceux du manque, que ce soit pour les drogues sédatives ou pour les stimulantes.

Il ne faut pas pour autant oublier notre rôle de médecin. Ecouter puis examiner le patient est la base de notre métier. Montrer de l'intérêt pour la santé du patient ! Le nombre et la diversité des pathologies associées tant somatiques que psychiques n'est pas négligeable. Elles se présentent parfois sournoisement. Leur prévalence est plus élevée que dans la population normale. On parle de tuberculose, d'endocardite bactérienne, d'infections cutanées ou bucco-dentaires, de pathologies infectieuses (hépatite C surtout).

La contraception chez la femme est à aborder d'emblée, tant le cycle se régularise rapidement sous traitement.

En conclusion, le traitement ne se réduit pas à la prescription d'une substitution, quand il y en a une. Il se situe dans le cadre global de l'accompagnement. Le patient doit donc être informé des traitements possibles, de leurs effets primaires et secondaires, de la dépendance qu'ils induisent. D'autant que ces traitements sont de longue durée.

Le patient et le médecin fixeront des objectifs réalistes et individualisés. L'abstinence n'est pas un objectif au début du traitement. Les objectifs seront aussi rapportés au triangle d'Olivenstein, déjà utilisé dans l'analyse de la situation.

Un dernier élément est à prendre en compte : la présence d'un réseau autour du médecin. L'évolution de la palette des soins au 21ème siècle enrichit l'accompagnement des patients dépendants. Le pharmacien, l'assistant social, le psychologue, les autres intervenants du secteur, ... sont autant d'aides et de relais pour la santé du patient, mais aussi pour la nôtre.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'accompagnement de patients dépendants ne s'improvise pas. Quelques connaissances techniques (entretien motivationnel, produits de substitution, recommandations de bonne pratique) sont nécessaires. La consultation est surtout basée sur l'écoute. Enfin ce travail s'appuie aussi sur un réseau de professionnels, afin de ne pas rester seul.

RÉFÉRENCES

1. Parrino Mark W. *Traitement à la méthadone, State methadone treatment guidelines*, Editions Médecine et Hygiène, 1994.
2. Morel A, Hervé F, Fontaine B. *Soigner les toxicomanes*, Editions Dunod, 1997.
3. Jacques JP. *Pour en finir avec les toxicomanies, psychanalyse et pourvoyance légalisée des drogues*, De Boeck & Larcier, 1999.
4. Jacques JP, Figel Ch. *Drogues et substitution, traitements et prise en charge du sujet*, De Boeck & Larcier, 2006.
5. www.reseualto.be/activites/formations-de-base/

AFFILIATIONS

Université catholique de Louvain, CAMG, Tour Pasteur, avenue Mounier 53, bte B1.53.11, B-1200 Bruxelles

Réseau Alto asbl, rue Théophile Massart 96, 7000 Mons

Correspondance

Dr. DOMINIQUE LAMY

rue Théophile Massart 96
7000 MONS

E-mail : dominique.lamy@uclouvain.be

LES GLUCORÉTIQUES INHIBANT LE SGLT DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 : QUEL RAPPORT COÛTS-BÉNÉFICES ? *

M.P. Hermans

Glucoretic drugs from the gliflozines family are oral inhibitors of renal sodium-glucose transport (SGLT2 carrier). They decrease blood glucose by lowering the glucosuric threshold, thereby increasing glucosuria. They exert their metabolic effects independent of insulin. SGLT2 inhibitors also lower body weight and blood pressure.

KEY WORDS

Glucoretic drugs, gliflozines, SGLT2, glucosuria, type 2 diabetes

Les glucorétiques de la classe des gliflozines sont des inhibiteurs oraux du transport sodium-glucose au niveau rénal (transporteur SGLT2). Ils diminuent la glycémie par abaissement du seuil glucosurique, en augmentant la glucosurie. Ils exercent leurs effets métaboliques indépendamment de l'insuline. Les inhibiteurs SGLT2 abaissent également le poids et la pression artérielle.

REIN ET HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

Le rein exerce un rôle important dans l'homéostasie glucidique, tant chez les sujets normaux que chez les patients diabétiques. Le tissu rénal est en effet un producteur et un utilisateur de glucose, en plus de sa fonction physiologique de réabsorption du glucose filtré au niveau glomérulaire. La production rénale de glucose (gluconéogenèse) a lieu principalement au niveau du cortex rénal (tubules proximaux), et représente une partie significative de la production endogène du glucose en conditions de jeûne. Cette gluconéogenèse d'organe est accrue en cas de diabète de type 2 (DT2), de manière analogue à la gluconéogenèse hépatique.

L'utilisation rénale du glucose a lieu essentiellement dans la zone médullaire, le rein étant, comme le cerveau, un organe consommateur obligé du glucose pour assurer ses besoins énergétiques. Tant que le seuil rénal de glucosurie n'est pas dépassé (180-200 mg.dL⁻¹), le glucose plasmatique filtré (de l'ordre de 180-250 g.jour⁻¹) au niveau glomérulaire est intégralement réabsorbé au niveau tubulaire, la capacité maximale de transport rénal du glucose d'un sujet avec un seuil rénal de glucosurie normal étant de l'ordre de 500 g.jour⁻¹. Une fois le seuil rénal de glucosurie franchi, une partie du glucose filtré est excrété, après dépassement de la capacité tubulaire maximale de réabsorption du glucose.

LES TRANSPORTEURS DE GLUCOSE SODIUM-DÉPENDANTS

La réabsorption du glucose filtré au niveau glomérulaire s'effectue *via* deux co-transporteurs spécifiques du glucose sodium-dépendants (SGLT), situés au niveau de la partie luminale des cellules tubulaires proximales, respectivement le SGLT2 (responsable de ±90% de la réabsorption du glucose) et le SGLT1 (impliqué dans ±10% de la réabsorption du glucose). Le glucose réabsorbé quitte ensuite les cellules tubulaires proximales pour l'espace interstitiel périlitubulaire *via* un transporteur spécifique de glucose (GLUT2). La pompe Na⁺/K⁺ ATPase assure le maintien des gradients ioniques responsables de l'entrée du glucose, couplée aux mouvements du sodium.

Les six SGLT actuellement identifiés font partie d'un groupe de transporteurs ou de détecteurs du glucose appelé SLC5 (*human solute carrier family 5*). Les substrats naturels ou la finalité de ces molécules sont : le glucose et le galactose (SGLT1) ; le glucose (SGLT2) ; la détection du glucose (SGLT3) ; le mannose et le

* article publié dans *Louvain Med* 2015; 134 (3): 103-106 lors du 12e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie (mars 2015)

glucose (SGLT4) ; le fructose, le mannose, le glucose et le galactose (SGLT5) ; et le chiro-inositol (SGLT6). Le SGLT1, exprimé au niveau rénal (partie distale du tubule proximal) et intestinal (entérocytes) a une haute affinité pour le glucose mais une faible capacité de transport pour ce dernier. Le SGLT2, par contre, quasi exclusivement exprimé au niveau rénal (partie proximale du tubule proximal), est spécifique du glucose, et a une affinité basse pour ce dernier mais une haute capacité de transport.

L'insuline et l'hyperinsulinémie stimulent l'expression du SGLT2, et il existe une surexpression tubulaire anormale et inappropriée du SGLT2 dans le DT2, responsable d'une hyper-réabsorption du glucose filtré et d'une élévation du seuil physiologique de la glucosurie. Cette dernière contribue à pérenniser une composante substantielle de l'hyperglycémie chronique dans le DT2, même chez des patients en hyperfiltration glomérulaire secondaire à un mauvais contrôle glycémique, chez lesquels l'accroissement hémodynamique de la charge en glucose filtré est souvent compensé par un relèvement inapproprié du seuil glucosurique, à même d'aggraver une éventuelle glucotoxicité pour les cellules tubulaires proximales. Par contre, l'hyperglycémie chronique diminue l'expression de SGLT1 au niveau distal tubulaire proximal.

Il est dès lors apparu logique d'envisager l'inhibition de la réabsorption du glucose au niveau des SGLT2 en tant qu'approche potentielle novatrice de régularisation de l'hyperglycémie du patient avec DT2, via un abaissement pharmacologique du seuil glucosurique, visant à normaliser ce dernier. Dès 1835, la phlorizine, un polyphénol naturellement présent dans certains arbres fruitiers, a été isolée à partir de l'écorce du pommier. Un effet promoteur sur la glucosurie a été établi par la suite, mais son utilisation médicale n'a pu être envisagée en raison de sa toxicité et d'un manque de sélectivité pour SGLT2.

Il est intéressant à ce propos de noter que les sujets atteints de *glucosurie familiale rénale* (FRG), une maladie génétique rare secondaire à une anomalie autosomale récessive du gène *SLC5A2* codant pour le SGLT2, présentent une hyperexcrétion urinaire de glucose (jusqu'à 100 g/24h) malgré des glycémies normales à jeun et en post-prandial, et une absorption intestinale de glucose normale. Ces sujets sont par ailleurs dans la plupart des cas asymptomatiques, en dehors d'une éventuelle polyurie et de pertes sodées accrues, ont une fonction rénale normale, et ne présentent pas de troubles fonctionnels ou lésionnels glomérulaires, tubulaires ou interstitiels malgré la glucosurie congénitale. Les sujets mutants pour le gène *SLC5A1* codant pour SGLT1 ont par contre une malabsorption intestinale portant sur le glucose et le galactose sans glucosurie (*glucose galactose malabsorption* ou GGM).

LES INHIBITEURS PHARMACOLOGIQUES DU SGLT2

Récemment, une nouvelle classe de médicaments orales destinées à abaisser le taux de glucose sanguin chez les

patients souffrant de diabète de type 2 (DT2) a été commercialisée en Belgique. Cette classe d'agents glucorétiques, collectivement appelée gliflozines, inclut des composés pharmacologiques ayant en commun la propriété d'inhiber le co-transport rénal sodium-glucose, essentiellement le SGLT2, entraînant une diminution de la réabsorption rénale du glucose et un accroissement de la glucosurie. Il s'agit notamment de la canagliflozine (Invokana® [Janssen-Cilag]); de la dapagliflozine (Forxyga® [AstraZeneca ; BMS]; de l'empagliflozine (Jardiance® [Boehringer-Ingelheim]); de l'ipragliflozine (Suglat®) [Astellas Pharma; MSD ; Kotobuki]; de la luseogliflozine (Lusefi®) [Taicho Pharmaceuticals; Novartis]; de la tofogliflozine (Apleway® ; Deberza®) [Chugai ; Kowa ; Sanofi] ; et de la sotagliflozine [Lexicon Pharmaceuticals]. Le rapport de sélectivité de ces glucorétiques pour l'inhibition du SGLT2 et du SGLT1 est, par ordre décroissant, de 2912:1 (tofogliflozine) ; 2680:1 (empagliflozine) ; 1770:1 (luseogliflozine) ; 1242:1 (dapagliflozine) ; 254:1 (ipragliflozine) ; 155:1 (canagliflozine) ; et 20:1 (sotagliflozine), les deux derniers glucorétiques de cette liste étant *stricto sensu* des inhibiteurs mixtes SGLT1/2.

L'inhibition du SGLT2 par ces glucorétiques entraîne, *via* l'abaissement du seuil glucosurique individuel, un décalage vers le bas de l'ensemble du profil glycémique nyctéméral (glycémies pré- ; post- ; et inter-prandiales) des patients DT2, avec une diminution de l'aire sous la courbe essentiellement liée à la soustraction géométrique de la surface glycémique construite par les points glycémiques pré- et inter-prandiaux.

Par rapport aux autres classes médicamenteuses utilisées pour le contrôle glycémique dans le DT2, les inhibiteurs du SGLT2 exercent leur effet métabolique de manière indépendante de l'insulinémie et/ou de la sécrétion résiduelle de la cellule β -pancréatique. Il en résulte qu'ils sont efficaces à tous les stades de l'histoire naturelle du DT2, en combinaison ou non avec n'importe quelle autre médication à visée hypoglycémisante, y compris l'insuline. Toujours en raison de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du SGLT2 n'induisent pas *per se* de phénomènes hypoglycémiques. En outre, leur efficacité hypoglycémisante dépend d'une fonction rénale suffisante en terme de filtration glomérulaire, leur effet hypoglycémiant étant atténué, voire aboli, chez des patients présentant une altération modérée à sévère de la fonction rénale, qu'elle soit d'origine microvasculaire, macrovasculaire ou autre.

L'accroissement de la glucosurie générée par les inhibiteurs du SGLT2 chez les patients DT2 entraîne un déficit calorique net (-4 kcal.g⁻¹ de glucose excrété), directement impliqué dans la diminution pondérale, de l'ordre de -2 à -3 kg, habituellement associée à l'inhibition du SGLT2. Une composante mineure à l'effet de réduction pondérale de certains glucorétiques mixtes inhibant SGLT1/2 pourrait résulter de l'inhibition conjointe de l'absorption intestinale du glucose suite à l'inhibition croisée du SGLT1, par un mécanisme direct (*déficit calorique*) ou indirect (*via les incrétilines* et/ou *le microbiote intestinal*).

De par leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du SGLT2 provoquent indirectement une natriurie obligée, qui diminue la charge hydro-sodée de l'organisme. Ceci se traduit habituellement par une diminution tensionnelle modérée mais cliniquement significative (généralement -3 à -5 mmHg de pression artérielle systolique), une partie de l'abaissement tensionnel résultant également de l'amélioration pondérale. Les inhibiteurs du SGLT2 induisent également une excrétion urinaire accrue d'acide urique.

En terme de durabilité de l'effet hypoglycémiant, les études avec comparateurs actifs montrent clairement que la période d'obtention d'un contrôle glycémique satisfaisant au long cours (≥ 12 mois) induite par l'inhibition du SGLT2 est supérieure à celle observée sous sulfonylurée, cette meilleure durabilité étant évaluée par la dynamique de remontée de l'HbA_{1c} au fil du temps et/ou par la nécessité d'intensifier le traitement pharmacologique de l'hyperglycémie chez des patients DT2. Ceci suggère qu'à l'instar des incréтино-mimétiques et des glitazones, l'inhibition pharmacologique du SGLT2 n'affecte pas défavorablement la sécrétion résiduelle d'insuline dans le DT2, contrairement aux sulfonylurées. En ce qui concerne les effets sur le poids, les essais cliniques montrent une pérennité de la perte pondérale observée, avec des reculs d'utilisation ≥ 24 mois.

INDICATIONS

Les *indications actuelles* des inhibiteurs du SGLT2 comportent la monothérapie; la bithérapie (combinée à une sulfonylurée, du répaglinide ou de la metformine); la trithérapie (combinée avec une association metformine-sulfonylurée; metformine-répaglinide; metformine-pioglitazone); et également les combinaisons avec un inhibiteur de la DPP4; un agoniste du récepteur du GLP-1; et avec l'insuline, lorsque les mesures hygiéno-diététiques isolées (*monothérapie*), ou combinées au(x) traitement(s) antérieur(s) hypoglycémiant(s) ne suffisent plus à contrôler de manière satisfaisante la glycémie.

ACTIONS EXTRA-GLYCÉMIQUES

Outre leur effet d'abaissement de la glycémie et de l'HbA_{1c}, l'administration d'inhibiteurs du SGLT2 entraîne habituellement une perte de poids significative (correspondant essentiellement à une diminution de masse adipeuse), associée à une réduction modérée de la pression artérielle systolo-diastolique, et des triglycérides. Une augmentation limitée du HDL-C; du LDL-C; du non-HDL-C; de l'apolipoprotéine B₁₀₀; et du nombre de LDL a également été rapportée, sans modification du rapport LDL-C/HDL-C. L'amélioration du poids, généralement combinée à une réduction du périmètre abdominal, de la pression artérielle et des triglycérides concerne trois des cinq composants définissant actuellement le syndrome métabolique, présent chez 80-90% des patients DT2.

Les effets pléiotropiques de classe considérés *a priori* comme bénéfiques (poids; pression artérielle; triglycérides; HDL-C) pourraient fournir au long cours un avantage clinique extra-glycémique, en terme de survenue moindre d'événements cliniques dans la sphère macrovasculaire chez des patients DT2 généralement à (très) haut risque cardiometabolique. Cette hypothèse nécessite toutefois d'être démontrée dans le cadre d'essais cliniques prospectifs randomisés conçus pour répondre à cette question. La réponse à celle-ci sera fournie dans un avenir relativement proche. En effet, comme c'est désormais le cas pour tous des nouveaux composés commercialisés dans le but de contrôler la glycémie des patients avec DT2, la *Food and Drug Administration* requiert la réalisation d'essais cliniques randomisés prospectifs destinés à démontrer l'innocuité cardiovasculaire de tout nouveau composé hypoglycémiant destiné au marché US. Trois grands essais cliniques de ce type sont actuellement en cours: l'étude CANVAS [canagliflozine] – avec échéance en 2018; l'étude DECLARE [dapagliflozine] – avec échéance en 2019; et l'étude EMPA-REG OUTCOME [empagliflozine] – avec échéance en 2015.

TOLÉRANCE, EFFETS SECONDAIRES ET PRÉCAUTIONS D'UTILISATION

En tant que classe, les inhibiteurs du SGLT2 sont généralement bien tolérés par les patients DT2. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sous inhibiteurs du SGLT2 consistent en: (i) polyurie; (ii) pollakiurie; (iii) hypoglycémies non sévères (conditionnées par la présence d'agents hypoglycémiant *stricto sensu*, tels les sulfonylurées ou l'insuline); (iv) candidiase vulvo-vaginale; (v) balanite ou balanoposthite; (vi) infections urinaires; (vii) hypovolémie; et (viii) hypotension artérielle. Les facteurs de risque de survenue de déplétion volumique sont, outre la dose d'inhibiteur utilisée, un taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1.73 m²; un âge ≥ 75 years; une déplétion volumique pré-existante ou de haute probabilité de survenue; et/ou l'utilisation de diurétiques de l'anse, situations pour lesquelles l'utilisation de cette classe de médicaments est inappropriée.

