

**AVRIL 2014**

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



**Louvain  
médical**

**HÉMATOLOGIE** • Antithrombotiques et gestes invasifs

**DIABÉTOLOGIE** • Actualité : Le Bydureon®

**ANESTHÉSIOLOGIE** • Syndrome des loges per-opératoire

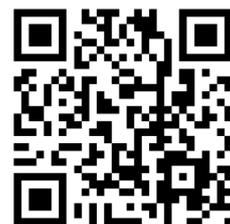
**MALADIES RARES** • Mutation du gène HNF1 $\beta$

**GYNÉCOLOGIE** • Stérilet et complications

**MÉDECINE PHYSIQUE** • Sport et traumatismes musculaires

# *Pradaxa*<sup>®</sup>

dabigatran etexilate





## ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

### Hématologie

#### GUIDE PRATIQUE DE L'UTILISATION DES AGENTS ANTITHROMBOTIQUES LORS DE GESTES INVASIFS PROGRAMMÉS

C. Hermans, C. Lambert ..... 163

### Diabétologie

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

M. Buysschaert ..... 183

## ARTICLES ORIGINAUX

### Anesthésiologie

#### DÉVELOPPEMENT D'UN SYNDROME DES LOGES PER- OPÉATOIRE : LA SPECTROSCOPIE TRANSCUTANÉE DU PROCHE INFRA-ROUGE PEUT-ELLE REPRÉSENTER UN OUTIL DE PRÉVENTION OU DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE ?

F. Lois, P. Forget, D. Léonard, F. Ponchon,  
M. Vanhoonacker, S. Von Montigny, Ch. Remue,  
A. Kartheuser, M. De Kock ..... 189

### Maladies rares

#### HNF1 $\beta$ : UN GÈNE, PLUSIEURS PHÉNOTYPES

T.-A. Ho, N. Godefroid, O. Devuyt, Y. Pirson,  
T. Demaret, K. Dahan ..... 197

### Gynécologie

#### MIGRATION TUBAIRE D'UN STÉRILET

S. Mertens, M. Wayembergh, S. Gillerot, M. Jouret ..... 203

### Médecine physique et réadaptation

#### DELAYED ONSET MUSCLE SORENESS (DOMS)

E. Theunissen, F. Lecouvet, J-M Vanmarsenille ..... 209

## COMITÉ D'HONNEUR

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

## RÉDACTION

- Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS  
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

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

### Comité de lecture :

- |                  |                |               |
|------------------|----------------|---------------|
| ▶ M. BUYSSCHAERT | PH. HANTSON    | R. OPSOMER    |
| B. BOLAND        | V. HAUFROID    | D. PESTIAUX   |
| Y. BOUTSEN       | J.J. HAXHE     | V. PREUMONT   |
| CH. BROHET       | M.P. HERMANS   | C. REYNART    |
| 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. LENGELE     | B. TOMBAL     |
| S.N. DIOP        | J. LONGUEVILLE | J. VANKALCK   |
| J. DONCKIER      | A. LUTS        | D. VANPEE     |
| CH. DREZE        | D. MATTER      | D. VANTHUYNE  |
| A. FERRANT       | J.M. MALOTEUX  | G. VERELLEN   |
| J.L. GALA        | L. MAROT       | L. WILMOTTE   |
| A. GEUBEL        | J.L. MEDINA    | J.C. YOMBI    |
| P. GIANELLO      | M. MELANGE     |               |
| M. GRAF          | D. MOULIN      |               |

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

### Administrateurs :

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

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

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

## COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE  
▶ Louvain Médical asbl,  
avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles  
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80  
E-mail : [isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto: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](mailto:jean.pierre.felix@skynet.be)

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

[www.louvainmedical.be](http://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<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année.

## ÉDITEUR RESPONSABLE

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

## COUVERTURE

Mikael Damkier - Folia.com

<b>CARTE BLANCHE</b> <b>ENTRE IMPUNITÉ ET TOLÉRANCE ZÉRO,</b> <b>DES ANCIENS AUX NOUVEAUX ANTICOAGULANTS</b>	
C. Hermans .....	215
<b>IN MEMORIAM</b> <b>UN PROFESSEUR HORS DU COMMUN NOUS A QUITTÉS</b>	
Pr Michel Lechat - 1927-2014 .....	217
<b>ANNONCE</b> <b>PSYCART, DU PHARMACEUTIQUE À L'ASSOCIATIF...</b>	
F. Rolain .....	220
<b>Directives</b> .....	222



**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](mailto:communication-externe-saintluc@uclouvain.be)

# EFEXOR-EXEL®\*

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

La marque originale à bas prix



Commandez vos échantillons et vos brochures patients sur [www.pfizerpro.be](http://www.pfizerpro.be)