RÉFÉRENCES

1. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2.
2. Davidson JA, Kuritzky L. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and their mechanism for improving glycemia in patients with type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2014; 126:33-48.
3. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6:29-41.
4. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Investig* 2014; 5:265-75.
5. Gallo LA, Wright EM, Vallon. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:78-89.
6. Gangadharan Komala M, Mather A. Empagliflozin for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:271-9.
7. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27:136-42.
8. Komala MG, Panchapakesan U, Pollock C, Mather A. Sodium glucose cotransporter 2 and the diabetic kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:113-9.
9. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8:1335-80.
10. Ohkura T. Ipragliflozin: A novel sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor developed in Japan. *World J Diabetes* 2015; 6:136-44.
11. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:330-9.
12. Rosenstock J, Cefalu WT, Lapuerta P, Zambrowicz B, Ogbaa I, et al. Greater dose-ranging effects on A1C levels than on glucosuria with LX4211, a dual inhibitor of SGLT1 and SGLT2, in patients with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2015;38:431-438.
13. Seino Y. Luseogliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15:2741-9.
14. Usiskin K, Kline I, Fung A, Mayer C, Meininger G. Safety and tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of phase 3 study results. *Postgrad Med* 2014; 126:16-34.
15. Wilding JP. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* 2014;63:1228-37.

Correspondance

Pr. MICHEL P. HERMANS
MD PhD DipNatSci DipEarthSci DipGeogEnv PGCert(SocSc)

Cliniques universitaires Saint-Luc
Endocrinologie et nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200Bruxelles

L'OTITE EXTERNE AIGÜE

G. De Bie

Acute external otitis

Acute external otitis (AEO) is a common bacterial infection of the ear canal skin that is caused by local injury or prolonged water exposure, facilitating bacterial proliferation. Ear pain is the predominant complaint. Chronic skin conditions like atopic dermatitis may contribute to its occurrence, as saprophytic fungi often undergo active reproduction under such conditions. Treatment should combine topical solutions comprising antibiotics, anti-inflammatory steroids, or antifungal drops, while preventing water to penetrate. Necrotizing external otitis is an uncommon form of external otitis that is mainly observed in diabetic or immunosuppressed patients, *Pseudomonas aeruginosa* being almost always the infecting organism. In the absence of appropriate therapy, its prognosis may be unfavorable. Oral or intravenous antibiotics are required for several weeks. Auricular zona is caused by the reactivation of a latent varicella-zoster virus (VZV) infection, often presenting as facial nerve palsy along with a vesicular rash on the ear canal skin. Oral antiviral drugs and corticosteroids are administered in the early stages of the infection.

KEY WORDS

Acute external otitis- Necrotizing external otitis- Auricular zona

L'otite externe aiguë est une infection bactérienne fréquente de la peau du conduit auditif externe. L'effraction de la barrière cutanée et l'exposition prolongée à un milieu humide constituent les conditions favorables à la prolifération bactérienne locale. L'otalgie est le symptôme le plus fréquent. Les dermatites atopiques sont des facteurs favorisant la récurrence des épisodes infectieux. Une surinfection mycotique est également possible dans ces conditions. Le traitement comprend une association d'antibiotiques, anti-inflammatoires et/ou antifongiques locaux avec éviction d'eau. L'otite externe maligne est une forme sévère d'otite externe atteignant préférentiellement les patients diabétiques ou immunodéprimés. Le germe classiquement isolé est le *Pseudomonas Aeruginosa*. Le traitement antibiotique oral ou intraveineux doit être prolongé durant plusieurs semaines. Le zona auriculaire est une réactivation du varicella zoster virus (VZV) caractérisé par une éruption de vésicules et une paralysie faciale occasionnelle. Un traitement oral antiviral associé à des corticoïdes doit être instauré précocement.

L'otite externe est une maladie courante qui se définit par une inflammation diffuse de l'épiderme de l'oreille externe. L'oreille externe se compose du pavillon, du conduit auditif externe et de la couche épidermique de la membrane tympanique. L'infection se développe généralement lors de l'exposition prolongée à des milieux humides qui altèrent les mécanismes de défense. Les lésions épidermiques, en créant des fissures microscopiques, constituent une voie d'entrée idéale pour les microorganismes. Ces lésions épidermiques sont classiquement secondaires à des infections, des allergies, des traumatismes, à la présence de corps étrangers ou de lésions tumorales.

Les patients consultent en général à cause de l'otalgie modérée, des démangeaisons, de l'otorrhée, de l'hypoacousie modérée, de la douleur à la traction du pavillon ou de la sensation de plénitude. À l'otoscopie, le conduit est oedématisé, érythémateux et humide. Le traitement associe des gouttes locales anti-inflammatoires et antibiotiques à une éviction d'eau complète. Les frottis d'oreille doivent être interprétés avec prudence puisque la plupart des bactéries de la flore commensale sont contaminantes. Les germes représentés les plus fréquents sont, les *Staphylocoques dorés*, le *Pseudomonas Aeruginosa* et dans une moindre mesure l'*E. Coli* et le *Proteus Mirabilis*. Une surinfection mycotique est possible et on retrouvera de l'*Aspergillus Niger* (de couleur noire) et du *Candida Albicans*. Dans ce cas, une aspiration sous contrôle microscopique est nécessaire ainsi que l'instillation de gouttes auriculaires comprenant un anti-mycotique.

Les gouttes auriculaires classiques comprenant un anti-inflammatoire sont le Polydexa, le De Icol et l'Auricularum, Ce dernier contenant également un anti-mycotique. Le Ciloxan ne comprend que l'antibiotique Ciprofloxacine. Il existe également d'autres gouttes sur le marché à savoir le Maxitrol et le Tobradex. La durée du traitement est de 7 à 10 jours. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont les antidouleurs les plus efficaces contre la douleur et contre l'œdème local. Si la sténose inflammatoire est importante, il est parfois nécessaire de placer

un Merocel pour favoriser l'application des gouttes durant 48h.

Les complications de l'otite externe sont l'otite externe récidivante, dont les facteurs prédisposants les plus fréquents sont la dermite de contact, l'eczéma ou le psoriasis. La chondrite et la périchondrite sont souvent associées à une plaie locale, un othématome, un piercing ou une infection cutanée. Cette complication nécessite un traitement combinant les gouttes locales à un antibiotique oral visant le Staphylocoque Aureus durant 10j. En cas d'échec du traitement et d'infection prolongée, la réaction cicatricielle peut entraîner une sténose du conduit auditif externe qui peut être complète.

L'otite externe maligne est la complication la plus sévère de l'otite externe aiguë. En cas de non réponse au traitement classique bien conduit et/ou en cas d'immunosuppression diabétique ou médicamenteuse, une attention particulière doit être portée à l'infection puisqu'il existe un risque d'évolution vers cette complication, véritable affection grave. Dans ce cas, un bilan par CT scan des rochers est primordial pour confirmer le diagnostic et évaluer l'extension osseuse de l'infection. Une indication chirurgicale rapide est très souvent posée afin de procéder à un débridement agressif et afin de réaliser les prélèvements bactériologiques indispensables à l'administration intraveineuse d'antibiotiques anti-Pseudomonas durant 3 à 9 semaines. Ces prélèvements permettront également de faire le diagnostic différentiel avec des lésions tumorales dont le traitement chirurgical est nettement différent.

La dernière forme d'otite externe est représentée par le zona ou infection réactivée à partir du ganglion géniculé

de type VZV virus. Le zona se manifeste par une douleur intense ainsi que par l'apparition de vésicules dans la zone de Ramsay-Hunt à savoir le tympan, la partie postérieure du CAE et la conque. La classification de Hunt permet d'évaluer la sévérité de l'infection comme repris sur le tableau ci-dessous. Les complications du zona sont donc la chondrite, la paralysie faciale, l'hypoacousie plus ou moins sévère et l'atteinte vestibulaire. Le traitement comprenant une association d'antiviraux (Aciclovir, Famaciclovir, Valaciclovir), de corticoïdes systémiques, d'antidouleurs et de soins locaux doit absolument être instauré dans les 72 h pour diminuer les risques de complication.

Dans tous les cas, il faut essayer d'éviter les récurrences, notamment par l'éviction des causes habituelles d'otite externe aiguë telles que l'humidité, les traumatismes locaux, les dermatites allergiques... Les experts préconisent d'éviter toute pénétration d'eau dans les oreilles à l'aide de bouchons de protection et d'éviter l'utilisation de coton-tiges, le meilleur traitement étant bien entendu la prévention.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Le diagnostic de l'otite externe aiguë est otoscopique et nécessite une prise en charge par gouttes locales, éviction d'eau et des sources traumatiques. Une surveillance particulière doit être portée en cas de non réponse au traitement classique chez les patients immunodéprimés et diabétiques. Les patients souffrant de dermatites atopiques sont plus exposés aux récurrences.

Classification de Hunt

Stade 1 : zona auriculaire (ZA) simple = vésicules dans le territoire du nerf VII (Ramsay-Hunt)

Stade 2 : ZA incomplet = paralysie faciale

Stade 3 : ZA complet = atteinte cochléo-vestibulaire (Syndrome de Sicard)

Stade 4 : ZA étendu = Atteinte du nerf V et plus rarement n. IX ou X

Correspondance

Dr. GERSENDE DE BIE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Otologie
avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

E-mail: gersende.debie@uclouvain.be

LA SCLÉROSE EN PLAQUES : TRAITEMENTS DE FOND, TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES ET RÔLE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE DANS LE SUIVI

V. van Pesch^{1,2}, S. El Sankari²

Multiple sclerosis: disease-modifying treatments, symptomatic treatments, and the general practitioner's role in patient follow-up

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neurological disease affecting the young adult. For relapsing-remitting MS patients, an increasing number of disease-modifying treatments are currently available, each with its specific mode of action, side-effects, and follow-up modalities. Treatment algorithms are increasingly complex and require expertise. The disability resulting from MS symptoms profoundly affects the patients' quality of life. As a result, symptomatic treatment is an integral part in MS care, involving appropriate multidisciplinary management, while taking into account patients' expectations and autonomy.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, disease-modifying treatment, symptomatic treatment, general practitioner, multidisciplinary care

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique affectant l'adulte jeune. De nombreux traitements de fond sont actuellement disponibles pour la SEP rémittente-récurrente, ayant chacun leurs mécanismes d'actions, leurs effets secondaires et nécessitant un suivi individualisé. Les algorithmes thérapeutiques sont de plus en plus complexes et requièrent une expertise. L'atteinte des fonctions neurologiques altère de manière significative la qualité de vie des patients. La prise en charge symptomatique constitue donc un autre aspect crucial de la prise en charge de la SEP, par une approche multidisciplinaire, tout en respectant l'attente du patient et sa volonté d'autonomie.

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est la maladie la plus fréquente touchant l'adulte jeune (12000 patients en Belgique). Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire multifocale du système nerveux central, pouvant toucher l'ensemble des fonctions neurologiques de l'individu. De ce fait, elle peut altérer significativement la qualité de vie des patients atteints. De nombreux traitements agissant sur le système immunitaire sont actuellement disponibles pour les formes rémittente-récurrentes (RR) de la maladie. Ces traitements nécessitent un suivi neurologique et médical rigoureux. Par ailleurs, tant les formes à rechute que progressives de SEP peuvent bénéficier d'une prise en charge globale, visant l'amélioration symptomatique. Le médecin généraliste reste, en collaboration avec le neurologue, un pivot dans le suivi quotidien de la maladie. Cet article résume les grands principes de la prise en charge contemporaine d'un patient atteint de SEP.

BREF RAPPEL DE PHYSIOPATHOLOGIE

La SEP se définit comme une maladie inflammatoire du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Cette atteinte résulte d'une dérégulation du système immunitaire périphérique, entraînant un afflux de cellules pro-inflammatoires à travers la barrière hémato-encéphalique. L'inflammation locale induit des lésions de démyélinisation, responsables d'une altération de la conduction de l'influx nerveux. Elle se complique de dégénérescence axonale secondaire, se mesurant indirectement par l'atrophie des structures cortico-sous-corticales et de la moelle épinière. Cette composante neurodégénérative est responsable de l'accumulation du handicap neurologique. Pour plus de détails, un article de synthèse sur le sujet a été publié dans Louvain Médical en septembre 2014 (1).

CLASSIFICATION DES FORMES DE SEP

Quatre-vingt-cinq pourcent des formes de SEP se caractérisent par une évolution sous forme de poussées entrecoupées de périodes de rémission. Au bout

de 10 à 15 ans d'évolution, plus de 50% des formes « rémittentes-récurrentes » évoluent vers une forme dite « secondairement progressive ». Quinze pourcent des formes se caractérisent d'emblée par l'accumulation progressive et irréversible du handicap (formes « primaires progressives »), mesuré par l'échelle d'invalidité selon Kurtzke (2) (Tableau 1).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de SEP s'établit sur base des critères de McDonald (3). Pour les formes RR, il repose toujours sur la conjonction de l'histoire et de l'examen clinique du patient (déficit neurologique subaigu, pour lesquelles des causes vasculaire, infectieuse, tumorale, métabolique ou autres ont été exclues), corroboré par la documentation de lésions d'allure démyélinisantes à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou médullaire. Ces lésions ont des caractéristiques particulières (morphologie, taille, localisation) les différenciant d'autres atteintes, notamment microvasculaires. La ponction lombaire reste importante dans le cadre du diagnostic différentiel de l'affection. Pour l'établissement d'un diagnostic formel de SEP, après exclusion de diagnostics alternatifs, la dissémination de la maladie doit être démontrée dans l'espace (atteinte multifocale symptomatique et/ou radiologique) et dans le temps (deux épisodes cliniques ou un épisode clinique et présence d'au moins une lésion rehaussante après injection de gadolinium à l'IRM, témoignant d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique). Les formes progressives de SEP se diagnostiquent sur base d'un déficit clinique neurologique évoluant depuis au moins un an, s'accompagnant d'une atteinte para-clinique remplissant les critères de McDonald.

QU'EST-CE QU'UNE POUSSEE DE SEP ?

Une poussée de SEP se définit par l'apparition subaiguë d'un nouveau déficit neurologique (et non s'un symptôme subjectif tel que des paresthésies) ou l'aggravation d'un déficit connu. La symptomatologie doit être permanente durant au minimum 24-48 heures, sans altération de l'état général associée (fièvre, fatigue intense, syndrome infectieux). Le diagnostic de poussée est plus difficile à poser chez des patients qui ont un déficit neurologique préexistant, d'où l'importance de connaître l'état de base du patient, afin de pouvoir objectiver une détérioration récente éventuelle. Une poussée est rarement une urgence neurologique qui justifie l'admission hospitalière immédiate. Aux cliniques universitaires Saint-Luc, nous recommandons aux patients de contacter l'infirmière spécialisée en SEP, afin qu'un rendez-vous semi-urgent soit organisé dans la semaine. La plupart des poussées sont traitées en ambulatoire, par perfusion de méthylprednisolone (1gr/jour en intra-veineux durant 3 à 5 jour) en hôpital de jour. Généralement, aucun relais per os n'est nécessaire. Seules des poussées invalidantes ou sévères (motrices ou ataxiantes) sont susceptibles d'être hospitalisées pour bénéficier éventuellement d'une mise au point par imagerie et d'une revalidation. La prise de méthylprednisolone per os n'a pas de place dans la prise en charge des poussées sauf dans de rares indications. Etant donné les effets secondaires de la corticothérapie, le traitement de poussées engendrant une gêne fonctionnelle sera privilégié. De légères poussées sensibles ne feront donc pas toujours l'objet d'une corticothérapie, étant donné qu'elles pourront récupérer spontanément de manière satisfaisante.

**Tableau 1. Paliers significatifs d'invalidité selon l'échelle de Kurtzke (2)
Il s'agit d'une échelle ordinaire allant de 0 à 10**

Exemples de scores-clés	Définition
0	Examen neurologique normal
1	Présence de signes cliniques sans handicap fonctionnel
2 à 3.5	Signes cliniques avec handicap fonctionnel, mais le périmètre de marche est intact
4.0	Handicap fonctionnel et réduction du périmètre de marche à 500m sans soutien.
6.0	Périmètre de marche réduit à 100 m avec soutien unilatéral
6.5	Nécessité d'un soutien bilatéral pour parcourir 20m
7.0	Incapable de faire plus que quelques pas avec soutien bilatéral ; confiné au fauteuil roulant
10	Décès dû à la SEP

QUAND ET QUI TRAITER ?

Les traitements disponibles pour les formes RR de SEP ont pour objectif de limiter l'activité inflammatoire clinique (nombre et sévérité des poussées) et subclinique (nombre de nouvelles lésions à l'IRM) de la maladie. Ils ont pour but également de ralentir l'évolution du handicap, et de retarder ou éviter la transition vers une forme secondairement progressive de la maladie. Il faut cependant préciser que cet objectif n'est que très partiellement atteint pour la majeure partie de ces traitements et que pour les plus récents, on ne dispose pas de données suffisantes qui prouvent leur efficacité sur la progression du handicap à long terme. La décision d'instaurer un traitement de fond

dépend de nombreux facteurs, liés aux caractéristiques individuelles de la maladie et du patient, aux facteurs pronostiques, au profil d'effets secondaires des molécules proposées et enfin à l'adhésion attendue au traitement. Les traitements sont subdivisés en traitements dits de « première ligne » et de « deuxième ligne ». Ces derniers sont réservés à des maladies d'emblée agressives (≥ 2 poussées en un an, souvent avec activité inflammatoire de la maladie à l'IRM) ou à des patients en échec des traitements de première ligne (≥ 1 poussée sous traitement depuis 12 mois avec souvent des signes d'échappement radiologique). Les caractéristiques de ces traitements ont été résumées dans un article de synthèse publié dans *Louvain Médical* en septembre 2014 (4). Le tableau 2 en présente

Tableau 2. Traitements reconnus pour la SEP rémittente-récurrente

		Mode d'administration	Effets secondaires principaux/fréquents à surveiller
Traitements de première ligne	Interféron-bêta (Rebif®, Betaféron®, Avonex®, Extavia®) ^{1,2}	Injections SC (1 jour/2 ou 3x/sem) ou IM (1x/sem)	Effets pseudo-grippaux Cytolyse hépatique Leucopénie Réactions cutanées si injection SC
	Acétate de glatiramer (Copaxone®) ³	Injection SC 1x/jour	Réactions cutanées Rares réactions immédiates bénignes
	Térfunomide (Aubagio®)	Oral 1 prise quotidienne	Cytotoxicité hépatique ⁴ Leuco- et thrombopénie Chute capillaire Hypertension artérielle Troubles digestifs initiaux
	Diméthylfumarate (Tecfidera®) ⁵	Oral 2 prises quotidiennes	Troubles digestifs Flushs faciaux Protéinurie
Traitements de deuxième ligne	Natalizumab (Tysabri®)	1 perfusion IV mensuelle	Réactions d'hypersensibilité Leucoencéphalopathie multifocale progressive à virus JC
	Fingolimod (Gilenya®)	Oral 1 prise quotidienne	Lymphopénie sévère Œdème maculaire Cytolyse et cholestase hépatique Hypertension
	Alemtuzumab (Lemtrada®)	5 jours consécutifs de perfusions IV la première année et 3 jours consécutifs de perfusion la deuxième année	Infections Réactions auto-immunes secondaires ⁶ (thyroïdiennes, hématologiques ou rénales) Réactions d'infusion

SC : sous-cutanée ; IM : intra-musculaire

¹ différentes préparations sont disponibles, différant par les modalités d'administration (sous-cutanées ou intra-musculaire), la dose et la fréquence des injections.

² prochainement une nouvelle formulation d'interféron-bêta sera disponible, le Plegridy® (injections sous-cutanées tous les 15 jours)

³ prochainement, une nouvelle formulation d'acétate de glatiramer sera commercialisée, avec des injections de 40mg 3x/semaine

⁴ une surveillance bimensuelle de la fonction hépatique est nécessaire durant les 6 premiers mois du traitement

⁵ ce traitement est reconnu en première ligne par l'agence européenne du médicament, mais, au moment de la rédaction de cet article les conditions de remboursement en Belgique ne sont pas encore connues.

⁶ le dépistage de ces effets secondaires nécessite un suivi biologique mensuel strict durant 4 ans après la dernière perfusion du produit.

À noter que les interférons-bêta Bétaféron® et Rebif® sont également reconnus pour la SEP secondairement progressive avec poussées, pour autant que l'échelle d'invalidité selon Kurtzke ne dépasse pas 7 pendant plus de 6 mois.

les caractéristiques principales et les effets secondaires à surveiller. À noter que pour les traitements plus récents, aucune donnée à long terme n'est disponible. Parfois, le neurologue sera confronté également à des décisions difficiles d'arrêt de traitement (pour cause de désir de grossesse, d'effets secondaires ou enfin de progression trop importante du handicap).

SUIVI

Le suivi du patient consiste à surveiller l'efficacité du traitement instauré (clinique et radiologique) mais aussi la survenue d'effets secondaires. Certains d'entre eux peuvent être améliorés par des approches symptomatiques (par exemple : paracétamol et/ou anti-inflammatoires en cas d'effets pseudo-grippaux sous interféron). Un échec thérapeutique ne doit cependant pas être déclaré trop rapidement, étant donné que nombre des traitements prennent au moins 3 mois pour être pleinement efficace. Le neurologue suit actuellement des recommandations de suivi et de réévaluation annuelle de l'attitude thérapeutique (5), en tenant compte toutefois de la situation individuelle du patient (tolérance au traitement, effets secondaire, désir de grossesse, défaut d'adhérence, survenue de poussées et gravité de celles-ci...).

QUALITE DE VIE ET SEP

La SEP peut occasionner de nombreux symptômes neurologiques chroniques, responsable d'une altération de la qualité de vie au quotidien des patients. Il est donc important dans le cadre du suivi d'un patient atteint de SEP d'entendre ces différents symptômes, de départager leur origine neurologique ou non, et enfin d'essayer de les soulager. Pour cela différentes approches existent, médicamenteuses ou non (tableau 3). Elles font parfois appel à une prise en charge multidisciplinaire (neuro-ophtalmologie, urologie, médecine physique et kinésithérapie, logopédie, neuropsychologie, psychologie, psychiatrie, assistance sociale). Cette prise en charge globale doit être individualisée, respecter l'attente du patient, sa volonté d'autonomie et enfin favoriser le plus possible le maintien de son insertion socio-professionnelle. Elle est coordonnée par le neurologue secondé, dans plusieurs centres hospitaliers en Belgique, par des infirmières de référence, spécialisées dans la prise en charge de la SEP.

ROLE DU MEDECIN GENERALISTE

Le médecin traitant garde un rôle dans le suivi des patients de par sa proximité. Il peut participer au suivi de la maladie et au dépistage des effets secondaires de certains traitements (surveillance biologique requise avec certains traitements). Mais il ne faut pas oublier que tout symptôme rapporté n'est pas nécessairement dû à la SEP et le patient peut présenter d'autres affections sans rapport avec sa maladie, qui nécessiteront un avis et une prise en charge «

généraliste » (infections, dépistage, suivi et traitement des facteurs de risque cardio-vasculaires etc...). Le médecin traitant, de par sa connaissance du contexte social, familial et psychologique du patient, pourra ainsi orienter certaines prises de décision. En concert avec le neurologue, il est également impliqué dans les nombreuses démarches administratives que les patients sont amenés à effectuer à certains stades de la maladie (formulaires pour la direction générale des personnes handicapées, AWIPH ou PHAR, CARA, mutuelles, médecin du travail...).

CONCLUSION

La prise en charge d'une maladie neurologique chronique, d'évolution individuelle et imprévisible, telle que la SEP est un défi. Pour les patients avec une forme rémittente récurrente, le choix et le suivi des traitements à visée immunitaires sont de plus en plus complexes. Tous les patients SEP sont susceptibles de bénéficier d'une prise en charge individualisée de leurs symptômes. Le neurologue coordonne l'ensemble des propositions de soin. Le médecin traitant, de par sa proximité, reste un acteur essentiel dans cette prise en charge, dont l'objectif est d'induire une stabilisation de la maladie mais aussi d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP, à la fois physique et psycho-sociale.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ Seul le traitement de poussées engendrant une gêne fonctionnelle sera envisagé, par bolus intraveineux de 1 gramme de méthylprednisolone pendant 3 à 5 jours.
- ▶ Les traitements de fond pour les formes rémittente-récurrentes de SEP nécessitent un suivi neurologique et médical régulier.
- ▶ Toutes les formes évolutives de SEP peuvent bénéficier d'une prise en charge globale, visant l'amélioration symptomatique.
- ▶ Le médecin généraliste reste, en collaboration avec le neurologue, un pivot dans le suivi quotidien et de proximité du patient atteint de SEP.

**Tableau 3. Symptômes liés à la sclérose en plaques (6,7).
Prévalence initiale (%) et durant le décours de la maladie (%). Possibilités de prise en charge.**

Système fonctionnel atteint	Symptôme	Présentation initiale (%)	Prévalence durant le décours de la maladie (%)	Traitement
Visuel	Baisse de l'acuité visuelle (séquelle de neuropathie optique)	14-31	100	
	Nystagmus			Gabapentine, Lioréal® 4-aminopyridine ?
	Diplopie	25		Prismes
Bulbaire	Dysarthrie et/ou troubles de la déglutition		25	Logopédie
Moteur	Faiblesse	20-66	88	Kinésithérapie
	Spasticité		90	Elimination des facteurs favorisants, Kinésithérapie Lioréal®, Sirdalud®, Gabapentine Si spasticité focale : injections de toxine botulinique Pompe à baclofène Dans le futur : Cannabinoïdes (Sativex®)
	Fatigue motrice, claudication médullaire			4-aminopyridine Fampyra®
Sensoriel	Hypoesthésie	13-61	87	Redomex®, Cymbalta®, Tégrétol®, Gabapentine, Lyrica®, Rivotril®, Morphiniques
	Paresthésies, douleurs neuropathiques			
Cérébelleux	Troubles de l'équilibre, ataxie	4-17	85	Kinésithérapie
	Tremblement		75	Bêta-bloquant, Mysoline®, Gabapentine
Vestibulaire	Vertiges	4	20	kinésithérapie
Général	fatigue		90	Exclure causes intercurrentes (hypothyroïdie...) « Exercise medicine », reconditionnement physique, 4-aminopyridine
Troubles sphinctériens	Urgences mictionnelles, incontinence d'urgence	10	75	Mesures hygiéno-diététiques, Kinésithérapie périnéale, anticholinergiques (Ditropan®, Detrusitol®...)
	Rétention urinaire			Sondage intermittent
	Urgences fécales		68	Kinésithérapie périnéale
	Constipation			Mesures hygiéno-diététiques, laxatifs
Dysfonction sexuelle	Perte de libido		80	
	Troubles érectiles		90	Inhibiteurs de la phosphodiesterase
	Anorgasmie		80	
Troubles cognitifs	Difficultés attentionnelles, mnésiques et exécutives		65	Revalidation dans le décours d'une poussée
Troubles de l'humeur	Anxiété		37-54	Anxiolytiques, antidépresseurs Guidance et soutien
	dépression		50	
Symptômes paroxystiques	Dystonie, hémispasme facial, signe de Lhermitte			Tégrétol®, Gabapentine
	épilepsie		5,4	Traitement antiépileptique
	Néuralgie du trijumeau			Traitement médicamenteux (cf. douleurs neuropathiques) Traitement chirurgical

RÉFÉRENCES

1. Muls N, El Sankari S, van Pesch V. Avancées récentes dans la compréhension de la physiopathologie de la sclérose en plaques. *Louvain Med* 2014; 133 (7) : 512-516.
2. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33 (11): 1444-1452.
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 ; 69 (2) : 292-302.
4. El Sankari S, van Pesch V. Les traitements de la sclérose en plaques : actualités et perspectives. *Louvain Med* 2014 ; 133 (7) : 517-521.
5. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013 ; 9 (9): 504-12.
6. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller D, Smith K, Wekerle H, Confavreux C. *McAlpine's Multiple sclerosis*, Elsevier, 2006, 4^e édition.
7. de Sa JC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011 ; 4(3): 139-68.

AFFILIATIONS

- ¹ Unité de Neurochimie, Institute of Neuroscience, Université catholique de Louvain
- ² Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

Correspondance

Pr. VINCENT VAN PESCH

Cliniques Universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles - Belgium
Phone: 32 2 764 1082
Fax: 32 2 764 3679
Email: vincent.vanpesch@uclouvain.be

CONSEILS AUX PATIENTS MIGRAINEUX

J.M. Maloteaux

Advice for migraine patients

Migraine is a common disorder, which may at times be severe and occur frequently. Although effective drugs for crisis management and preventive treatments are available, precious advice on food, drugs, or physical exercise should be given to migraine patients, in an effort to help them avoid any trigger factors. The physician's expertise, as well as the psychological aspects and anxiolytic effects of appropriate medical advice, are most likely as important as a sound understanding of the scientific data that is often inconclusive.

KEY WORDS

Migraine, diet, food, glutamate, exercise

La migraine est une affection fréquente et parfois très invalidante. À côté des traitements de crise ou préventifs, il y a parfois des conseils simples (hygiène de vie, facteurs alimentaires et médicaments) qui peuvent être donnés aux patients pour tenter d'éviter des facteurs favorisants. On ne peut pas nier les effets psychologiques de ces conseils d'autant plus que la presse et les médias regorgent d'information de vulgarisation et de conseils plus ou moins fondés que les patients ont lus avec attention. Le bon sens, l'expérience et la sagesse du praticien sont ici probablement aussi importants que son analyse des données scientifiques disponibles qui sont parfois peu concluantes

Les conseils à donner à un patient migraineux sont essentiellement des conseils de bon sens concernant l'hygiène de vie, ils portent aussi sur l'évitement des éventuels facteurs favorisants, en particulier alimentaires, et sur le suivi du traitement et certains médicaments à éviter.

VEILLER À L'HYGIÈNE DE VIE

Les patients migraineux sont pour la plupart jeunes, parfois très actifs, soumis aux multiples contraintes de la vie professionnelle. Ce sont le plus souvent des femmes, qui cumulent les activités professionnelles et familiales. De nombreuses publications indiquent que les migraineux ont une moins bonne évaluation de leur qualité de vie que les sujets contrôles (1).

Migraine et anxiété sont souvent associées, et dans une moindre mesure aussi la dépression de sorte que de nombreux auteurs parlent de réelles co-morbidités « anxiété-dépression-migraines ». Diverses publications indiquent un effet bénéfique de la relaxation, du yoga ou de la méditation mais aussi de l'exercice physique ou du sport, aussi bien sur les migraines que sur l'anxiété. Recommander une activité physique régulière fait partie des conseils classiques chez les migraineux, même si peu d'études méthodologiquement bien conduites en démontrent l'efficacité (2). La posture au travail est un élément important dans certains métiers : la qualité du siège, le positionnement de l'écran d'ordinateur, l'axe du regard peuvent jouer un rôle dans la survenue des céphalées de tension et de certaines migraines. Le sommeil est souvent de mauvaise qualité, en rapport de nouveau avec stress et anxiété. On recommandera donc des horaires réguliers, des mesures simples susceptibles d'améliorer le sommeil, il faut exclure d'éventuelles apnées du sommeil. On recommandera aussi d'aérer les pièces, d'éviter les chauffages d'appoint source éventuelle de dégagement gazeux toxiques (penser au monoxyde de carbone). Chez certains patients, les changements de l'environnement (pression atmosphérique, froid, chaud, lumière) ont un rôle favorisant des crises. On ne peut évidemment pas changer le climat mais parfois rappeler quelques conseils pour s'en protéger.

La cigarette peut déclencher ou accentuer la migraine. Parmi les multiples constituants de la fumée de cigarette, la nicotine influence le tonus vasculaire et peut

aussi avoir des effets stimulants directs sur le système nerveux central. Le tabagisme est un facteur déclenchant chez certains migraineux mais d'autres, souvent dépendants, affirment que fumer exerce un effet relaxant. Les paradoxes sont nombreux en matière de facteurs déclenchants des migraines !

LES FACTEURS ALIMENTAIRES

De très nombreux éléments déclencheurs alimentaires des migraines ont été décrits. Certains aliments sont très souvent cités et indiscutablement peuvent être responsables mais dans beaucoup de cas, c'est anecdotique ou incertain. Parmi les facteurs chimiques alimentaires le plus souvent cités on trouve le glutamate, les amines phénoliques, la tyramine, les nitrites et nitrates, les aliments gras et sucrés, la caféine et l'alcool.

Les aliments susceptibles de déclencher des migraines qui sont le plus cités dans la littérature sont le cacao, le chocolat, les fruits citrins, l'alcool, le vin rouge, le yogourt, la crème glacée, les fromages vieillis, les fruits et légumes trop murs ou avariés, la choucroute, les fèves, les noix, les levures, le poisson séché, mariné ou fumé, les charcuteries, les viandes faisandées, les aliments gras ou frits, le café, les aliments très sucrés.

Le mécanisme par lequel certains de ces aliments peuvent déclencher des migraines est mal connu. Il y a vraisemblablement des relais neurochimiques tels la libération induite de sérotonine, d'histamine, de glutamate ou de xanthines qui modifient le seuil de douleur chez des patients prédisposés. La tyramine est une substance naturelle abondante dans de nombreux fromages, en particulier fermentés, dans les avocats, le chocolat et certains vins rouges. L'alcool exerce un effet direct sur le système nerveux et certains récepteurs (récepteurs du GABA et certains canaux ioniques) mais entraîne aussi un certain degré de déshydratation qui peut accentuer les céphalées. La simple déshydratation par privation de boisson est aussi un facteur déclenchant chez certains migraineux, le conseil de boire régulièrement de l'eau est alors assez évident.

Des aliments très froids, de l'eau ou des boissons froides et surtout des glaces ou sorbets peuvent stimuler le ganglion sphéno-palatin et induire des accès céphalalgiques (parfois migraineux) brefs et brutaux mais parfois plus durables. Chez certains migraineux c'est un facteur favorisant bien identifié qui conduit à éviter tous ces aliments, boissons ou desserts trop froids.