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



**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Efexor-Exel 37,5 mg : chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg : chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg : chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg : gélule opaque avec tête grise claire et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg : gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4.1 Indications thérapeutiques.** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble d'anxiété sociale. Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration. Episodes dépressifs majeurs.** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. **Trouble d'anxiété généralisée.** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble d'anxiété sociale.** La posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Il n'a pas été démontré que des posologies plus élevées permettraient d'obtenir un bénéfice additionnel. Cependant, chez certains patients qui ne répondent pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés.** Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par ex. : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.** La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique.** D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale.** Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/minute, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GRF < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine.** L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédente prescrit peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération prolongée peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération prolongée de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphérodites qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphérodites est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 Effets indésirables.** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique.** Fréquence indéterminée : Thrombocytopenie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie arégénérative, neutropénie, pancytopenie. **Affections du système immunitaire.** Fréquence indéterminée : Réaction anaphylactique. **Affections endocriniennes.** Fréquence indéterminée : Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : Perte d'appétit. Fréquence indéterminée : Hyponatrémie. **Affections psychiatriques.** Fréquent : Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux. **Peu fréquent :** Hallucinations, déréalisation, agitation, Trouble de l'orgasme (femmes), Apathie, Hypomanie, Bruxisme. **Rare :** Manie. **Fréquence indéterminée :** Idées et comportements suicidaires\*\*, Délire, agressivité\*\*. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées\*\*\*. Fréquent : Sédation, Tremblements, Paresthésies, Hypertonie. **Peu fréquent :** Akathisie/Agitation psychomotrice, Syncope, Myoclonies, Troubles de la coordination et de l'équilibre, dysgueusie. **Rare :** Convulsions. **Fréquence indéterminée :** Syndrome Neuroleptique Malin (SNM), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidales incluant dystonie et dyskésie, Dyskinésie tardive. **Affections oculaires.** Fréquent : Troubles visuels, incluant vision troubles, Mydriase, Troubles de l'accommodation. Fréquence indéterminée : Glaucome à angle fermé. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : Tinnitus. Fréquence indéterminée : Vertiges. **Affections cardiaques.** Fréquent : Palpitations. **Peu fréquent :** Tachycardie. **Fréquence indéterminée :** Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes). **Affections vasculaires.** Fréquent : Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur). **Peu fréquent :** Hypertension orthostatique. **Fréquence indéterminée :** Hypotension, Hémorragie (saignement muqueux). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Fréquent : Bâillements. **Peu fréquent :** Dyspnée. **Fréquence indéterminée :** Eosinophilie pulmonaire. **Affections gastro-intestinales.** Très fréquent : Nausées, sécheresse buccale. Fréquent : Vomissements, Diarrhée Constipation. **Peu fréquent :** Hémorragie gastro-intestinale. **Fréquence indéterminée :** Pancréatite. **Affections hépatobiliaires.** Fréquence indéterminée : Hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés.** Très fréquent : Hypersudation (incluant sueurs nocturnes). **Peu fréquent :** Angio-œdème, Réaction de photosensibilité, Erythème, Eruption, Alopecie. **Fréquence indéterminée :** Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires.** Fréquent : troubles urinaires (essentielle retard mictionnel), Pollakiurie. **Peu fréquent :** rétention urinaire. **Rare :** incontinence urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Fréquent : Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fréquent : Asthénie, fatigue, frissons. **Investigations.** Fréquent : Augmentation de la cholestérolémie. **Peu fréquent :** Prise de poids, perte de poids. **Fréquence indéterminée :** Allongement du QT à l'électrocardiogramme, Allongement du temps de saignement, Augmentation de la prolactinémie. **Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). \*\*\*** Dans les essais cliniques poolés, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine contre le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutalement conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Patients pédiatriques.** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des essais contrôlés contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables de type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196533, Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en fiocons : BE422003, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en fiocons : BE422012, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en fiocons : BE421994. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** Date de première autorisation : Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002. Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 08/2013. Sur prescription médicale.

# CONGRÈS UCL Médecine générale

Jeudi 22  
Vendredi 23  
Samedi 24

MAI

# 2014

## Jeudi 22 mai

De 09h00 à 17h00

### Thérapeutique

- Aide à l'arrêt du tabac (*Laurence Galanti*)
- Hormonothérapie de substitution (*Raffaella Votino*)
- Du bon usage des glucocorticoïdes (*Dominique Maiter*)

### Cardiologie

- Les palpitations à 30 ans, 50 ans, 60 ans (*Cynthia Barbraud*)
- L'insuffisance cardiaque à domicile (*Laurence Gabriel*)
- Suivi après un accident coronarien aigu (*David Vancreaynest*)

Walking diner

### Echange des données médicales : aspects éthiques et plus-values

- Communication des données de santé : un souci pour tout citoyen (*Laurent Ravez*)
- Des données pour mieux soigner (*Didier Du Boullay*)

+ Remise du Prix Sonnet et présentation du projet du lauréat



### Oncologie

- Nouveautés dans le cancer de la prostate (*Jean-Pascal Machiels*)
- Gestion des effets secondaires des nouvelles thérapies (*François Duhoux*)
- Prise en charge de la neutropénie fébrile à domicile (*Yves Humblet*)

## Samedi 24 mai

De 09h00 à 12h30

### Allergologie

- Prise en charge de l'anaphylaxie en MG (*Françoise Pirson*)
- Tests d'allergie : présentation générale (*Charles Pilette*)
- Allergie ou intolérance alimentaire (*Françoise Pirson et Charles Pilette*)

### Rhumatologie

- Comment identifier l'arthrite débutante ? (*Patrick Durez*)
- La miniarthroscopie diagnostique : au cœur de l'arthrite (*Bernard Lauwerys*)
- Apports et pièges de la sérologie auto-immune rhumatismale (*Frédéric Houssiau*)

## Vendredi 23 mai

De 09h00 à 17h00

### Gynécologie

- La femme enceinte malade (*Corinne Hubinont*)
- Quelle contraception en 2014 ? (*Pascale Jadoul*)
- Infections sexuellement transmissibles : vieux dangers, nouvelles recettes (*Jean-Luc Squifflet*)

### Gastroentérologie

- Hépatites chroniques B et C : qui dépister et qui traiter ? (*Yves Horsmans*)
- Du saignement occulte au dépistage du cancer colique : nouveautés dans les techniques endoscopiques et la vidéocapsule (*Anne Druetz*)
- Chirurgie colorectale : vers un plus grand respect de l'intégrité corporelle (*Alex Kartheuser*)

Walking diner

### Qualité et sécurité des données : aspects pratiques

- Faut-il avoir peur de e-Health ? (*Jacques de Toef*)
- Expérience de terrain (*Paul Kechtermans*)
- Bilan du Réseau Santé Wallon (*André Vandenberghe*)



### Dermatologie

- Kératoses actiniques: risques et prise en charge (*Bernard Leroy*)
- Sport, soleil et peau (*Claire Dachelet*)
- Votre diagnostic docteur ? (*Dominique Tennstedt*)

## Lieu

# UCL Bruxelles

Auditoires cliniques

Roi Baudouin B

Avenue Mounier

1200 Bruxelles

Informations et inscription :

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

► **GUIDE PRATIQUE DE L'UTILISATION DES AGENTS ANTITHROMBOTIQUES LORS DE GESTES INVASIFS PROGRAMMÉS**

C. Hermans, C. Lambert

*Louvain Med.* 2014; 133 (4) : 163-180

Un nombre croissant de patients bénéficie d'un traitement antithrombotique qu'il s'agisse d'agents antiplaquettaires ou anticoagulants, utilisés seuls et de plus en plus souvent en association. La gestion de ces agents antithrombotiques à l'occasion de gestes invasifs (opérations, biopsies, ponctions) est souvent problématique. Elle doit mettre en balance les risques thrombotiques liés à leur arrêt et les risques hémorragiques liés à leur poursuite. En l'absence d'évidences permettant une gestion scientifiquement validée de tous les scénarios possibles, ce guide résume les stratégies d'utilisation des divers antithrombotiques dans ces circonstances.

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

M. Buysschaert

*Louvain Med.* 2014; 133 (4) : 183-187

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

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

► **DÉVELOPPEMENT D'UN SYNDROME DES LOGES PER-OPÉATOIRE : LA SPECTROSCOPIE TRANSCUTANÉE DU PROCHE INFRA-ROUGE PEUT-ELLE REPRÉSENTER UN OUTIL DE PRÉVENTION OU DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE ?**

F. Lois, P. Forget, D. Léonard, F. Ponchon, M. Vanhoonacker, S. Von Montigny, Ch. Remue, A. Kartheuser, M. De Kock

*Louvain Med.* 2014; 133 (4) : 189-195

**Objectif**

Le syndrome des loges sur jambes saines est une complication rare mais grave de la période péri-opératoire. L'objectif de ce travail est de revoir la physiopathologie, le diagnostic, les moyens de prévention et le traitement du syndrome des loges et ainsi que la place de l'oxymétrie transcutanée dans ce contexte.

**Sources de données**

Recherche dans la banque de données Medline/Pubmed sans limite de temps des articles de langue anglaise et française avec les mots-clés suivants « compartiment syndrome », « well legs syndrome » en étendant la recherche aux références des articles trouvés.

**Sélection des travaux**

Tous les articles originaux et les lettres ont été considérés, y compris les cas cliniques.

**Extraction des données**

Les articles ont été analysés pour leur pertinence dans le contexte périopératoire.

**Synthèse des données**

Le syndrome des loges sur jambes saines est une complication rare mais grave de la période péri-opératoire. Il survient essentiellement lors des procédures de longue durée ou en position de lithotomie. La spectroscopie transcutanée du proche infrarouge et plus particulièrement l'In Vivo Optical Spectroscopy (INVOS) offre une capacité de monitoring non-invasif continu de la saturation régionale en oxygène. Cette mesure continue permet d'évaluer la durée de l'ischémie. Sa profondeur d'analyse de 1,5 à 3 cm permet d'évaluer l'ensemble de la loge jambière antérieure qui est, avec la loge postérieure profonde, la plus à risque de développer un syndrome des loges.

**Conclusion**

L'INVOS pourrait donc être un outil intéressant de prévention ou de détection précoce d'un syndrome des loges débutant.

### ► HNF1 $\beta$ : UN GÈNE, PLUSIEURS PHÉNOTYPES

T.-A. Ho, N. Godefroid, O. Devuyst, Y. Pirson,  
T. Demaret, K. Dahan

*Louvain Med.* 2014; 133 (4) : 197-200

La mutation du gène HNF1 $\beta$  conduit à une maladie de présentation très variable, allant de la forme la plus classique, associant kystes rénaux et diabète, à des manifestations cliniques moins spécifiques et parfois isolées, comme une malformation des voies urinaires, une anomalie génitale, un retard mental, en passant par des observations asymptomatiques, comme une atrophie pancréatique, une cholestase biologique, une hypomagnésémie. La confirmation génétique de cette maladie, de transmission autosomique dominante, mais dont le taux de néomutation est élevé, permet de proposer au patient une prise en charge et un conseil génétique appropriés.

### ► MIGRATION TUBAIRE D'UN STÉRILET

S. Mertens, M. Wayembergh, S. Gillerot, M. Jouret

*Louvain Med.* 2014; 133 (4) : 203-207

Nous décrivons la migration atypique d'un stérilet au niveau proximal tubaire. La perforation utérine fait partie des complications possibles du stérilet. Afin d'exclure une migration, il est recommandé de réaliser une échographie de contrôle 6 à 8 semaines après l'insertion. Dans le cas de notre patiente, les conséquences sont, outre l'insécurité contraceptive, le risque d'hydrosalpinx et de pyosalpinx. La patiente était asymptomatique, elle était en aménorrhée et présentait un endomètre atrophique. Aucune grossesse n'est survenue depuis l'insertion. Le stérilet hormonal étant encore partiellement intracavitaire, nous postulons donc que l'effet hormonal et contraceptif était toujours présent.