Les additifs alimentaires occupent une place importante aussi parmi les facteurs déclenchants des migraines. On y retrouve le glutamate (glutamate monosodique) qui est ajouté comme exhausteur de goût (E620) dans de nombreux plats (pizzas, plats préparés, cuisine chinoise) et peut donner le « syndrome du restaurant chinois » qui associe des céphalées, engourdissement et rougeur du visage et des troubles digestifs avec un délai de l'ordre d'une à deux

heures. Cela ne survient que chez des personnes prédisposées et reste très bénin. Il faut noter que le glutamate est par ailleurs un composé alimentaire naturel que l'on trouve dans de très nombreux aliments (tomates, fromages, graines...) et que c'est un très important neurotransmetteur dans le cerveau. La concentration dans le cerveau est cependant très stable et non liée aux fluctuations de l'apport alimentaire. Le rôle du glutamate dans la perception du goût est capital, il est l'un des activateurs du récepteur de l'umami (3). Ce dernier est le récepteur qui permet de reconnaître les substances protéinées mais aussi divers goûts typiques comme celui du crabe, du fromage, des champignons. Une question très débattue est celle du rôle éventuel du glutamate dans les migraines (4) car cela a longtemps été affirmé. Plusieurs études dont celle de Geha (5) ont cependant indiqué que le glutamate n'était qu'exceptionnellement impliqué dans la survenue de migraines. Les nitrates et nitrites sont des additifs que l'on trouve dans les charcuteries, viandes transformées (hot-dogs). La teneur en nitrates et nitrites est contrôlée et le Conseil de l'Europe de même que différentes agences nationales ont établi des règles quant à leur présence dans les aliments. Les sulfites sont des agents chimiques (SO₂) ajoutés dans le vin, en particulier le vin rouge, pour les propriétés anti-oxidantes et anti-bactériennes. Dans l'opinion publique, ces sulfites seraient responsables d'intolérance et céphalées fréquentes mais les études publiées ne confirment pas ces effets indésirables. La caféine est évidemment présente dans le café mais aussi le coca-cola, les boissons énergisantes. La caféine est à la fois un éventuel facteur déclenchant chez certains et un agent thérapeutique dans certains cas, en fonction de la dose et de la sensibilité individuelle. Le sevrage en caféine est aussi un facteur responsable de céphalées migraineuses, qui classiquement surviennent le week-end durant lequel les habitudes sont modifiées.

CONSEILS CONCERNANT LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

La place des traitements de crise (antalgiques mineurs, dérivés de l'ergot et plus récemment triptans) est connue, ils sont efficaces, les effets indésirables sont bien connus mais il ne faut pas abuser de ces antalgiques. Il est bien démontré que l'abus d'antalgiques, particulièrement le paracétamol, peut entretenir voire déclencher des céphalées, parfois migraineuses. Les « céphalées induites par antalgiques » sont fréquentes, probablement liées à la formation de métabolites vasodilatateurs ou neuro-excitateurs. Lorsqu'il y a abus de consommation d'antalgiques, il faut en diminuer la prise très progressivement, il n'y a pas d'antidotes ni de substitution efficace prouvée. Le bénéfice d'une substitution par de petites doses de sédatifs, d'extraits de plantes, de clonidine et de divers autres médicaments est décrite mais peu convaincante : l'effet placebo est ici aussi majeur.

Si les céphalées induites par le paracétamol et les anti-inflammatoires sont décrites depuis de nombreuses années, les céphalées induites –ou entretenues– par les triptans sont de description plus récente et c'est sans doute lié au fait que le coût des triptans avant l'arrivée des génériques en limitait l'usage. Le conseil est donc d'éviter la surconsommation de ces antalgiques de crises.

Les traitements de fond sont utilisés lors de migraines fréquentes et/ou sévères et invalidantes. Ils ne sont pas efficaces rapidement et leur utilisation quotidienne est assez contraignante. Le conseil est ici de bien suivre le schéma de prise, à la dose prévue, régulièrement et pour des périodes assez longues, parfois de plusieurs années. Le traitement de choix initial est, sauf contre-indications ou intolérance, un beta-bloquant (propranolol, metoprolol...). Il est important de motiver le patient à poursuivre le traitement, à respecter cette période de plusieurs semaines nécessaire pour apprécier l'efficacité, à augmenter les doses selon un schéma prévu. Il faut informer des effets indésirables éventuels, convenir d'une date pour évaluation de l'efficacité et prise d'autres mesures éventuelles.

Certains médicaments sont contre-indiqués chez les migraineux et d'autres sont même susceptibles de déclencher des crises. Les patients doivent en être informés et il n'est pas superflu de revoir à cette occasion l'ensemble du

traitement médicamenteux et de corriger certaines associations non recommandables. Certains médicaments comme le dipyridamole, le sildénafil, les dérivés nitrés, les vasodilatateurs peuvent clairement être des sources de céphalées et doivent être évités.

Les hormones jouent un rôle dans de nombreux cas ; les migraines chez les femmes sont souvent liées à certaines phases du cycle. Les migraines commencent souvent à la puberté et sont parfois induite par la contraception, elles sont très rares durant la grossesse. C'est la chute brutale des taux d'œstrogènes que l'on rend souvent responsable de la survenue de migraines. Certains experts suggèrent des pilules faiblement dosées et un supplément d'œstrogènes durant les quelques jours d'arrêt de la contraception. Il faut noter que les patientes atteintes de migraines avec aura ont un risque légèrement accru d'accident vasculaire cérébral, mais il est augmenté lors de contraception orale et plus élevé encore si en outre elles fument ou sont hypertendues. Les patientes atteintes de migraines sans aura ne présentent pas un tel risque et au contraire la contraception entraîne parfois une diminution des accès migraineux. Le risque vasculaire doit en tous cas être considéré chez des patientes de plus de 35 ans, présentant des migraines avec aura, lorsqu'elles fument et envisagent une contraception orale.

RÉFÉRENCES

1. Abu Bakar N, Tanprawate S, Lambro G, Torkamani M, Jahansashi M, Matharu M. Quality of life in primary headache disorders. A review. *Cephalalgia* 2015; 10.1177/0333102415583143
2. Bush V, Gaul C. Exercise in migraine therapy. Is there evidence for efficacy? A critical review. *J Head Face Pain* 2008 ; 48, 890-899.
3. Jinap S, Hajeb P. Glutamate. Its implication in food and contribution to health. *Appetit* 2010; 55: 1-10.
4. Leira R, Rodriguez R. Diets and migraine. *Rev Neurologia* 1995; 24 534-538.
5. Geha RS, Beiser A, Ren C, Patterson R, Greengrger P, Cramer LC. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double blind placebo-controlled study. *J Nutrition* 2000; 130, 1058-1062.

Correspondance

Pr. JEAN-MARIE MALOTEAUX

Cliniques universitaires Saint-Luc (1080)
Service de neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Université catholique de Louvain (UCL),
Institute of Neuroscience (IoNS), Neuropharmacology
(5437), B-1200 Brussels, Belgium
E-mail: jean-marie.maloteaux@uclouvain.be

L'EXAMEN NEUROLOGIQUE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

A. Jeanjean

La sémiologie neurologique est extrêmement riche, caractérisée par une grande abondance de signes et de syndromes. L'examen neurologique sera toujours orienté par l'anamnèse, dont on ne saurait souligner assez l'importance. Un examen clinique neurologique standard sera réalisé de façon systématique et sera ensuite complété selon les premières observations.

Certains éléments font impérativement partie de l'examen clinique systématique. Parmi ceux-ci figurent l'examen des réflexes ostéo-tendineux et du réflexe cutané plantaire, l'examen de la motricité, non seulement de la force mais également du tonus musculaire et de la marche. On y ajoutera l'examen de différents modes de la sensibilité, la réalisation des épreuves cérébelleuses et certains éléments de l'examen des paires crâniennes, dont la motricité de la face et l'oculomotricité.

LES RÉFLEXES

Les réflexes ostéotendineux sont examinés, patient bien relâché, éventuellement grâce à la manœuvre de Jendrassik. Il faut apprécier leur vivacité, mais plus encore le caractère (a)symétrique et/ou (in)égal. Des réflexes faibles orientent vers une pathologie du système nerveux périphérique alors que des réflexes anormalement vifs orientent vers une pathologie du système nerveux central et en particulier de la voie pyramidale, ceci d'autant plus s'ils sont associés à d'autres signes de syndrome pyramidal, tel un clonus, ou une diffusion de la réponse motrice ou encore de la zone réflexogène.

L'examen du réflexe cutané plantaire est la pierre d'angle de l'examen neurologique et est incontournable. La stimulation de la partie externe de la plante du pied entraîne normalement une flexion des orteils. Une réponse en extension ou signe de Babinski est associée à une pathologie de la voie pyramidale.

LA MOTRICITÉ

L'examen de la motricité comprend d'abord celui de la **force** segmentaire : manœuvres de Barré et de Mingazzini, voire examen plus analytique. C'est l'analyse topographique d'un éventuel déficit qui permettra de localiser la lésion : hémiparésie pour le cerveau, paraparésie pour la moelle épinière, topographie radiculaire ou tronculaire pour le système nerveux périphérique ou encore distale pour les polyneuropathies.

Le **tonus** musculaire doit également être apprécié, en évaluant la résistance opposée à la mobilisation passive d'un membre, en particulier au niveau du poignet et du coude. Si la résistance est excessive, on parle d'hypertonie et on distingue la spasticité, la rigidité extrapyramidale et l'hypertonie d'origine frontale. La spasticité, terme qui fait implicitement référence à une lésion de

The neurological examination by the general practitioner

The neurological symptomatology is extremely rich and characterized by numerous signs and syndromes. The neurological examination should always be preceded and guided by a careful anamnesis, the relevance of which cannot be sufficiently stressed. A standard clinical neurological examination must be performed systematically and will then be further extended according to the initial observations.

Certain elements should be considered an essential part of the routine clinical examination, such as the review of tendon reflexes and plantar reflex, as well as the examination of motor skills, which should include not only strength but also muscle tone and gait. Routine clinical examination should also comprise the following: examination of different sensitivity modes, performance of cerebellar tests, and examination of certain features pertaining to cranial nerves like the movements of the face and eyes.

KEY WORDS

Clinical examination, neurology, deep tendon reflexes, plantar reflex

la voie pyramidale, est caractérisée par une résistance proportionnelle à la vitesse d'étirement. Lorsque la résistance cède par « à-coups », ou en roue dentée, il s'agit d'une hypertonie extrapyramidale, telle qu'on l'observe classiquement dans la maladie de Parkinson. Enfin, dans certaines pathologies frontales, l'hypertonie sera de type oppositionnel, s'opposant au sens du mouvement quel qu'il soit.

L'examen de la **marche** est un des éléments les plus importants de l'examen neurologique.

La marche peut être altérée en raison d'un déficit de force, que l'on aura objectivé lors de l'examen de la force segmentaire. Dans ces cas, le steppage fait référence à un déficit périphérique, alors que le fauchage fait référence à un déficit central, la spasticité en extension du membre inférieur obligeant le patient à « faucher » pour passer le pas.

La marche peut également être caractérisée par une hypokinésie, des petits pas. Ce type de marche renvoie soit d'une part au syndrome extrapyramidal comme classiquement dans la maladie de Parkinson, lorsque l'hypokinésie est généralisée, soit d'autre part au syndrome d'apraxie de la marche, tel qu'observé dans l'hydrocéphalie par exemple, et ce d'autant plus qu'il existe d'autres signes de libération frontale, tel un grasping par exemple.

Enfin les marches caractérisées par une instabilité avec élargissement du polygone de sustentation sont d'origine soit cérébelleuses et dans ce cas, les autres épreuves cérébelleuses, dont la manœuvre doigt-nez, peuvent également être perturbées, soit ataxique proprioceptive et dans ce cas sont associées à des troubles de la sensibilité et en particulier du sens profond.

EXAMEN DE LA SENSIBILITÉ

L'examen de la sensibilité veille à évaluer différents modes sensitifs et en particulier le tact (toucher, graphesthésie) et le sens profond ou pallesthésie (diapason, sens de position). C'est à nouveau la topographie du déficit éventuel qui permettra le diagnostic topographique de la lésion. Les troubles du sens profond induisent une ataxie proprioceptive, aggravée à la fermeture des yeux.

LES ÉPREUVES CÉRÉBELLEUSES

La manœuvre doigt-nez et la manœuvre talon-genoux permettent de compléter l'examen d'une ataxie en cherchant des signes de dysfonctionnement cérébelleux, qui dans ce cas ne sont pas influencés par la fermeture des yeux.

LES PAIRES CRÂNIENNES

L'examen des paires crâniennes est complexe. Devraient faire partie de l'examen systématique l'examen de la motricité de la face ainsi que l'examen de l'oculomotricité.

L'examen neurologique standard devrait reprendre l'ensemble des éléments ci-dessus. Il sera bien entendu complété selon l'anamnèse. La recherche d'une raideur de nuque ou d'un signe de Lassègue par exemple n'est indiquée que dans un contexte particulier. Il sera également raffiné et complété en fonction des premières observations cliniques.

RÉFLEXES	ostéotendineux	vivacité, symétrie, égalité
	cutané plantaire	flexion, neutre, extension (Babinski)
MOTRICITÉ	force segmentaire	topographie
	tonus musculaire	hypertonie spastique, extrapyramidale, frontale hypotonie périphérique, cérébelleuse
	marche	déficitaire, hypokinétique, ataxique
SENSIBILITÉ	profonde	sens de position, aggravation à la fermeture des yeux
	thermo-douloureuse	discrimination pique-touche
ÉPREUVES CÉRÉBELLEUSES		manœuvres doigt-nez, talon-genou
PAIRES CRÂNIENNES	oculomotricité	

1. Moore FGA, Chalk C. The essential neurologic examination. What should medical students be taught? *Neurology* 2009; 72 : 2020-2024.

Correspondance

Pr. ANNE JEANJEAN, MD, PhD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Avenue Hippocrate 10 - B-1200 Bruxelles -
Belgique
Tel. ++ 32 2 764 10 86
Fax. ++ 32 2 764 36 79
E-mail : anne.jeanjean@uclouvain.be

MALADIES IMPORTÉES : FOCUS SUR LA FIÈVRE AU RETOUR D'UN VOYAGE DES TROPIQUES

J.C. Yombi

Imported diseases: focus on fever in travelers returning from tropical countries

It is assumed that during travel in tropical countries, 70% of subjects have to face health problems, 8 to 15% require a consultation, and 5 to 10% present with fever. Of the latter, 27% will need to be hospitalized, 2% will be staying in intensive care units, and 0.5% will actually die. The patient's anamnesis and thorough clinical examination are essential for establishing an accurate diagnosis in patients presenting with fever upon return from tropical countries. The primary tropical diseases responsible for fever include malaria, rickettsial infections, schistosomiasis with Katayama fever, dengue fever, enteric fever, and protozoan diseases. Under these circumstances, it is of key importance to rapidly exclude all conditions that may lead to patients' death, such as severe malaria by *Plasmodium falciparum* or highly contagious diseases. Any fever in travelers returning from tropical countries is caused by malaria, until proven otherwise. In an epidemic context, notably in travelers coming back from Guinea, Sierra-Leone, or Liberia, the possibility of Ebola virus infection must also be considered.

KEY WORDS

Fever, tropical countries, malaria, Katayama, dengue, rickettsial infection, typhoid fever

On estime que pendant le voyage, 70% des personnes vont présenter des soucis de santé dont 8 à 15% vont nécessiter une consultation et 5 à 10% vont présenter, comme symptômes, de la fièvre. Parmi ceux-ci, 27% vont être hospitalisés avec 2% qui vont séjourner aux Soins Intensifs et 0.5% qui vont décéder. L'anamnèse et l'examen clinique sont essentiels pour poser un bon diagnostic de fièvre au retour des tropiques. Les principales affections tropicales responsables de la fièvre, sont la malaria, les infections à *Rickettsia*, la Shistosomiase avec la fièvre de Katayama, la dengue, les fièvres entériques et les infections entériques liées aux protozoaires. Il faut rapidement exclure les affections qui peuvent entraîner le décès du patient comme la malaria à *Plasmodium falciparum* ou des affections hautement contagieuses. Donc toute fièvre au retour des tropiques est une malaria jusqu'à preuve du contraire. Si un contexte épidémique est présent (Guinée, Sierra-leone, Libéria), il faudra évoquer la possibilité d'une maladie à Ebola virus.

INTRODUCTION - ÉPIDÉMILOGIE

Grâce au développement considérable des moyens de communication, en particulier les transports aériens, on assiste à une augmentation exponentielle des voyages touristiques et professionnels dans les pays tropicaux ainsi que les visites des immigrés dans leur pays d'origine et les migrations des populations en provenance des pays tropicaux vers les pays à niveau économique élevé du nord. En 2004, on estimait à plus de 50 millions de voyageurs vers les pays tropicaux et si l'on prend à l'échelle mondiale, en 2010, plus de 940 millions de personnes voyagent de part le monde, cette proportion va augmenter drastiquement vers 2030 et atteindre plus d'1.8 milliards.

On estime que pendant le voyage, 70% de personnes vont présenter des problèmes de santé dont 8 à 15% vont nécessiter une consultation et 5 à 10% vont présenter, comme symptômes, de la fièvre (1-4) (Tableau 1).

Et si on s'intéresse aux raisons principales qui vont conduire les patients qui ont voyagé dans les tropiques dans les unités de consultation, on s'aperçoit que la diarrhée aiguë ou chronique représente 33%, les affections systémiques fébriles 23%, les problèmes dermatologiques de l'ordre 17% et la fréquence de ces différents problèmes sera variable selon que l'on revient de l'Asie, de l'Afrique ou de l'Amérique (4).

Une étude faite en Belgique sur 564 patients avec de la fièvre au retour des tropiques, entre 2000 et 2006, montre que 27% de ces patients vont être hospitalisés avec 2% qui vont séjourner aux Soins Intensifs et 0.5% qui vont décéder (5). La principale cause de décès de ces patients était liée à la malaria à *Plasmodium falciparum*. Il est donc clair que toute fièvre au retour des tropiques est une malaria jusqu'à preuve du contraire. L'évaluation des fièvres au retour d'un voyage des tropiques doit essentiellement se focaliser sur les pathologies potentiellement fatales, curables ou hautement contagieuses.