### ► DELAYED ONSET MUSCLE SORENESS (DOMS)

E. Theunissen, F. Lecouvet, J-M Vanmarsenille

*Louvain Med.* 2014; 133 (4) : 209-213

Certains traumatismes musculaires, liés à la réalisation d'activités sportives inhabituelles, peuvent avoir une expression retardée.

Ces DOMS (*Delayed Onset Muscle Soreness*) surviennent en général 24 à 72 heures après l'effort, sont essentiellement causés par un travail musculaire excentrique et évoluent favorablement en quelques jours.

Les cas cliniques présentés confirment que cette pathologie peut également toucher les membres supérieurs et qu'elle peut s'accompagner d'atteinte articulaire.

	Prix public	Tick. mod. ordinaire	Tick. mod. prefer.	Supplément
56 x 90 mg	€ 73,67	€ 11,80	€ 7,80	n.a.
168 x 90 mg	€ 202,60	€ 14,70	€ 9,70	n.a.

En réduisant le risque de mortalité CV avec  
**BRILIQUE™<sup>1</sup>** on pourrait **sauver**



                     **de vies**  
chez les patients SCA\*

\* en comparaison avec clopidogrel  
1. Wallentin L *et al.* *NEJM* 2009;361:1045-57  
CV = cardiovasculaire, SCA = syndrome coronarien aigu

**INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT BRILIQUE 90 mg, comprimés pelliculés. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de ticagrelor. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés ronds, biconvexes, jaunes portant la mention « 90 » au-dessus d'un « T » sur une face, l'autre face étant lisse. 4. **DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AINSTEMI]) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). Pour plus d'informations, voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP. 4.2 **Posologie et mode d'administration** Posologie Le traitement par Brilique doit être initié à une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour. Les patients sous Brilique doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique (AAS) tous les jours, sauf contre-indication spécifique. Après une dose initiale de 180 mg, Brilique doit être utilisé avec une dose d'entretien d'AAS de 75-150 mg (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Brilique soit cliniquement indiqué (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). L'expérience thérapeutique au-delà de 12 mois est limitée. Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt prématuré de tout traitement antiagrégant plaquettaire, y compris de Brilique, pourrait augmenter le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'infarctus du myocarde lié à la pathologie sous-jacente du patient. Par conséquent, les interruptions prématurées de traitement doivent être évitées. Les oublis d'une dose doivent aussi être évités. En cas d'oubli, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique de 90 mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante. Les patients traités par le clopidogrel peuvent directement passer à Brilique si besoin (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Le remplacement de prasugrel par Brilique n'a pas été étudié. **Populations particulières** Patients plus âgés Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Patients présentant une insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (voir rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucune information n'est disponible concernant le traitement des patients en hémodialyse, le traitement par Brilique n'est donc pas recommandé chez ces patients. Patients présentant une insuffisance hépatique Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. Brilique n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques "Contre-indications", "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Population pédiatrique La sécurité d'emploi et l'efficacité de Brilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication approuvée chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Mode d'administration orale. Brilique peut être administré avec ou sans repas. 4.3 **Contre-indications** - hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP (voir rubrique "Effets indésirables"). - Syndrome pathologique en cours - Antécédent d'hémorragie intracranienne (voir rubrique "Effets indésirables") - Insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP) - L'administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, en raison du fait qu'il peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). 4.4 **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Risque de saignement Durant l'étude pivot de phase 3 (PLATO [PLATElet Inhibition and Patient Outcomes]), 18 624 patients), les principaux critères d'exclusion incluaient une augmentation du risque de saignement, une thrombocytopénie cliniquement significative ou une anémie, un antécédent de saignement intracranien, un saignement gastro-intestinal au cours des 6 derniers mois ou une chirurgie majeure au cours des 30 derniers jours. Les patients présentant un syndrome coronaire aigu, traités avec Brilique et AAS, ont présenté une augmentation du risque de saignement majeur non consécutif à une chirurgie de pontage aorto-coronaire, ainsi que, de façon plus générale, des saignements requérant une attention médicale, c'est à dire saignements Majeurs + Mineurs suivant la classification PLATO, mais pas de saignements fatals ou engageant le pronostic vital (voir rubrique "Effets indésirables"). Par conséquent, l'utilisation de Brilique chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ces risques et les bénéfices en termes d'événements cardiovasculaires. Si le traitement est cliniquement indiqué, Brilique doit être utilisé avec prudence dans les groupes de patients suivants : • Patients à risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal actuel ou récent). L'utilisation de Brilique est contre-indiquée chez les patients ayant un saignement pathologique en cours, les patients ayant un antécédent d'hémorragie intracranienne et chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique "Contre-indications"). • Patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24 heures autour de l'administration de Brilique. Il n'existe aucune donnée concernant l'efficacité hémostatique des transfusions plaquettaires pendant le traitement par Brilique ; les taux circulants de Brilique sont susceptibles d'inhiber cet effet. L'administration concomitante de Brilique et de desmopressine ne diminuant pas le temps de saignement, il est peu probable que la desmopressine soit efficace dans la prise en charge thérapeutique des événements hémorragiques (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Un traitement anti-fibrinolytique (acide aminocaproïque ou acide tranexamique) et/ou le facteur VIIa recombinant peuvent améliorer l'hémostase. Le traitement par Brilique peut être repris après l'identification de la cause des saignements et leur contrôle. Chirurgie Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qu'ils prennent Brilique avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Dans l'étude PLATO, chez les patients ayant eu un pontage aorto-coronaire (PAC), Brilique a entraîné une fréquence de saignements plus élevée que le clopidogrel quand il est arrêté 1 jour avant la chirurgie mais a entraîné une fréquence de saignements majeurs égale à celle du clopidogrel quand il est arrêté 2 jours ou plus avant la chirurgie (voir rubrique "Effets indésirables"). Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, Brilique doit être arrêté sept jours avant la chirurgie (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Patients présentant un risque d'événements bradycardiques Des pauses ventriculaires essentiellement asymptomatiques ayant été observées dans une étude clinique antérieure, les patients avec un risque accru de bradycardie (par exemple, patients ayant un syndrome de dysfonctionnement sinusal sans stimulateur cardiaque, un bloc auriculoventriculaire du 2<sup>ème</sup> ou du 3<sup>ème</sup> degré ou une syncope liée à une bradycardie) ont été exclus de l'étude principale PLATO évaluant l'efficacité et la tolérance de Brilique. Par conséquent, en raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation de Brilique chez ces patients (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). De plus, Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association à des médicaments connus pour induire des bradycardies. Cependant, aucune manifestation d'un effet indésirable cliniquement significatif n'a été observée dans l'étude PLATO après l'administration concomitante d'un ou de plusieurs médicaments connus pouvant induire une bradycardie (par exemple 96 % de patients sous bêta-bloquants, 33 % sous inhibiteurs calciques diltiazem et vérapamil, et 4 % sous digoxine) (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP) Durant la sous étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentant des pauses ventriculaires ≥3 secondes avec le ticagrelor qu'avec le clopidogrel pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu. L'augmentation du nombre de pauses ventriculaires détectées dans Holter avec le ticagrelor était plus importante chez les patients ayant une insuffisance cardiaque chronique (ICC) que dans la population générale de l'étude durant la phase aiguë du SCA, mais pas à 1 mois avec le ticagrelor ou comparé au clopidogrel. Il n'y a pas eu de effets indésirables cliniques associés à ce trouble (incluant syncope ou la pose de pacemaker) dans cette population de patients (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Dyspnée Une dyspnée a été rapportée chez 13,8 % des patients traités par Brilique et chez 7,8 % des patients traités par clopidogrel. Chez 2,2 % des patients traités par clopidogrel, les investigateurs ont considéré que la dyspnée était liée au traitement par Brilique. Elle est généralement légère à modérée et disparaît souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme/une BPCO peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous Brilique (voir rubrique "Effets indésirables"). Ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et/ou de BPCO. Le mécanisme n'a pas été élucidé. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si le symptôme est mal toléré, le traitement par Brilique doit être interrompu. Élévations de la créatinine Le taux de créatinine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique (voir rubrique "Effets indésirables"). Le mécanisme n'a pas été élucidé. La fonction rénale doit être évaluée après un mois et ensuite selon les pratiques médicales de routine, avec une attention particulière pour les patients >75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/sévère et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. Augmentation d'acide urique Dans l'étude PLATO, les patients sous ticagrelor avaient un risque plus élevé d'hyperuricémie que ceux recevant du clopidogrel (voir rubrique "Effets indésirables"). La prudence s'impose lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperuricémie ou de goutte. Par mesure de précaution, l'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie urémique est déconseillée. Autres En se basant sur la relation observée dans PLATO entre la dose d'entretien d'AAS et l'efficacité relative du ticagrelor comparé aux puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, clarithromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée (voir rubriques "Contre-indications" et "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Elle peut conduire à une augmentation importante de l'exposition à Brilique (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). L'administration concomitante de Brilique avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phenobarbital) doit être évitée, car l'administration concomitante peut entraîner une diminution de l'exposition et de l'efficacité du ticagrelor (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). L'administration concomitante de Brilique et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride et des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée, puisque le ticagrelor peut augmenter l'exposition à ces médicaments (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). L'administration concomitante de Brilique et de doses de simvastatine ou de lovastatine de plus de 40 mg n'est pas recommandée (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Une étroite surveillance clinique et biologique est recommandée quand la digoxine est administrée de manière concomitante avec Brilique (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Aucune donnée n'est disponible sur l'administration concomitante de Brilique avec le vérapamil et la quinidine, médicaments qui sont des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) et des inhibiteurs modérés du CYP3A4 qui pourraient augmenter l'exposition au ticagrelor. Si l'association ne peut pas être évitée, leur administration concomitante doit être faite avec prudence (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). 4.5 **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité d'emploi La sécurité d'emploi de Brilique chez les patients présentant des syndromes coronaire aigus (angor instable, NSTEMI et STEMI) a été évaluée dans la large étude pivot de phase 3 PLATO (PLATElet Inhibition and Patient Outcomes), 18 624 patients) qui compare les patients traités par Brilique (dose de charge de 180 mg et dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour) et des patients traités par clopidogrel (dose de charge de 300 à 600 mg, suivie d'une dose d'entretien de 75 mg une fois par jour), les deux groupes recevant en association de l'acide acétylsalicylique (AAS) et d'autres traitements standards. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor étaient la dyspnée, les contusions et les épistaxis et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans des études utilisant Brilique (Tableau 1). Ces effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de leur classe de système d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : Très fréquent (≥1/10), Fréquent (≥1/100 à <1/10), Peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), Rare (≥1/10 000 à <1/1 000), Très rare (<1/10 000), Inconnu (ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du métabolisme et de la nutrition			Hyperuricémie <sup>a</sup>
Affections psychiatriques			Confusion
Affections du système nerveux		Hémorragie intracranienne <sup>b</sup> , Etourdissement, Céphalée	Paresthésie
Affections oculaires		Hémorragie oculaire (intra-oculaire, conjonctivale, rétinienne)	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Hémorragie de l'oreille, Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée <sup>c</sup> , Épistaxis	Hémoptysie	
Affections gastro-intestinales	Hémorragie gastro-intestinale <sup>d</sup>	Hématémèse, Hémorragie d'un ulcère gastro intestinal <sup>e</sup> , Hémorragie hémorroïdale, Hémorragie nasale, Hémorragie orale (incluant saignement gingival), Vomissement, Diarrhée, Douleur abdominale, Nausée, Dyspepsie	Hémorragie rétroperitonéale, Constipation
Affections de la peau et de la tige sous-cutané	Saignement sous-cutané ou dermique <sup>f</sup> , Contusion <sup>g</sup>	Eruption cutanée, Prurit	
Affections musculo-squelettiques des tissus mous et des os			Hématrhose <sup>h</sup>
Affections du rein et des voies urinaires		Saignement des voies urinaires <sup>h</sup>	
Affections du système reproducteur et du sein		Saignement vaginal (incluant métrorragie)	
Investigations			Augmentation de la créatininémie
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Hémorragie au site de procédure <sup>i</sup>	Hémorragie post procédurale, Hémorragie	Hémorragie au niveau d'une plaie, Hémorragie d'origine traumatique
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité incluant angio-œdème	