Tableau 1 : Fréquence relative des différents Problèmes de santé au retour de voyage

	Hill (2)	Ansart <i>et al</i> (3)	Freedman <i>et al</i> (4)
Période étude	1989-1991	2002-2003	1996-2004
Site	Etats-Unis	France	30 centres dans le monde
Type étude	Questionnaire	Prospective mono-centrique	Prospective Multicentrique
Nombre de sujets inclus	202	622	17353
Age moyen	44	38	33
Sexe ratio (H/F)	0.79	1.43	1.08
Diarrhée aiguë	103 (51%)	122 (19.1%)	3859 (22.2%)
Symptômes respiratoires	75 (37.1%)	73 (11.5%)	1336 (7.7%)
Dermatoses	23 (11.4%)	149 (23.4%)	2947 (17%)
Fièvres Isolée	12 (5.9%)	15 (2.4%)	1586 (9.1%)
Fièvre (quelque soit origine)	ND	ND	
Diarrhée chronique	ND	ND	1961 (11.3%)

ANAMNÈSE ET EXAMEN CLINIQUE

Il est très important lorsqu'on met au point une fièvre lors de retour des tropiques de s'assurer principalement des antécédents du patient, des vaccinations et prophylaxies médicamenteuses que le patient a réalisé, de s'assurer de la zone de séjour, de la durée de séjour et des conditions de déroulement du séjour. Il est surtout important de voir si le patient a séjourné en zone d'endémie malarique ou en zone d'une épidémie quelconque. Par exemple, si le patient a séjourné en Guinée, au Liberia, en Sierra-Leone, l'évocation d'une fièvre à Ebola virus est impérative, le séjour dans les caraïbes doit faire évoquer une chikungunya. Il faut connaître à quel type de voyageur on a à faire : voyageur inexpérimenté, immigré retournant visiter la famille ou l'entourage, voyageur européen transitoire ou expatrié, car les risques encourus par ces différents voyageurs les exposent à des pathologies particulières (VIH et Tuberculose par exemple pour les immigrés).

L'anamnèse et l'examen clinique doivent également insister sur la symptomatologie que présente le patient, sur la fièvre et l'histoire éventuelle de fièvre lors du séjour, la présence de diarrhée, de douleurs abdominales, des lésions cutanées, du prurit ou de plainte urinaire. L'examen clinique doit rechercher la présence de lésions cutanées, d'un rash, la présence ou pas d'une hépatosplénomégalie, la présence d'un ictère. Il est également intéressant de pouvoir connaître le délai de présentation des symptômes lors du retour parce que la durée d'incubation des différentes pathologies peut orienter le diagnostic (5-6).

En résumé, la connaissance des zones géographiques, des activités sur place, le délai d'incubation (Tableau 2) et la présentation clinique ainsi que les signes associés sont des éléments essentiels pour poser un bon diagnostic de fièvre au retour des tropiques.

Le panorama diagnostique des affections au retour d'un voyage comprend de façon non exhaustive la malaria, les infections à Rickettsia, la Shistosomiase, la dengue, les fièvres entériques (Typhoïde), les entérites liées aux protozoaires, les infections cosmopolites (CMV, grippe), les causes non infectieuses, les causes d'origine indéterminée (4-6), les autres conditions tropicales notamment dermatologiques.

Si on s'intéresse encore plus particulièrement aux principales affections tropicales responsables de la fièvre, on va se focaliser sur la malaria, les infections à Rickettsia, la Shistosomiase avec la fièvre de Katayama, la dengue, les fièvres entériques et les infections entériques liées aux protozoaires (3-6). Ces différentes affections auront une fréquence variable selon qu'il s'agit de l'Afrique où le Plasmodium falciparum sera celui qui va dominer le tableau (de l'ordre 30%) alors que l'Asie et l'Amérique seront dominés par la dengue 13% en Asie et 9% en Amérique (Tableau 3).

Tableau 2 : Fréquence des pathologies tropicales responsables de fièvre selon le temps de latence (5-6)

	Dans le mois N=1619	De 2 mois à 3 mois N=228	De 4 mois à 12 mois N=224
P. falciparum malaria	401 (25)	29 (13)	10 (4.5)
Non Falciparum malaria	34 (2)	41 (18)	38 (17%)
Rickessioses	70 (4)	-	-
Dengue	64 (4)	-	-
Fièvre de Katayama	28 (2)	9 (4)	1 (0.5)
Fièvre entérique	15 (1)	1 (0.5)	-
Abcès amibien	8 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
Autres pathologies tropicales	39 (3)	4 (2)	3 (1.5)

Tableau 3 : Les principales affections tropicales en fonction de la destination (ref 5-6)

Africa (n=1401)	Asia (n=381)	America (n=146)
P. falciparum malaria (30%)	Dengue (13%)	
Non falciparum malaria (5%)	Non falciparum malaria (9%)	Dengue (9%)
Rickettsioses (4%)	Fièvre enterique (3%)	Non falciparum malaria (4%)
Fièvre de Katayama (2%)	P. falciparum malaria (2%)	Entérite liée à des Protozoaires (2%)

LA MALARIA

La malaria à *P. falciparum* reste le diagnostic principal à évoquer lors d'une fièvre au retour des tropiques. En Belgique, en 1991, 314 cas ont été enregistrés. En 2008, 181 cas dont 146 cas avec des espèces plasmodiales établies : le falciparum comptant pour 75%. Bottieau *et al.* rapportent, entre 2000 et 2005, 511 cas de malaria avec 80% de Plasmodium à falciparum (7). Une autre étude réalisée par Yombi *et al.*, entre 2003 et 2008, rapporte 80 cas de malaria avec 87% de Plasmodium falciparum (8).

Il est important de rappeler que la plupart des patients présentant la malaria au retour des tropiques n'avait pas pris ou mal pris de chimioprophylaxie. Quatre-vingt-trois pour cent n'ont absolument pas pris de chimioprophylaxie et 17% avaient mal pris leur chimioprophylaxie (8).

Les signes et les symptômes de la malaria

Les signes et les symptômes de la malaria sont souvent très aspécifiques et peuvent ressembler à un syndrome pseudogrippal pouvant être associé à des signes digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou

respiratoires (toux, dyspnée). La fièvre qui est le signe le plus fréquemment rencontré peut manquer lorsque le malade a utilisé des anti-pyrétiques ou surtout une chimioprophylaxie inadéquate. Dans ce cas, la présentation peut être atypique, liée à des signes généraux tels l'asthénie, les frissons, des algies diffuses et inappétence entraînant souvent un retard de diagnostic qui peut avoir des conséquences dramatiques. Le délai de présentation des patients avec une malaria lors du retour des tropiques peut être variable et peut même aller au-delà de trois mois. Il est clair que la plupart des patients présentant une malaria à Plasmodium falciparum se présente dans les délais de trois mois mais, au-delà de trois mois, le diagnostic ne peut pas être exclu, particulièrement chez les patients semi-immuns qui peuvent présenter une malaria plusieurs mois après leur retour ou chez les patients non immuns qui ont pris une prophylaxie où l'on peut voir la malaria survenir plusieurs mois voire années après le retour.

Le diagnostic de la malaria

Devant toute fièvre au retour des tropiques, la malaria doit être le 1er diagnostic à suspecter et/ou à être exclu. Existe-t-il d'autres signes cliniques et biologiques qui peuvent

être prédictifs de la malaria ? On sait que la présence d'une splénomégalie augmente de 6.5 fois les chances d'avoir une malaria, l'absence de localisation des symptômes (4.5 fois), l'hyperbilirubinémie (7.3 fois), la thrombocytémie (5.6 fois). Tous ces éléments rendent encore plus probable le diagnostic de malaria mais leur absence ne l'exclut pas non plus.

Il faut faire un frottis sanguin et une goutte épaisse. Il faut être particulièrement attentif car la parasitémie peut être faible au début des prodromes. Les schizogonies de Plasmodium falciparum peuvent prendre place dans les territoires profonds et être non détectables en périphérie d'où l'intérêt de répéter le frottis et goutte épaisse toutes les 6 à 8 heures pendant les 72 premières heures (surtout avec Plasmodium non-falciparum).

La goutte épaisse et le frottis sanguin restent donc les golds standards pour le diagnostic de la malaria.

Qu'en est-il des tests de diagnostics rapides (TDR) ?

Ils sont basés sur la détection de l'Histidine-rich-protéine-2, du parasite lactate déshydrogénase et de l'aldolase. Ces tests ont une sensibilité entre 88 et 99% pour le Plasmodium falciparum mais ont une mauvaise sensibilité pour les autres Plasmodium, particulièrement le Plasmodium ovale et le Plasmodium malariae. Ils doivent toujours être confirmés par un frottis sanguin et une goutte épaisse. Ils persistent particulièrement, pour ceux qui utilisent l'Histidine-rich-protéine 2, plus de 43 jours après le traitement. Ils peuvent donc être intéressants chez un patient qui rentre des tropiques, qui a présenté un syndrome fébrile (la positivité confirme que ce patient a effectivement fait une malaria à Plasmodium falciparum) mais ils peuvent poser un problème en cas de récurrence de fièvre parce que la positivité peut nous faire poser, à tort, de nouveau un diagnostic de malaria alors que le patient présente une autre affection fébrile.

Enfin, bien que cela soit extrêmement rare, 0.4 à 0.8%, des faux positifs existent (présence d'un facteur rhumatoïde, la présence d'autres infections type shistosoma, hépatite etc.).

En résumé, devant toute fièvre au retour des tropiques, le diagnostic de malaria doit être évoqué. Si on réalise des tests rapides, ceux-ci doivent être toujours confirmés par la réalisation d'une goutte épaisse qui détecte la présence ou non du parasite et d'un frottis sanguin qui permet de voir la morphologie et assurer le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales.

Doit-on toujours hospitaliser une malaria ?

En principe, OUI. Mais certains critères peuvent nous aider, en cas de malaria non compliquée, à laisser les patients

retourner chez eux. Ces critères sont notamment une bilirubinémie inférieure à 1.3 mg/dL, une parasitémie inférieure à 1% et une fièvre de durée inférieure à 72 heures avant le diagnostic (9-10). L'application d'un traitement oral à domicile doit tenir compte de la possibilité d'avoir rapidement un traitement anti-malarique, que le patient soit capable de prendre son traitement par la bouche et qu'il soit capable de revenir en salle d'urgence le plus rapidement possible si nécessaire. En appliquant cet algorithme, on évite à peu près 40% des hospitalisations sans risque de complications supplémentaires (9-10). Avant de prendre cette décision, celle-ci doit être discutée avec des spécialistes de la malaria.

LA FIÈVRE TYPHOÏDE ET PARATYPHOÏDE

Les principaux agents de la fièvre typhoïde et paratyphoïde sont le salmonella typhi et paratyphi A - B - C. La fièvre typhoïde est très fréquente en Asie et en Afrique, l'incidence pour 100 000 habitants est de l'ordre de 622 pour l'Asie du centre et du sud et de 233 pour l'Afrique subsaharienne. La transmission est orofécale (10-12).

Signes et symptômes de la fièvre typhoïde

La fièvre typhoïde se manifeste par une fièvre importante avec céphalées, épistaxis, parfois une éruption cutanée, des douleurs abdominales, un peu de diarrhées. La figure 1 résume les différentes manifestation en fonction du temps.

Le diagnostic

Le diagnostic de la fièvre typhoïde est basé sur le principe du patient retournant des tropiques, présentant une fièvre importante. D'autres critères cliniques et biologiques peuvent être plus prédictifs de la fièvre typhoïde, notamment la splénomégalie et l'élévation des transaminases qui augmentent de 10 et 2.5 le risque respectivement (5-6). Il est clair que tout patient de retour des tropiques qui présente de la fièvre doit bénéficier des hémocultures. Les

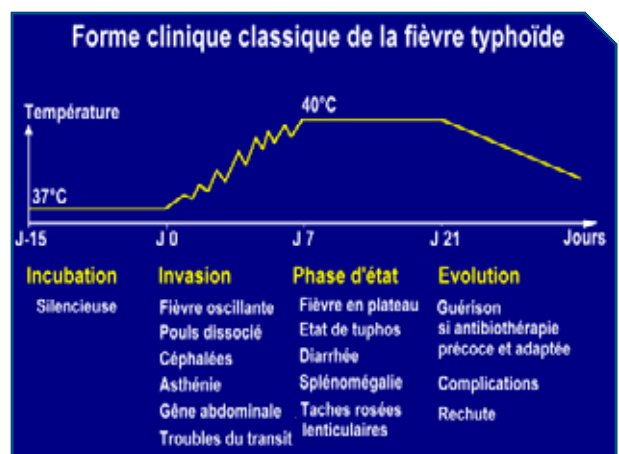


Figure 1 : Principales manifestations clinique de la typhoïde au cours du temps d'après Bouvet .

hémocultures sont essentielles dans le diagnostic de la fièvre typhoïde.

Le traitement de la fièvre typhoïde fait appel aux céphalosporines de 3ème génération, à l'azithromycine si possible et aux fluoroquinolones. Il est surtout important de rappeler qu'en cas de sensibilité démontrée au laboratoire, les fluoroquinolones restent l'antibiotique le plus efficace mais depuis quelques temps, notamment les patients retournant d'Asie, on assiste à des résistances entraînant une diminution de l'efficacité des fluoroquinolones.

Un autre problème est celui de la récurrence après le traitement. Celle-ci survient chez 5 à 10% des patients. Elle est d'autant plus fréquente que le traitement antibiotique a été court et survient même parfois quand le traitement antibiotique a été adéquat. On voit, 2 à 3 semaines après la défervescence, une 2ème atteinte qui est moins sévère que la 1ère. Il s'agit d'une atteinte par la même souche, il ne s'agit pas d'une réinfection et il ne s'agit pas d'une résistance. On pourrait également retraiter le patient avec le même antibiotique mais de façon prolongée. Il est donc important d'informer le patient du risque de récurrence (10-11).

LA DENGUE

La dengue est une infection virale transmise par des moustiques. Cette infection provoque un syndrome de type grippal et peut évoluer à l'occasion vers des complications potentiellement mortelles appelées dengue hémorragique ou dengue sévère. L'incidence mondiale de la dengue a progressé de manière spectaculaire au cours de ces dernières années. Désormais, la moitié de la population mondiale environ est exposée au risque.

La dengue sévit principalement dans les régions tropicales et subtropicales du monde entier avec une prédilection pour les zones urbaines et semi-urbaines.

La dengue sévère ou hémorragique est une des grandes causes de morbidité et de mortalité chez les enfants dans les pays d'Asie et d'Amérique Latine. Les deux grands vecteurs de la dengue sont des moustiques femelles dont la principale espèce est l'espèce *aedes aegypti* et, dans une moindre mesure, l'*aedes albopictus*.

Les signes cliniques de la dengue

Les signes cliniques de la dengue peuvent être aspécifiques mais on pourrait y penser chez les patients de retour des zones à risque, présentant de la fièvre avec céphalées sévères, douleurs rétro-orbitaires, douleurs musculaires et articulaires, nausées, vomissements, éruptions cutanées. Les symptômes perdurent en général 2 à 7 jours et apparaissent suite à une incubation de 4 à 10 jours après la piqûre d'un moustique infecté.

La figure 2 reprend le spectre clinique de la dengue.

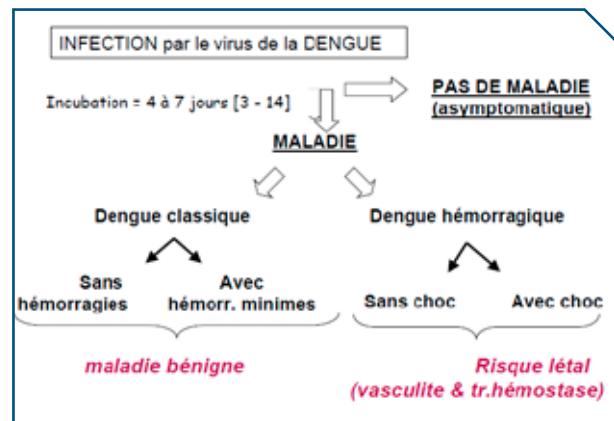


Figure 2 : Spectre clinique de la dengue d'après IFMT-Sémin-DF-Janv.2006.MS

Le diagnostic de la dengue

Il faut l'évoquer devant tout patient présentant un syndrome grippal qui revient des zones surtout d'Asie et d'Amérique Latine. D'autres signes biologiques et cliniques peuvent être prédictifs de la dengue notamment la leucopénie à moins de 4000, le rash cutané, la thrombopénie qui augmentent de 3.3, 2.8, 2 x le risque (6).

L'OMS a établi des critères de dengue hémorragique ou de dengue sévère. Ils sont au nombre de 4 : il faut un syndrome clinique fébrile aigu compatible avec une fièvre dengue ; il faut une thrombopénie en-dessous de 100 000 ; la présence d'une hémorragie ou d'un choc avec fuite capillaire ; et la confirmation biologique par PCR ou sérologie de la dengue. Il faut cependant se rappeler que certaines formes adultes graves ou létales sont possibles en-dehors de ces critères préétablis pour la dengue qui sont surtout valables chez les enfants.

LA FIÈVRE DU SAFARI OU LA FIÈVRE DE KATAYAMA (SCHISTOSOMIASE AIGUË)

Il s'agit d'une bilharziose ou schistosomiase aiguë. Ce sont les manifestations cliniques lors de la phase d'invasion parasitaire. L'agent est le *Schistosoma*. Cette fièvre de Katayama ou fièvre de safari ne préjuge pas de l'agent causal. Entre 1997 et 2008, environ 401 cas ont été rapportés par Géosentinel sur 27 sites (13).

En France, entre 2000 et 2004, environ 77 cas ont été rapportés, constituaient 1.6% des voyageurs fébriles et étaient également la 3ème cause de fièvre au retour des tropiques. Elle touche les voyageurs non-immuns et quelques petites épidémies ont été signalées de façon sporadique.

Les différentes espèces de *Schistosoma* sont le *Schistosoma mansoni*, *haematobium*, *intercalatum*, *japonicum*, *mekongi*. Les cas de fièvre de katayama qui ont été rapportés venaient principalement en provenance des pays de Dogon, Mali ; de Banfora, Burkina Faso ; d'Omo River,

Ethiopie ; le lac Malawi, le lac Eyasi en Tanzanie, le Zambèze, Abais au Brésil. Cette liste est non exhaustive.

Signes cliniques de la bilharziose aiguë

On peut retrouver la fièvre dans 54 à 100%, des céphalées, des cervicalgies, des myalgies, un angio-œdème fugace qui doit attirer notre attention, une toux sèche, une diarrhée, des douleurs abdominales et une hépatomégalie.

La figure 3 résume les principaux signes cliniques et l'évolution au cours du temps (14-15)

Il est surtout important de se rappeler que, devant un patient qui a séjourné dans des zones de tropiques et qui s'est baigné dans des eaux stagnantes, et qui présente de la fièvre avec une hyperéosinophilie, le diagnostic de fièvre de safari ou de Katayama doit être évoqué en 1ère hypothèse. La sérologie peut aider au diagnostic mais, au moment de la fièvre, il y a une sensibilité plus faible, même en combinant les différents tests (sérologie et parasitologie). Il serait donc important de répéter les tests pour pouvoir simplement confirmer de façon rétrospective le diagnostic (14-15).

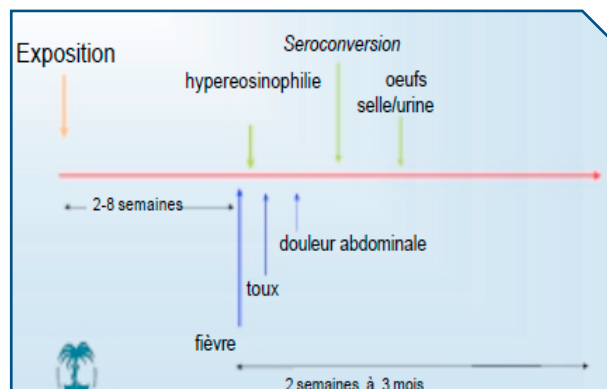


Figure 3 : Principaux signes cliniques et l'évolution au cours du temps (ref 14-15)

RICKETTSIOSES

Elles ont en commun une fièvre, une éruption et une escarre après une piqûre de tiques. Les tiques vectrices sont des tiques dures ou ixodidae qui sont les vecteurs des rickettsies du groupe boutonneux. Ce sont des acariens hématophages. Chacun des trois stades de ces tiques (larves, nymphes, adultes mâle et femelle) ne prend qu'un repas sanguin. Après une période d'incubation de 6 à 7 jours, une escarre cutanée d'inoculation ou tache noire unique apparaît au niveau de la piqûre de la tique et est à rechercher au niveau du cuir chevelu, des aisselles, du pli de l'aîne, du scrotum. Elle peut être absente, soit passée inaperçue, soit la contamination est conjonctivale. L'escarre s'accompagne d'un syndrome fébrile bruyant : fièvre, céphalées, myalgies. Puis au jour 3, il apparaît une éruption maculeuse puis maculo-papuleuse

siégeant au niveau du tronc, des membres, puis sur tout le corps (évolution centrifuge), y compris les paumes et les plantes, s'étendant en 1 à 3 jours, quelquefois purpurique, témoin d'une forme sévère. Elle dure de 10 à 20 jours, et est suivie d'une fine desquamation. Cette éruption est notée dans 97% des cas. Des manifestations extra-cutanées sont associées dans 5 à 6% des cas : rénale, cardiaque, oculaire, neurologique, cardiovasculaire.

Maladie généralement bénigne, la fièvre boutonneuse méditerranéenne peut être sévère, voire maligne, en cas d'immuno-dépression. La mortalité est de 1 à 5%. Les anomalies biologiques sont un syndrome inflammatoire, une thrombopénie, une augmentation des LDH (16). La sérologie aide au diagnostic ainsi que la PCR sur le sang et la biopsie cutanée (6-7).

EN CONCLUSION

Les fièvres, au retour des tropiques, seront de plus en plus rencontrées vu l'augmentation des voyageurs dans les tropiques et l'immigration liée au développement des moyens de communication, particulièrement le transport aérien. Il est important de se rappeler que toute fièvre au retour des tropiques doit exclure la malaria en 1ère hypothèse. Les affections tropicales les plus fréquentes sont la malaria, la fièvre typhoïde, la dengue, la Schistosomiase avec la fièvre de safari ou fièvre de katayama et les rickettsioses. Lorsque les patients reviennent des zones d'épidémies, des diagnostics comme la maladie à Ebola virus (Guinée Conakry, Sierra-leone, Libéria) ou la chikungunya (Caraïbes) doivent être exclus.

Le tableau 4 ci-après résume le panorama diagnostique, les signes prédictifs, les examens paracliniques ainsi que les traitements des différentes affections les plus fréquentes.

Enfin, il ne faut pas oublier que toutes les fièvres au retour des tropiques ne sont pas que des pathologies tropicales, environ 30% de ces affections sont des infections ou des affections cosmopolites.

Tableau 4 : Signes prédictifs, examens et traitement des principales pathologies responsables de fièvres au retour des tropiques (ref 5-6)

	Principaux signes prédictifs	Examens	Traitements
Malaria à <i>Plasmodium falciparum</i>	Splénomégalie Fièvre nue Hyperbilirubinémie Thrombopénie	Goutte épaisse et frottis sanguin Test rapide (TDR)	Complicquée : Artésunate IV Quinine IV (+ doxycycline ou clindamycine) Non complicquée : Combinaison à base artémisine (ACT) Atovaquone /proguanil Quinine IV (+ doxycycline ou clindamycine)
Non falciparum malaria	Splénomégalie Fièvre nue Thrombopénie hyperbilirubinémie	Goutte épaisse et frottis sanguin Test rapide (TDR)	Chloroquine (+ Primaquine)
Dengue	Leucopénie Rash cutané thrombopénie	Sérologie TDR PCR ??	symptomatique
Fièvres entériques	Splénomégalie Élévation des transaminases	Hémocultures	Ceftriaxone Quinolones (si sensible) Azytromycine (si sensible)
Rickettsioses	Ulcère cutané (tache noir) Rash cutané	Sérologie PCR sang et surtout lésion cutanée	Doxycycline
Schistosomiase (fièvre de katayama)	Rash cutané hypereosinophilie	Sérologie Parasitologie (œuf) PCR	Praziquantel plus corticoïdes

RÉFÉRENCES

1. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schär M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987;156(1):84-91.
2. Hill DR. Health problems in a large cohort of Americans traveling to developing countries. *J Travel Med* 2000;7(5):259-66.
3. Ansart S, Perez L, Vergely O, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Illnesses in travelers returning from the tropics: a prospective study of 622 patients. *J Travel Med* 2005 ; 12(6):312-8.
4. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, et al; GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006; 354(2):119-30.
5. Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, Van den Enden E, Wouters R, Van Esbroeck M, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med* 2006; 166(15):1642-8.
6. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, Van den Ende J. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(1):18-25.
7. Bottieau E, Clerinx J, Colebunders R, Van den Enden E, Wouters R, Demey H, et al. Selective ambulatory management of imported falciparum malaria: a 5-year prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(3):181-8.
8. Yombi JC, Jonckheere S, Colin G, Van Gompel F, Bigare E, Belkhir L, Vandercam B. Imported malaria in a tertiary hospital in Belgium: epidemiological and clinical analysis. *Acta Clin Belg* 2013;68(2):101-6.
9. Bottieau E, Clerinx J, Van Gompel A. Hospitalization criteria in imported falciparum malaria. *J Travel Med* 2008;15(1):60.
10. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet* 2015;385(9973):1136-45.
11. Dave J, Sefton A. Enteric fever and its impact on returning travellers. *Int Health* 2015 ; pii: ihv018.
12. Yombi JC, Martins L, Vandercam B, Rodriguez-Villalobos H, Robert A. Clinical features and outcome of typhoid fever and invasive non-typhoidal salmonellosis in a tertiary hospital in Belgium: analysis and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2015 ; 2295333715Y0000000016.
13. Leder K, Torresi J, Libman MD, Cramer JP, Castelli F, Schlagenhaut P, et al.; GeoSentinel Surveillance Network. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med* 2013; 158(6):456-68.
14. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7(3):218-24.
15. Soentjens P, Clerinx J, Aerssens A, Cnops L, Van Esbroeck M, Bottieau E. Diagnosing acute schistosomiasis. *Clin Infect Dis* 2014; 58(2):304-5.
16. Laurent M, Voet A, Libeer C, Lambrechts M, Van Wijngaerden E. Mediterranean spotted fever, a diagnostic challenge in travellers. *Acta Clin Belg*. 2009; 64(6):513-6.

Correspondance

Pr. JC YOMBI MD

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine interne, pathologies infectieuses et tropicales
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : jean.yombi@uclouvain.be

LA CATARACTE EN PRATIQUE

N. Levi

La cataracte est causée par une perte de transparence du cristallin.

Elle se manifeste par une vision floue, un éblouissement accru face à une source lumineuse, et par une fadeur des couleurs.

Le traitement est chirurgical. Généralement, une anesthésie locale est suffisante et la guérison est complète.

INTRODUCTION

La cataracte est définie par l'opacification de tout ou d'une partie du cristallin. Il s'agit d'une pathologie très courante et la chirurgie de la cataracte est la chirurgie la plus fréquente de toutes les chirurgies confondues (120 000 actes par an en Belgique).

L'augmentation de cette pathologie liée à l'âge est essentiellement dû au vieillissement de la population.

L'objectif de cet article est, d'une part, de faire connaître les signes d'appel d'une cataracte et, d'autre part, d'expliquer au patient quel est le mécanisme de la baisse d'acuité visuelle, l'évolution d'une affection non traitée, les grandes lignes du traitement chirurgical, de quoi dépend la récupération d'une bonne vision et enfin quel est le suivi postopératoire.

LE DIAGNOSTIC

Signes Fonctionnels

- ▶ Baisse progressive d'acuité visuelle : généralement la vision de loin (expliquée par la perte de transparence du cristallin). L'acuité visuelle de près, reste longtemps conservée.
- ▶ Photophobie : la conduite nocturne devient difficile, le soleil devient insupportable (lié à la diffraction de la lumière au niveau des opacités du cristallin).
- ▶ Diplopie monoculaire : moins fréquent.
- ▶ Modification de la perception des couleurs : remarqué par l'entourage, rarement par le patient.

L'examen clinique

- ▶ Anamnèse : antécédents favorisant l'apparition de la cataracte :

Cataract disease in medical practice

Any opacity or transparency loss of the lens that causes diminished vision is termed "cataract" and characterized by increased light scattering and color fading. The treatment is primarily surgical. In general, a local anesthesia is in general sufficient and patients fully recover in the absence of coexisting eye disease.

KEY WORDS

Cataract, surgery, vision, lens

- *antécédents généraux* : maladies métaboliques, médicaments (corticoïdes), radiothérapie orbitaire ;
- *antécédents ophtalmologiques* : chirurgie (cure de décollement de rétine, implantation à visée réfractive,..);
- *antécédents familiaux* (cataracte congénitale).

► Mesure de l'acuité visuelle

L'acuité visuelle se mesure avec une correction adaptée.

La réfraction se modifie généralement vers une myopisation qui rend les lunettes portées obsolètes.

Avec la correction, on note une dégradation de la vision de loin. Par contre la vision de près est conservée, voire améliorée.

- Examen à la lampe à fente
- Examen du segment antérieur
- Apparition d'opacités dans le cristallin
- Éliminer d'autres pathologies oculaires (cicatrice cornéenne)
- Fond d'œil (FO) (dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), Glaucome, Décollement de rétine, tumeur de la rétine)

L'examen oculaire approfondi nous permet de donner un diagnostic quant à la récupération visuelle.

Examens complémentaires

Rarement nécessaire.

L'échographie peut s'avérer utile si le F.O. n'est pas accessible (cataracte dense, ou blanche)

Le diagnostic de cataracte est clinique

L'INDICATION CHIRURGICALE

1. Gêne fonctionnelle : conduite difficile, inconfort visuel.
2. Suivi du F.O. : le F.O. doit rester accessible pour suivre certaine pathologie (diabète, thrombose veineuse, mélanome...).
3. Douleur : dans certains cas, la cataracte peut être à l'origine d'une hypertension oculaire douloureuse (Glaucome phakolytique, glaucome aiguë, rupture capsulaire traumatique). C'est rare.
4. Indication réfractive : corriger la myopie ou l'hypermétropie.

LA PRÉPARATION À LA CHIRURGIE

► Examen préop ophtalmo

- a. Biométrie : mesure de la longueur axiale par échographie qui permet de déterminer la puissance de l'implant intra-oculaire.

Les implants permettent de corriger les troubles réfractifs (myopie, hypermétropie, astigmatisme).

Avec l'extraction du cristallin, le patient perd la faculté d'accommoder. Il devra porter des lunettes de près en post-op.

Les implants multifocaux permettent de corriger la vision de loin et de près, moyennant une adaptation parfois longue et difficile.

- b. Comptage cellulaire : le comptage des cellules endothéliales (celles présentes à la face interne de la cornée et permettant de maintenir une bonne transparence cornéenne) va déterminer la vitesse de récupération de l'acuité visuelle.
- c. Explication quant au déroulement de l'intervention (position de décubitus, perception des choses ...)

► Examen préop anesthésie

Il existe plusieurs types d'anesthésie :

- *topique* : administration de gouttes d'anesthésiques locaux ;
- *loco-régionale* (plus rare actuellement) : injection d'un anesthésique dans l'espace péribulbaire, rétro-bulbaire ou sous-ténonien ;
- *générale* : patient stressé, non-positionnable, enfant, déficient mental.

LA CHIRURGIE EN HÔPITAL DE JOUR

Préparation

- lors de l'arrivée : instillation de gouttes pour dilater la pupille ;
- mise en place d'une perfusion en cas de sédation (attention ! la sédation oblige le patient à être accompagné les 24h suivant l'opération) ;
- instillation des gouttes de cocaïne ;
- installation sur la table d'opération en décubitus dorsal ;
- désinfection.

Chirurgie

La technique chirurgicale par phakoémulsification du cristallin est la technique de référence et la méthode la plus employée.

La phakoémulsification est une méthode qui utilise des ultrasons (US) pour pulvériser le cristallin. L'usage de ces US en trop grande quantité (cataracte dure) peut endommager la cornée et son endothélium. Elle permet de travailler sur un œil quasi-fermé (2 incisions de 1,5 à 2,7 mm).

Le laser FEMTOSECONDE, technique innovatrice qui permet actuellement de réaliser certaines étapes de la chirurgie, nous prévoit de belles perspectives dans l'avenir.

La chirurgie dure environs vingt minutes.

En fin d'intervention, un onguent antibiotique et cortisoné est administré, ainsi qu'une protection oculaire en plastique qui protégera l'œil opéré particulièrement pendant le sommeil.

LE POST-OP IMMÉDIAT

Un contrôle ophtalmologique est réalisé dans les trois jours post-opératoires

Un traitement antibiotique et anti-inflammatoire est proposé pendant un mois

Nous conseillons au patient d'éviter les efforts lourds, les manœuvres de Valsalva.

Toutes les sources d'infection doivent être éliminées (piscine, doigts sales, eau de mer, mouchoirs en tissu, flacons de collyres déjà ouverts, ..).

Les verres de lunettes sont adaptés un mois après l'intervention. Ce délai est important pour obtenir une réfraction post-op stabilisée.

COMPLICATIONS : QUAND DOIS-JE M'INQUIÉTER ?

Immédiat

- **Trouble de la cornée** : l'utilisation des US empêche la cornée de fonctionner normalement ; celle-ci se gonfle d'eau puis l'œdème disparaît après quelques jours.
- **Inflammations** : traitement local à base de corticoïdes.
- **Déplacement d'implant** : les variations de pression dans l'œil peuvent déplacer l'implant intra-oculaire en avant, le décentrer et le rendre moins performant du point de vue visuel.
- **Endophtalmie** (1 à 3 cas / 1000) : inflammation oculaire supérieure à celle attendue en période post-opératoire.

Il s'agit d'une réponse inflammatoire à une invasion bactérienne, fongique, ou parasitaire de l'œil. L'infection survient dans les 3 à 5 jours post-op. Elle se traite par des injections intra-vitréennes d'antibiotique en urgence. La prévalence a fortement diminué depuis l'injection intra-oculaire, systématique de céfuroxime en fin d'intervention. L'infection peut rapidement mener à la perte fonctionnelle de l'œil.

- **Hémorragie** : rare de nos jours.

Tardif

- **Décollement de la rétine** (1 cas / 100) : plus fréquent chez les myopes. Le décollement de rétine s'annonce par la perception de myodésopsies (mouches volantes), de phosphènes (flash lumineux), ou par l'apparition d'un voile noir.
- **Œdème de la rétine** : apparaît 3 semaines à 2 mois après l'intervention.
- **Décompensation de cornée** : la cornée ne récupère pas suffisamment de transparence, malgré le temps et les traitements. Elle est due à un mauvais comptage cellulaire ou à l'utilisation d'US en excès (cataracte dure). Le traitement consiste en une greffe de cornée.
- **Cataracte secondaire** : l'opacification progressive du support de l'implant. Elle survient dans les 1 à 3 ans, et donne une symptomatologie similaire à la cataracte. La cataracte secondaire se traite par le laser en consultation et permet de récupérer en quelques heures la vision obtenue après la chirurgie. La cataracte secondaire peut également modifier la réfraction optique du patient.

Toutes ces complications se manifestent par une baisse d'acuité visuelle.

Si la vision trouble des premiers jours post-op est normale, la dégradation de l'acuité visuelle dans les deux mois post-opératoires est une complication qui demande une prise en charge ophtalmologique URGENTE.

Il existe en outre de petites contrariétés dans le décours de l'opération :

- ecchymose sous-conjonctivale ;
- chute de la paupière ;
- sensibilité accrue à la lumière ;
- perte de l'accommodation (remarquée par les patients jeunes) ;
- l'apparition soudaine de rides sur le visage ...

ET L'AVENIR?