Les effets indésirables ayant une signification similaire ont été regroupés ensemble dans le tableau et incluent des termes médicaux comme décrits ci-dessous : <sup>a</sup>Hyperuricémie, Augmentation du taux d'acide urique dans le sang ; <sup>b</sup>Hémorragie cérébrale, Hémorragie intracranienne, AVC hémorragique ; <sup>c</sup>Dyspnée, Dyspnée d'effort, Dyspnée de repos, Dyspnée nocturne ; <sup>d</sup>Hémorragies gastrointestinales, Rectorragie, Hémorragie intestinale, Méléna, Saignement occulte ; <sup>e</sup>Ulcère gastro-intestinal hémorragique, Ulcère gastrique hémorragique, Ulcère duodénal hémorragique, Ulcère peptique hémorragique ; <sup>f</sup>Hématome sous-cutané, Hémorragie cutanée, Hémorragie sous-cutanée, Pétéchies, <sup>g</sup>Contusion, Hématome, Ecchymose, Tendance accrue aux contusions, Hématome traumatique ; <sup>h</sup>Hématurie, Présence de sang dans les urines, Saignement des voies urinaires ; <sup>i</sup>Hémorragie au point de ponction du vaisseau, Hématome au point de ponction du vaisseau, Hémorragie au point d'injection, Hémorragie au site de ponction, Hémorragie au site du cathéter ; <sup>h</sup>Aucun effet indésirable d'hématrhose n'a été rapporté avec le ticagrelor (n=9235) dans l'étude PLATO ; la fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de 95 % de l'intervalle de confiance pour le point estimé (basé sur 3/3, où X représente la taille de l'échantillon total, par exemple 9235). Ceci est calculé comme 3/9235 ce qui équivaut à une catégorie de fréquence « Rare ». **Description d'effets indésirables sélectionnés** Saignements Le Tableau 2 présente l'évaluation globale des taux de saignements dans l'étude PLATO.

	Brilique (%/an) N=9235	Clopidogrel (%/an) N=9186	Valeur de p
Total Majeurs, définition PLATO	11,6	11,2	0,4336
Majeurs Fatals/Engageant le pronostic vital, définition PLATO	5,8	5,8	0,6988
Majeurs non liés à un PAC, définition PLATO	4,5	3,8	0,0264
Majeurs non liés à une procédure, définition PLATO	3,1	2,3	0,0058
Total Majeurs + Mineurs, définition PLATO	16,1	14,6	0,0084
Majeurs + Mineurs non liés à une procédure, définition PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Majeurs, définition TIMI	7,9	7,7	0,5669
Majeurs + Mineurs, définition TIMI	11,4	10,9	0,3272