Les progrès accomplis récemment dans le domaine de la technique de phacoémulsification ne modifient pas fondamentalement la prise en charge des patients. Ces progrès sont destinés à faciliter l'exécution chirurgicale et/ou à rendre la chirurgie du cristallin de moins en moins invasive.

Ces progrès sont liés, d'une part, à l'amélioration de l'instrumentation chirurgicale, contemporaine de la réduction de son encombrement. Il est aujourd'hui possible de réaliser des incisions d'une largeur inférieure à 2 mm (micro incision) pour l'extraction du cristallin et l'implantation d'un cristallin artificiel.

Les nouvelles techniques permettent d'autre part, de réduire la délivrance des vibrations ultrasonores au contact du cristallin.

EN CONCLUSION

L'opération de la cataracte est devenue un geste fréquent qui donne d'excellents résultats. Et si cette intervention semble facile, rapide, et confortable pour le patient (hospitalisation de jour, anesthésie locale, récupération visuelle rapide), elle reste néanmoins un acte délicat, avec des risques. C'est la raison pour laquelle on décidera d'opérer uniquement quand la gêne fonctionnelle est telle que le patient ne peut plus garder un mode de vie normal et confortable (conduite d'un véhicule, lecture, ..), ou quand le suivi du F.O. est impossible mais nécessaire.

Correspondance

Dr. NATACHA LEVI
Cliniques universitaires Saint Luc
Service d'Ophtalmologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : natacha.levi@uclouvain.be

Nouveau de
JANSSEN

Invokana[®] comprimés canagliflozine

PENSER AUTREMENT, AGIR DIFFÉREMMENT.

**UNE APPROCHE DURABLE ET
MOTIVANTE QUI CONVIENT À CHAQUE
STADE DU DIABÈTE DE TYPE 2¹⁻³**

**Action indépendante
de l'insuline⁴**

Invokana augmente l'excrétion
urinaire du glucose (UGE) de:

77-119 G DE GLUCOSE/JOUR¹



**Avantages possibles
pour les patients**



Réduction
de la
glycémie



Perte
de poids
statistiquement
significative



Légère
baisse de
la pression
artérielle



Faible risque
d'hypo-
glycémie

▼ 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.

Invokana	Prix public
300 mg (30 comp.)	€ 87.80
300 mg (90 comp.)	€ 197.75
100 mg (30 comp.)	€ 61.11
100 mg (90 comp.)	€ 134.93

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Invokana 100 mg ou 300 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalent à 100 mg ou 300 mg de canagliflozine. Excipients à effet notoire: Chaque comprimé contient 39,2 mg ou 117,8 mg de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé), 100 mg. Comprimé jaune, en forme de gélule, d'environ 11 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 100 » sur l'autre face. 300 mg. Comprimé blanc, en forme de gélule, d'environ 17 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 300 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques:** Invokana est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique. En monothérapie: Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. En association: En association à d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le DFG est $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou le ClCr $\geq 60 \text{ mL/min}$ et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour par voie orale. Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la durée initiale induite par la canagliflozine présente un risque. Chez les patients présentant des signes de déshydratation volemique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémisants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques Effets indésirables). **Patients âgés (≥ 65 ans):** La fonction rénale et le risque de déshydratation volemique doivent être pris en compte. **Patients atteints d'insuffisance rénale:** Chez les patients avec un DFG compris entre $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou un ClCr compris entre 60 mL/min et 90 mL/min , aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFG $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou un ClCr $< 60 \text{ mL/min}$. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFG ou le ClCr passe de façon persistante sous le seuil de $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou 60 mL/min , la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFG est inférieur à $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou le ClCr est inférieur à 45 mL/min (voir rubriques Effets indésirables). La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (RT) ou les patients sous dialyse, en raison d'un manque d'efficacité attendue chez ces patients. **Patients atteints d'insuffisance hépatique:** Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 20 285 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 139 patients traités par la canagliflozine 100 mg et 3 506 patients traités par la canagliflozine 300 mg, ayant reçu le médicament au cours de neuf études cliniques de phase 3, contrôlées, en double aveugle. L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée ($n = 2 313$) de quatre études cliniques contrôlées versus placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine, à metformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (micitions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez $\geq 0,5\%$ de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7% des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5% des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondantes à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées versus placebo et versus comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables (voir tableau 1) (voir rubrique Posologie et mode d'administration). Tableau des effets indésirables: Les effets indésirables présentés dans le tableau 1 sont issus des analyses poolées des quatre études contrôlées versus placebo de 26 semaines ($n = 2 313$) décrites ci-dessus. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence sont définies selon la convention 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 peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Fréquence des effets indésirables (MedDRA) dans les études contrôlées versus placebo^a** (Classe de systèmes d'organes; Fréquence; Effet indésirable). **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Très fréquent: Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant. **Peu fréquent:** Déshydratation. **Affections du système nerveux:** Peu fréquent: Sensation vertigineuse posturale^b, Syncopé. **Affections vasculaires:** Peu fréquent: Hypotension^c, Hypotension orthostatique. **Affections gastro-intestinales:** Fréquent: Constipation, Soif, Nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Eruption cutanée, Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Fracture osseuse, Douleur articulaire. **Affection du rein et des voies urinaires:** Fréquent: Polyurie ou Pollakiurie, Infection des voies urinaires. **Affections des organes de reproduction et du sein:** Très fréquent: Candidose vulvovaginale^d. Fréquent: Balanite ou balanoposthite^e. **Investigations:** Fréquent: Dyslipidémie, Hématocrite augmenté^f. Peu fréquent: Créatinémie augmentée^g, Urémie augmentée^h, kaliémie augmentéeⁱ, Phosphatémie augmentée. (L: Liées à une déshydratation volemique; voir rubrique 4.4. ^a Voir rubrique 4.4. ^b Les données de sécurité des études pivot individuelles (y compris les études menées chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients plus âgés > 55 ans et < 80 ans), les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ce tableau. ^c Soit inclut les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie. ^d Eruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire. ^e Le terme d'insuffisance fracture osseuse a été rapporté respectivement dans 0,7% et 0,6% des cas pour canagliflozine 100 mg et 300 mg respectivement, par rapport à 0,3% pour le placebo. Voir la rubrique fracture osseuse ci-dessous pour des informations complémentaires. ^f Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, micitions nocturnes, micturie et augmentation du volume urinaire. ^g Infection des voies urinaires inclut les termes infection des voies urinaires, cystite, infection urinaire et sepsis urinaire. Concernant l'infection des voies urinaires, il n'a pas été observé de déséquilibre entre les patients sous canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg et placebo. ^h Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale féminine. ⁱ Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à Candida et infection génitale fongique. ^j Le pourcentage moyen d'augmentation par rapport à la valeur initiale pour canagliflozine 100 mg et 300 mg versus placebo, était respectivement de 3,4% et 5,2% versus 0,9% pour le cholestérol total; 9,4% et 10,3% versus 4,0% pour le HDL-cholestérol; 5,1% et 6,3% versus 1,3% pour le LDL-cholestérol; 2,2% et 4,4% versus 0,7% pour le cholestérol non-HDL; 2,4% et 0,0% versus 7,6% pour les triglycérides. ^k La variation moyenne de l'hématocrite par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,4% et 2,5% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparée à 0,0% pour le placebo. ^l Le pourcentage moyen de variation de la créatinine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,8% et 4,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 1,5% pour le placebo. ^m Le pourcentage moyen de variation de l'urémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 17,1% et 18,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 2,7% pour le placebo. ⁿ Le pourcentage moyen de variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 0,5% et 1,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,6% pour le placebo. ^o Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,3% pour le placebo. ^p Description de certains effets indésirables: **Effets indésirables liés à la déshydratation volemique:** Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées versus placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déshydratation volemique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2% pour canagliflozine 100 mg, 1,3% pour canagliflozine 300 mg et 1,1% pour le placebo. Dans les deux études contrôlées versus traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs. Dans l'étude cardiovasculaire dédiée, dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les incidences des effets indésirables liés à la déshydratation volemique ont été de 2,8% avec canagliflozine 100 mg et 4,6% avec canagliflozine 300 mg et 1,9% avec placebo. Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle ($N = 9 439$) a été menée chez des patients provenant de huit études de phase 3 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFG initial $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les incidences ont été de 3,2% avec canagliflozine 100 mg et 8,8% avec canagliflozine 300 mg, contre 4,7% dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFG initial $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, les incidences ont été de 4,8% avec canagliflozine 100 mg et 8,1% avec canagliflozine 300 mg, contre 2,6% dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les incidences ont été de 4,9% avec canagliflozine 100 mg et 8,7% avec canagliflozine 300 mg, contre 2,6% dans le groupe contrôle (voir rubriques Posologie et mode d'administration). Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse poolée à plus grande échelle, les arrêts de traitements dus à des effets indésirables liés à la déshydratation volemique et à des effets indésirables graves liés à la déshydratation volemique n'ont pas augmenté avec la canagliflozine. **Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline:** La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4%) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, on a observé une hypoglycémie chez respectivement 49,3%, 46,2% et 36,8% des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo et une hypoglycémie sévère s'est produite chez respectivement 1,8%, 2,7% et 2,5% des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une hypoglycémie a été observée chez respectivement 4,1%, 12,5% et 5,8% des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Infections mycosiques génitales:** Une candidose vulvovaginale (incluant une vulvovaginite et une infection mycosique vulvovaginale) a été observée chez respectivement 10,4% et 11,4% des femmes traitées par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 3,2% chez les patientes sous placebo. La plupart des candidoses vulvovaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement par canagliflozine. 2,3% des femmes sous canagliflozine ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7% des patientes ont arrêté le traitement par canagliflozine en raison d'une candidose vulvovaginale (voir rubrique 4.4). Une balanite ou une balanoposthite à Candida a été observée chez respectivement 4,2% et 3,7% des hommes traités par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 0,6% chez les patients sous placebo. Chez les hommes sous canagliflozine, 0,9% ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,5% des patients ont arrêté la canagliflozine en raison d'une balanite ou d'une balanoposthite à Candida. De rares cas de phimosis ont été rapportés, ayant parfois nécessité une circoncision. **Infections des voies urinaires:** La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg (respectivement 5,9% et 4,3%), comparativement à la fréquence observée sous placebo (4,0%). La plupart des infections ont été légères à modérées, sans augmentation de l'apparition des effets indésirables graves. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine. L'incidence des infections récurrentes n'a pas été augmentée sous canagliflozine. **Fracture osseuse:** Dans une étude cardiovasculaire menée chez 4 327 patients atteints ou présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de fracture osseuse étaient respectivement de 1,6, 1,6 et 1,1 pour 100 patients-années d'exposition à 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et au placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclut une population diabétique générale d'environ 5 800 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse. Populations particulières: **Patients âgés (≥ 65 ans):** Dans une analyse poolée de huit études contrôlées versus placebo et/ou contrôlées versus comparateur actif, le profil de sécurité chez les patients âgés était généralement similaire à celui des patients plus jeunes. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déshydratation volemique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique et l'hypotension) avec des incidences respectivement de 4,9%, 8,7% et 2,6% pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFG ($-3,6\%$ et $-5,2\%$) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle ($-3,0\%$) (voir rubrique Posologie et mode d'administration). **Patients ayant une insuffisance rénale (DFG $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou ClCr $< 60 \text{ mL/min}$):** Les patients avec un DFG initial $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou un ClCr $< 60 \text{ mL/min}$ avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déshydratation volemique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension), avec des incidences respectivement de 4,7%, 8,1% et 1,5% pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo (voir rubrique Posologie et mode d'administration). L'incidence globale de l'hypertension artérielle était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, avec des incidences de respectivement 7,5%, 12,3% et 8,1% pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le placebo. En général, ces augmentations de la kaliémie ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique. Des augmentations de la créatinémie de 10 à 11% et de l'urémie d'environ 12% ont été observées avec les deux doses de canagliflozine. La proportion de patients présentant des diminutions plus importantes du DFG ($> 30\%$) à tout moment pendant le traitement a été de respectivement 9,3%, 12,2% et 4,9% sous canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. A la fin de l'étude, 3,0% des patients traités par canagliflozine 100 mg, 4,0% des patients traités par canagliflozine 300 mg et 3,3% des patients traités par placebo ont présenté de telles diminutions. 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.znafw.be). Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.mps.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **Nature et contenu de l'emballage extérieur:** Plaquette thermosérum unitaire perforée en Polychlorure de Vinyle/Aluminium (PVC/Alu). Présentations de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 et de 100 x 1 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** 100 mg: EU/1/13/884/001 (10 comprimés), EU/1/13/884/002 (90 comprimés), EU/1/13/884/003 (90 comprimés), EU/1/13/884/004 (100 comprimés), 300 mg: EU/1/13/884/005 (10 comprimés), EU/1/13/884/006 (30 comprimés), EU/1/13/884/007 (90 comprimés), EU/1/13/884/008 (100 comprimés). **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 25/04/2014. - Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

1. Pour plus de détails à propos des indications spécifiques et utilisation, consultez aussi le RCP d'Invokana. 2. Inzucchi SE, et al. Diabetes Care. 2015;38:140-149. 3. Tahriani AA, Barnett AH, et al. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 10(2013):124-151. 4. A.J. Scheen, Rev Med Liege 2014, 69(12), 692-699.

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 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 30)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

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

Exemple : Hermans C, 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, 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 30) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

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

Example: Hermans C, 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

Solu-Medrol®

Large gamme adaptée aux besoins spécifiques de la corticothérapie systémique

40 mg AOV x 1 ml	€ 9,09
40 mg AOV x 1 ml x 3	€ 16,42
125 mg AOV x 2 ml	€ 15,59
500 mg x 7,8 ml	€ 42,39
1000 mg x 15,6 ml	€ 69,67
SAB 40 mg x 1 ml	€ 9,09
SAB 40 mg x 1 ml x 3	€ 16,42
SAB 125 mg x 2 ml	€ 15,59