**Définitions des catégories de saignements :** Saignements Majeurs, Fatals, Engageant le pronostic vital : Cliniquement évidents avec une perte de plus de 50 g/dl d'hémoglobine ou la transfusion d'au moins 4 culots globulaires ; ou fatals ; ou intracranien ; ou intrapéricardiques avec tamponnade cardiaque ; ou avec choc hypovolémique ou hypotension sévère nécessitant une intervention chirurgicale ou le recours à des vaso-presseurs. **Autres Majeurs :** Cliniquement évidents avec une perte de 30 à 50 g/dl d'hémoglobine ou la transfusion de 2 à 3 culots globulaires ; ou entraînant un handicap significatif. **Saignements Mineurs :** Nécessitent un acte médical pour arrêter ou traiter le saignement. **Saignements Majeurs, définition TIMI :** Cliniquement évidents avec une diminution de plus de 50 g/dl d'hémoglobine ou saignement intracranien. **Saignements mineurs, définition TIMI :** Cliniquement évidents avec une diminution de 30 à 50 g/dl d'hémoglobine. Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements « majeurs fatals/engageant le pronostic vital », « Total Majeurs » selon le critère PLATO, TIMI Majeurs et TIMI mineurs n'était pas différent entre Brilique et le clopidogrel (Tableau 2). Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs suivant la définition PLATO sous ticagrelor que sous clopidogrel. Dans l'étude PLATO, il y a eu peu de saignements fatals : 20 (0,2 %) pour ticagrelor et 23 (0,3 %) sous clopidogrel (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Aucun des facteurs suivants, âge, sexe, poids, origine ethnique, origine géographique, maladies associées, traitements associés, antécédents médicaux incluant les accidents vasculaires cérébraux et les accidents ischémiques transitoires, n'a permis de prédire les saignements globaux ou les saignements majeurs (définition PLATO) non liés à une procédure interventionnelle. Il n'y a donc pas de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit. **Saignements liés à un pontage aorto-coronaire :** Dans l'étude PLATO, 1584 patients (12 % de la cohorte) ont eu un pontage aorto-coronaire (PAC) et 42 % d'entre eux ont eu un saignement majeur fatal ou engageant le pronostic vital selon le critère PLATO sans différence entre les groupes de traitement. Des saignements fatals liés à un pontage aorto-coronaire sont survenus chez 6 patients dans chaque groupe de traitement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). **Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure :** Brilique et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements définis comme « total majeurs » selon le critère (PLATO), TIMI majeurs et TIMI mineurs étaient plus fréquents avec le ticagrelor. De même, lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, d'avantage de saignements sont survenus sous ticagrelor que sous clopidogrel (tableau 2). Les arrêts de traitement liés à des saignements non liés à une procédure ont été plus fréquents sous ticagrelor (2,9 %) que sous clopidogrel (1,2 %, p<0,001). **Saignements intracranien :** Il y a plus de saignements intracrâniens non liés à une procédure dans le groupe ticagrelor que dans le groupe clopidogrel (26 patients, 0,3 %) que dans le groupe clopidogrel (14 saignements, 0,2 %), avec onze saignements fatals sous ticagrelor contre un sous clopidogrel. Il n'y a pas eu de différence sur la totalité des hémorragies fatales. **Dyspnée** Des dyspnées, une sensation de gêne dans le thorax, ont été rapportées par les patients traités par Brilique. Des événements indésirables (EI) de type dyspnée ont été rapportés avec une fréquence plus élevée sous ticagrelor comparé à l'effet de dyspnée paroxystique nocturne et dyspnée nocturne), lorsque combinés, étaient rapportés chez 13,8 % des patients traités par ticagrelor contre 7,8 % des patients traités par clopidogrel. Chez environ 2,2 % des patients traités par ticagrelor et 0,6 % des patients traités par clopidogrel, les investigateurs ont considéré que ces dyspnées étaient reliées au traitement dans l'étude PLATO et que peu étaient graves (0,14 % ticagrelor ; 0,02 % clopidogrel), (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient d'intensité légère à modérée, et la plupart étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement. Par rapport à clopidogrel, les patients présentant un asthme/une BPCO traités avec ticagrelor peuvent présenter une augmentation du risque de survenue de dyspnée non grave (3,29 % sous ticagrelor versus 0,53 % sous clopidogrel) et de dyspnée grave (0,38 % sous ticagrelor versus 0,00 % sous clopidogrel). En termes absolus, ce risque était plus élevé que dans la population totale de PLATO. Le ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Environ 30 % des épisodes dyspnéiques ont disparu en moins de 7 jours. L'étude PLATO a inclus des patients ayant une insuffisance cardiaque congestive (ICC), une broncho-pneumopathie chronique obstructive ou un asthme connus ; ces patients et les sujets âgés étaient les plus susceptibles de rapporter une dyspnée. Le nombre de patients arrêtant le traitement en raison de l'apparition d'une dyspnée était plus élevé sous Brilique (0,9 %) que sous clopidogrel (0,1 %). La fréquence plus élevée de dyspnée sous Brilique n'est pas associée à l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie cardiaque ou pulmonaire (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Brilique ne modifie pas les explorations fonctionnelles respiratoires. **Augmentation de la créatininémie** Dans l'étude PLATO, la concentration de la créatininémie a significativement augmenté sous ticagrelor comparé à l'effet de dyspnée paroxystique nocturne et dyspnée nocturne, à l'augmentation de plus de 50 % chez 8,3 % des patients sous ticagrelor comparé à 6,7 % des patients sous clopidogrel. Les augmentations de la créatininémie de plus de 50 % étaient plus prononcées chez les patients de plus de 75 ans (13,6 % pour le ticagrelor versus 8,8 % pour le clopidogrel), chez les patients avec une insuffisance rénale sévère à l'initiation de l'étude (17,8 % pour le ticagrelor versus 12,5 % pour le clopidogrel) et chez les patients recevant un traitement concomitant avec des ARAII (11,2 % pour le ticagrelor versus 7,1 % pour le clopidogrel). Les groupes de traitements ne différaient ni au niveau des événements indésirables graves en lien avec le rein, ni au niveau des événements indésirables entraînant l'arrêt du médicament de l'étude dans ces sous-groupes. La totalité des événements indésirables rénaux rapportés était de 4,9 % pour le ticagrelor versus 3,8 % pour le clopidogrel ; cependant, un pourcentage similaire de patients ont rapporté des événements considérés par les investigateurs comme reliés au traitement, 54 (0,6 %) pour le ticagrelor et 43 (0,5 %) pour le clopidogrel. Augmentation de l'acide urique : Dans l'étude PLATO, l'uricémie a dépassé la limite supérieure de la normale chez 22 % des patients recevant le ticagrelor contre 13 % des patients recevant le clopidogrel. L'uricémie moyenne a augmenté d'environ 15 % sous ticagrelor, contre environ 7,5 % sous clopidogrel, et après l'arrêt du traitement une diminution d'environ 7 % a été observée sous ticagrelor mais pas de diminution observée sous clopidogrel. Les événements indésirables en lien avec l'hyperuricémie étaient de 0,5 % pour ticagrelor contre 0,2 % pour clopidogrel. Parmi les événements indésirables, 0,05 % pour le ticagrelor contre 0,02 % pour clopidogrel ont été considérés comme reliés aux investigateurs. Pour l'arthrite goutteuse, les événements indésirables étaient de 0,2 % pour le ticagrelor contre 0,1 % pour le clopidogrel ; aucun de ces événements indésirables n'a été considéré comme relié au traitement. **Déclaration des effets indésirables** Les professionnels de santé déclarant tout effet indésirable susceptible de nuire à la système national de déclaration - voir détails ci-dessous. **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](http://www.afmps.be) e-mail: [adversedrugreactions@afag-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afag-afmps.be) **Luxembourg** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> 5. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Suède 6. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/10/655/001-006 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale 8. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 07-2013 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