1.40850-Sept.-2014

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : SOLU-MEDROL 40 mg - 125 mg - 250 mg Solution injectable ; SOLU-MEDROL 500 mg - 1000 mg - 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable ; SOLU-MEDROL S.A.B. (= Sine Alcohol Benzyllicus) 40 mg - 125 mg - 500 mg - 1000 mg - 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable (méthylprednisolone). **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : La substance active de SOLU-MEDROL est la méthylprednisolone. Elle est présente sous forme de succinate sodique de méthylprednisolone. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **Solution injectable** : système Act-O-Vial : SOLU-MEDROL 40 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL 125 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 125 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL 250 mg Solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 250 mg de méthylprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable** : SOLU-MEDROL 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 500 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 1000 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 2000 mg de méthylprednisolone. **Poudre et solvant pour solution injectable (sans alcool benzyllicus)** : SOLU-MEDROL S.A.B. 40 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 40 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 125 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 125 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 500 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 500 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 1000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 1000 mg de méthylprednisolone. SOLU-MEDROL S.A.B. 2000 mg Poudre et solvant pour solution injectable : chaque flacon contient du succinate sodique de méthylprednisolone correspondant à 2000 mg de méthylprednisolone. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Chaque conditionnement contient une poudre stérile pour injection et une solution stérile. Administration intraveineuse et intramusculaire. **4.1. Indications thérapeutiques** : Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, ou ils sont administrés comme traitement de substitution. **Traitement anti-inflammatoire** : **Affections rhumatismales** : Comme adjuvant pour une utilisation brève (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de : Ostéo-arthrite post-traumatique ; Synovite dans l'ostéo-arthrite ; Arthrite rhumatoïde, y compris l'arthrite rhumatoïde juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire) ; Bursite aiguë et subaiguë ; Epicondylite ; Ténosynovite aseptique aiguë ; Arthrite goutteuse aiguë ; Arthrite psoriasique ; Spondylarthrite ankylosante. **Collagénoses (maladies des complexes immuns)** : Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de : Lupus érythémateux systémique (et néphrite auto-immune) ; Cardite rhumatismale aiguë ; Dermatomyosite systémique (polymyosite) ; Polyarthrite noueuse ; Syndrome de Goodpasture. **Affections dermatologiques** : Pemphigus ; Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson) ; Dermite exfoliative ; Dermite herpétoforme bulleuse ; Dermite séborrhéique grave ; Psoriasis grave ; Mycosis fongique ; Urticaire. **Affections allergiques** : Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne pas réagissant aux traitements conventionnels adéquats, en cas de : Asthme bronchique ; Dermite de contact ; Dermite atopique ; Maladie sérique ; Rhinite allergique saisonnière ou chronique ; Allergie médicamenteuse ; Urticaire après transfusion ; Œdème aigu non-infecté de la glotte (l'adrénaline est le médicament de premier choix). **Affections oculaires** : Affections oculaires graves, aiguës et chroniques de nature allergique et inflammatoire, telles que : Herpès zoster ophtalmique ; Iritis, iridocyclite ; Choriorétinite ; Œdème postérieur diffus et choroïdite ; Névrite optique ; Ophtalmie sympathique. **Troubles gastro-intestinaux** : Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de : Colite ulcéreuse (traitement systémique) ; Entérite régionale (traitement systémique). **Affections respiratoires** : Sarcoidose pulmonaire ; Beryllose ; Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec l'administration simultanée de médicaments antituberculeux adéquats ; Syndrome de Loeffler, ne répondant pas à d'autres traitements ; Pneumonie d'aspiration. **Etats œdémateux** : Pour induire une diurèse ou une rémission de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique, sans urémie, de type idiopathique ou consécutif au lupus érythémateux. **Traitement immunosuppresseur** : Transplantation d'organes. **Traitement d'affections hématologiques et oncologiques** : **Affections hématologiques** : Anémie hémolytique acquise (auto-immune) ; Purpura thrombocytopénique idiopathique chez l'adulte (exclusivement I.V.) ; Administration I.M. est contre-indiquée. **Troubles hématologiques** : Erythroblastopénie (RBC anemia) ; Anémie hypoplasique congénitale (érythroïde). **Affections oncologiques** : Pour le traitement palliatif de : Leucémies et lymphomes chez les adultes ; Leucémies aiguës chez les enfants. **Divers** : Système nerveux : Œdème cérébral dû à une tumeur primaire ou métastatique et/ou liée à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie. Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques ; Traumatisme aigu de la moelle épinière. Le traitement doit commencer moins de huit heures après le traumatisme. Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en combinaison avec une chimiothérapie antituberculeuse adéquate. Trichinose avec implication neurologique ou myocardique. Prévention de nausées et de vomissements à la suite d'un traitement chimiothérapeutique du cancer. **Troubles endocriniens** : Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire. Insuffisance corticosurrénalienne aiguë : Pour ces indications, on donnera la préférence à l'hydrocortisone ou la cortisone. On pourra dans certains cas recourir aux analogues de synthèse à condition de les associer à un minéralocorticoïde. Traitement des états de choc : choc consécutif à une insuffisance corticosurrénalienne ou choc qui ne répond pas à un traitement conventionnel, en cas d'insuffisance corticosurrénalienne avérée ou suspectée (en général, l'hydrocortisone est le produit de choix. Si des effets minéralocorticoïdes sont indésirables, on peut accorder la préférence à la méthylprednisolone). Avant des interventions chirurgicales et en cas de maladie grave ou de traumatisme, chez des patients atteints d'insuffisance corticosurrénalienne connue ou en cas de réserve corticosurrénalienne douteuse. Hypoplasie surrénalienne congénitale. Thyroïdisme non purulente. Hypercalcémie associée au cancer. **4.2. Posologie et mode d'administration** : La solution de succinate sodique de méthylprednisolone peut être administrée par injection I.V. ou I.M. ou par perfusion I.V. L'injection I.V. est préférable pour l'instauration d'un traitement dans les cas d'urgence. Voir tableau ci-dessous pour les posologies recommandées. Chez les nourrissons et les enfants, la dose peut être diminuée mais il vaut mieux baser la posologie sur la gravité de l'état du patient et sa réponse au traitement que sur son âge et son poids corporel. La dose ne sera pas inférieure à 0,5 mg/kg par 24 heures. **Tableau 1 : Posologies recommandées pour le succinate sodique de méthylprednisolone** : Comme adjuvant dans les états critiques : La dose conseillée s'élève à 30 mg/kg, administrée I.V. pendant une période d'au moins 30 minutes. En milieu hospitalier cette dose peut être répétée toutes 4 à 6 heures pendant 48 heures selon la nécessité clinique (voir Précautions particulières). «PULSE-THERAPY» en cas d'exacerbation très sévère et/ou d'échec de la thérapie conventionnelle utilisant les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sels d'or et la pénicillamine : Les posologies suggérées sont : Arthrite rhumatoïde : 1 g I.V. par jour pendant 1, 2, 3 ou 4 jours ou 1 g I.V. par mois pendant 6 mois. Etant donné que les corticoïdes administrés à doses élevées peuvent entraîner une arythmie, ce traitement ne sera entrepris qu'en milieu hospitalier, équipé d'un électrocardiographe et défibrillateur. Ce traitement doit être administré pendant une période d'au moins 30 minutes et peut être répété si une amélioration ne se manifeste pas après une semaine de traitement ou si la condition du patient le nécessite. Prévention des nausées et vomissements à la suite d'une chimiothérapie du cancer : Les posologies suggérées sont : Chimiothérapie à effet émétique faible à modéré : 250 mg I.V. en au moins 5 minutes une heure avant, au début et à la fin de la chimiothérapie. Une phénothiazine chlorée peut être ajoutée à la première dose pour augmenter l'effet. Chimiothérapie à effet émétique sévère : 250 mg I.V. en au moins 5 minutes avec une dose adéquate de métoclopramide ou de butyrophénone une heure avant la chimiothérapie et 250 mg en I.V. au début et à la fin de la chimiothérapie. Traumatisme aigu de la moelle épinière : Le traitement doit démarrer dans les huit heures après le traumatisme. Pour les patients chez lesquels le traitement est initié dans les 3 heures suivant le traumatisme : commencer par une injection en bolus par voie intraveineuse de 30 mg de méthylprednisolone par kilo de poids corporel pendant une période de 15 minutes sous surveillance médicale permanente. Après une pause de 45 minutes, suivant l'administration en bolus, une perfusion continue de 5,4 mg/kg par heure sera administrée pendant 47 heures. Pour la pompe d'infusion, il est préférable de choisir un site d'injection différent de l'injection en bolus. Cette vitesse d'administration de l'injection en bolus ne peut être appliquée que pour cette indication, sous monitoring électrocardiographique et avec un défibrillateur à portée de main. L'administration d'une dose élevée de méthylprednisolone en bolus par voie intraveineuse (doses de plus de 500 mg en moins de 10 minutes) peut provoquer des perturbations du rythme cardiaque, un collapsus circulatoire et un arrêt cardiaque. **Dans les autres indications** : la dose de départ variera de 10 à 500 mg selon l'état clinique. Pour le traitement de courte durée d'états graves et aigus, comme l'asthme bronchique, la maladie sérique, l'urticaire après transfusion et les exacerbations aiguës de la sclérose en plaques, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les doses de départ jusque 250 mg comprises doivent être administrées en I.V. pendant au moins 5 minutes. Les doses supérieures à 250 mg doivent être étalées sur 30 minutes au moins. Les doses ultérieures peuvent être administrées en I.V. ou en I.M. à des intervalles déterminés en fonction de la réaction et de l'état clinique du patient. La corticothérapie est un adjuvant, et non un substitut au traitement conventionnel. Après l'administration pendant plusieurs jours, la dose doit être diminuée ou le traitement doit être progressivement interrompu. Si l'on observe lors d'une affection chronique une rémission spontanée, le traitement doit être interrompu. Pendant des traitements de longue durée, il est conseillé d'effectuer régulièrement des radiographies thoraciques et des tests de laboratoire courants tels que l'analyse d'urine, la glycémie deux heures après le repas, la tension artérielle et le poids corporel. Chez les patients qui ont souffert d'un ulcère gastrique ou d'une dyspepsie grave, la radiographie du tractus gastro-intestinal supérieur est souhaitable. La surveillance médicale s'impose également en cas d'arrêt d'un traitement chronique. Pour l'administration par injection I.V. ou I.M., la solution doit être préparée suivant les instructions. **4.3. Contre-indications** : Mycoses systémiques : Hypersensibilité à la méthylprednisolone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **CONTRE-INDICATIONS RELATIVES** : Groupes à risque particuliers : Les patients qui appartiennent aux groupes à risque suivants doivent être traités sous surveillance médicale rigoureuse et pendant une période aussi courte que possible (voir également les rubriques Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et Effets indésirables : les enfants, les diabétiques, les patients hypertendus, et ceux qui présentent des antécédents psychiatriques, certains états infectieux tels que la tuberculose ou certaines affections virales telles que l'herpès et le zona avec des symptômes oculaires. **4.8. Effets indésirables** : Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée, mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'ailleurs inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants : **Infections et infestations** : masquage d'infections, activation d'infections latentes, infections opportunistes. **Affections du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie, avec ou sans collapsus circulatoire, arrêt cardiaque, bronchospasme). **Affections endocriniennes** : syndrome de Cushing, inhibition de l'axe hypothalamo-surrénalien. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : rétention sodée, rétention aqueuse, alcalose hypokaliémique, diminution de la tolérance glucidique, manifestations de diabète sucré latent, augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémiques oraux chez les diabétiques. En comparaison avec la cortisone ou l'hydrocortisone, les effets minéralocorticoïdes sont sensiblement moins fréquents dans le cas des dérivés de synthèse tels que la méthylprednisolone. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les glucocorticoïdes augmentent l'excrétion de calcium. **Affections psychiatriques** : Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir ; ils vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes. **Affections du système nerveux** : augmentation de la pression intracrânienne avec œdèmes papillaires (pseudotumeur cérébrale), convulsions, vertige. **Affection oculaires** : cataracte sous-capsulaire postérieure, exophtalmie. L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes peut provoquer un glaucome avec lésion éventuelle des nerfs optiques, et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires. Les glucocorticoïdes doivent être administrés avec prudence en cas d'herpès simplex oculaire en raison du risque de perforation cornéenne. **Affections cardiaques** : insuffisance cardiaque congestive chez les patients prédisposés, rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde, arythmies. Après administration I.V. rapide de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone (plus de 0,5 g en moins de 10 minutes), des cas d'arythmie cardiaque et/ou de collapsus circulatoire et/ou d'arrêt cardiaque ont été signalés. Des cas de bradycardie ont été observés pendant ou après l'administration de doses élevées de succinate sodique de méthylprednisolone et peuvent survenir quelques fois soit la vitesse ou durée de perfusion. Des cas de tachycardie ont également été signalés après administration de doses élevées de glucocorticoïdes. **Affections vasculaires** : hypertension, hypotension, pétéchies. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes. **Affections gastro-intestinales** : ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie, hémorragie gastrique, pancréatite, œsophagite, perforation intestinale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : ecchymoses, peau fine et fragile. En cas d'injections sous-cutanées répétées, une atrophie locale au site d'injection peut être observée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : faiblesse musculaire, myopathie stéroïdienne, ostéoporose, nécrose aseptique. **Affections des organes de reproduction et du sein** : menstruation irrégulière. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : cicatrisation retardée, inhibition de la croissance chez l'enfant. **Investigations** : perte de potassium. Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des taux d'AST (SGOT) d'ALT (SGPT) et d'AF, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques. Bilan azoté négatif dû au catabolisme protéique, augmentation de la tension intra-oculaire, inhibition possible des tests cutanés. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : fractures par tassement vertébral, fracture pathologique, déchirure tendineuse (surtout du tendon d'Achille). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : 277553F12, 277577F12, 2775193F12, 2775102F12, 2775103F12, 2775138F12, 2775173F12, 2775174F12, 2775196F12, 2775197F12, 2775198F12. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : A. Date de première autorisation : 23 décembre 1966 ; B. Date de renouvellement : 10. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 08/2012. **STATUT DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale.

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.

Prix public : 12,60€
Ticket modérateur : 6,77€

α-RIX-Tetra®

LA NOUVELLE GÉNÉRATION
EN VACCINATION CONTRE LA GRIPPE

4 SOUCHES
1 VACCIN

Protection plus large
contre la grippe et
ses complications*1-3

* Comparée aux vaccins antigrippaux trivalents
en cas de mismatch de la lignée B.

RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Veillez vous référer au résumé des caractéristiques du produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament.

▼ 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.

DENOMINATION DU MÉDICAMENT α-RIX-Tetra, suspension injectable en seringue préremplie - BE456924 Vaccin antigrippal (virion fragmenté, inactivé) **Classe pharmacothérapeutique** : vaccin contre la grippe, code ATC : J07B02 **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Virus grippaux (fragmentés, inactivés) contenant les souches suivantes* : A/California/7/2009 (H1N1) souche analogue pdm09 utilisée (NIB-74xp) dérivée de A/Christchurch/16/2010 15 microgrammes HA** A/Texas/50/2012 (H3N2) souche dérivée utilisée (NYMC X-223A) 15 microgrammes HA** B/Massachusetts/02/2012 souche dérivée utilisée (NYMC BX-51B) (lignée Yamagata) 15 microgrammes HA** B/Brisbane/60/2008 (lignée Victoria) 15 microgrammes HA** par dose de 0,5 ml * propagés sur œufs de poule fécondés provenant d'un élevage de poulets en bonne santé ** hémagglutinine Ce vaccin répond aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (applicables dans l'Hémisphère Nord) et aux recommandations de l'Union Européenne pour la saison 2014-2015. α-RIX-Tetra peut contenir des traces d'œuf (comme de l'ovalbumine, des protéines de poulet), du formaldéhyde, du sulfate de gentamicine ou du désoxycholate de sodium utilisés par le procédé de fabrication (voir rubrique 'contre-indications'). **Indications thérapeutiques** α-RIX-Tetra est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour prévenir la grippe causée par les deux sous-types de virus grippal A et les deux types de virus grippal B contenus dans le vaccin. L'utilisation d'α-RIX-Tetra doit être basée sur les recommandations officielles. La revaccination annuelle avec ce vaccin est recommandée parce que l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et que les souches circulantes de virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre. **Posologie et mode d'administration** Posologie Adultes : 0,5 ml Population pédiatrique Enfants de 36 mois et plus : 0,5 ml. Pour les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines. Enfants de moins de 3 ans : la sécurité et l'efficacité d'α-RIX-Tetra chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été établies. **Mode d'administration** Administrer par injection intramusculaire. **Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament** Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. du RCP complet. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (du RCP complet) ou à tout composant pouvant être présent dans le vaccin à l'état de traces tel que œufs (ovalbumine, protéines de poulet), formaldéhyde, sulfate de gentamicine ou désoxycholate de sodium. L'injection doit être reportée chez les patients souffrant d'une maladie fébrile ou d'une infection aiguë. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Conformément aux bonnes pratiques cliniques, la vaccination doit être précédée d'une évaluation des antécédents médicaux (en particulier des vaccinations antérieures et de l'éventuelle apparition d'effets indésirables) et d'un examen clinique. Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de surveiller la personne vaccinée et de disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin. Les patients atteints d'un déficit immunitaire endogène ou iatrogène peuvent avoir une production d'anticorps insuffisante. α-RIX-Tetra n'est pas efficace contre toutes les souches possibles de virus de la grippe. α-RIX-Tetra est destiné à protéger contre les souches de virus à partir desquelles le vaccin est préparé et contre les souches étroitement apparentées. Comme pour tout vaccin, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés. α-RIX-Tetra ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire. Comme avec les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, α-RIX-Tetra doit être administré avec prudence chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation en raison du risque de saignement qui peut survenir après administration intramusculaire chez ces sujets. Une syncope (évanouissement) peut survenir après toute vaccination, ou même avant, en particulier chez les adolescents, comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement. Interférence avec les tests sérologiques : Voir rubrique 4.5. du RCP complet. **Effets indésirables Essais cliniques Résumé du profil de sécurité** : Au cours de deux études cliniques, des adultes sains âgés de 18 ans et plus et des enfants sains âgés de 3 à 17 ans ont reçu α-RIX-Tetra (plus de 3 000 adultes et 900 enfants) ou le vaccin antigrippal trivalent de GlaxoSmithKline α-RIX® (plus de 1 000 adultes et 900 enfants). Des fréquences similaires d'événements indésirables ont été observées chez les sujets ayant reçu α-RIX-Tetra et α-RIX®. Dans tous les groupes d'âge, la réaction indésirable locale la plus fréquemment rapportée après la vaccination était une douleur au site d'injection (36,4% à 40,9%). Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (11,1%), céphalées (9,2%) et myalgies (11,8%). Chez les sujets âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (12,6%), myalgie (10,9%) et céphalées (8,0%). Chez les sujets âgés de 3 à 5 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : somnolence (9,8%) et irritabilité (11,3%). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés pour α-RIX-Tetra sont énumérés par dose selon les catégories de fréquences suivantes : Très fréquent ≥ 1/10 - Fréquent ≥ 1/100, < 1/10 - Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/10 000 - Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000 000 - Très rare < 1/10 000 000 **Trouble du métabolisme et de la nutrition** : Fréquent : perte d'appétit/Affections psychiatriques : Très fréquent : irritabilité/Affections du système nerveux : Fréquent : somnolence, céphalées - Peu fréquent : sensation vertigineuse² **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, vomissements, diarrhées et/ou douleurs abdominales) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : éruption cutanée² **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Très fréquent : myalgies Fréquent : arthralgies **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Très fréquent : douleur au site d'injection, fatigue - Fréquent : rougeur au site d'injection³, gonflement au site d'injection³, frissons, fièvre Peu fréquent : hématome au site d'injection², prurit au site d'injection³ rapporté comme un symptôme sollicité chez les sujets âgés de moins de 6 ans³ rapporté chez des sujets adultes³ rapporté chez des sujets âgés de 3 ans à 17 ans³ très fréquent chez des sujets âgés de 3 ans à 17 ans De plus, les effets indésirables suivants ont été rapportés dans les précédentes études avec α-RIX : **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : sudation **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : induration au site d'injection **Données post-commercialisation** Il n'y a pas eu d'exposition post-commercialisation à α-RIX-Tetra. Cependant, comme les trois souches grippales contenues dans α-RIX® sont incluses dans α-RIX-Tetra, les effets indésirables suivants, observés avec α-RIX® au cours de la surveillance post-commercialisation, peuvent survenir chez les sujets recevant α-RIX-Tetra après l'autorisation de mise sur le marché. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Rare : lymphadénopathie transitoire **Affections du système immunitaire** : Rare : réactions allergiques (y compris réactions anaphylactiques) **Affections du système nerveux** : Rare : névrite, encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré* *Des notifications spontanées de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportées après vaccination avec α-RIX®. Cependant, aucune relation causale n'a été établie entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Rare : urticaire, prurit, érythème, angio-œdème **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Rare : syndrome pseudo-grippal, malaise **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la 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> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Biologicals S.A. rue de l'Institut, 89 - 1330 RIXENSART **MODE DE DELIVRANCE** : sur prescription médicale **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Décembre 2014 (version 2).

Références : 1. Reed C, et al. Public health impact of including two lineages of influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. Vaccine 2012; 30: 1993 - 1998. 2. Ambrose CS, Levin MJ The rationale for quadrivalent influenza vaccines. Hum Vaccin - Immunother. 2012; 8: 81-88. 3. ACIP US. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2013-2014. MMWR Recomm Rep. 2013; 62: 1-43.

ultibro[®]

breezhaler[®]

xolair[®]

omalizumab