NS ID 111.521 revision date 01-2014



# GUIDE PRATIQUE DE L'UTILISATION DES AGENTS ANTITHROMBOTIQUES LORS DE GESTES INVASIFS PROGRAMMÉS

C. Hermans, C. Lambert

**Un nombre croissant de patients bénéficie d'un traitement antithrombotique qu'il s'agisse d'agents anti-plaquettaires ou anticoagulants, utilisés seuls et de plus en plus souvent en association. La gestion de ces agents antithrombotiques à l'occasion de gestes invasifs (opérations, biopsies, ponctions) est souvent problématique. Elle doit mettre en balance les risques thrombotiques liés à leur arrêt et les risques hémorragiques liés à leur poursuite. En l'absence d'évidences permettant une gestion scientifiquement validée de tous les scénarios possibles, ce guide résume les stratégies d'utilisation des divers antithrombotiques dans ces circonstances.**

## INTRODUCTION

Les agents antithrombotiques inhibent soit les plaquettes sanguines (Agents Anti-Plaquettaires ou AAP) soit un ou plusieurs facteurs de la cascade de la coagulation sanguine (anticoagulants). Cette classe thérapeutique s'est récemment étoffée suite au développement et à la validation de multiples agents anti-plaquettaires ou anticoagulants. Après une brève revue de leurs propriétés pharmacologiques, de leur mode d'action et de leurs principales indications, ce guide propose des stratégies pratiques de gestion de ces divers agents antithrombotiques lors de gestes invasifs.

## AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

Les AAP représentent un des piliers du traitement et de la prévention des maladies thrombotiques artérielles, qu'il s'agisse de maladies coronariennes, cérébro-vasculaires ou artérielles périphériques. Plus de 5% de la population générale, et jusqu'à 30% des patients âgés de plus de 70 ans, bénéficient d'un traite-

ment à base d'un ou de plusieurs AAP. Ces traitements, s'ils ont un bénéfice certain pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires graves, exposent à une augmentation du risque hémorragique, notamment en cas de geste invasif ou chirurgical. La gestion de ces traitements en cas de geste invasif reste mal définie, et se complique par l'utilisation croissante de nouvelles molécules antiplaquettaires puissantes.

Après un bref rappel des propriétés et des indications des différentes molécules antiplaquettaires disponibles, des algorithmes décisionnels de gestion des AAP lors d'un geste invasif ou d'une chirurgie éle-ctive plus ou moins lourde sont proposés. Le choix d'interrompre ou de poursuivre le traitement d'AAP doit mettre en balance d'une part le risque thrombotique à l'arrêt du traitement et, d'autre part, le risque hémorragique en cas de poursuite.

## CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPAUX ANTIPLAQUETTAIRES (TABLEAU 1)

### Acide Acétylsalicylique (AAS)

L'AAS joue un rôle majeur dans la prise en charge de la maladie athéromateuse, en prévention primaire ou secondaire, seul ou en association avec un autre AAP. Il agit en inhibant de manière irréversible la cy-

**TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES (AAP)**

	Cibles	Voies d'administration	Pro-drogue	Réversibilité
Aspirine	COX-1	Orale/intaveineuse	Non	Non
Clopidogrel	P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>	Orale	Oui	Non
Prasugrel	P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>	Orale	Oui	Non
Ticagrelor	P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>	Orale	Non	Oui
Dipyridamole	PDE	Orale	Non	Oui
Cangrelor	P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub>	Intraveineuse	Non	Oui

COX : cyclo-oxygénase; PDE : phosphodiesterase; P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> : récepteur à l'adénosine diphosphate des plaquettes

cloxygénase de type 1 (COX-1), empêchant ainsi la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane  $A_2$ .

### Clopidogrel (Plavix®)

Le Clopidogrel est largement utilisé depuis 1996, essentiellement dans le cadre de la prise en charge des syndromes coronariens aigus (SCA), la prévention des thromboses de stents de même qu'en prévention secondaire de l'athéromatose lorsque l'aspirine est contre-indiquée. Il s'agit d'une thiényopyridine de deuxième génération qui a quasi totalement remplacé la Ticlopidine, une thiényopyridine de première génération. Comme toutes les thiényopyridines, le Clopidogrel se lie de manière irréversible au récepteur plaquettaire  $P_2Y_{12}$ , empêchant ainsi la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) sur ce même récepteur. Le Clopidogrel est une pro-drogue qui nécessite l'action de plusieurs cytochromes pour générer le métabolite actif capable d'inhiber le récepteur  $P_2Y_{12}$ . Il en résulte une variabilité biologique de l'effet du Clopidogrel et une latence dans l'obtention de l'effet antiplaquettaire, écourtée par l'administration d'une dose de charge. Les patients présentant une réponse biologique atténuée au Clopidogrel sont plus à risque de récurrences d'événements cardiovasculaires, en particulier lorsque cette évaluation est faite en phase aiguë. L'inhibition du récepteur étant irréversible, le délai nécessaire pour retrouver une fonction plaquettaire normale est en relation directe avec le temps de renouvellement des plaquettes. Généralement, les plaquettes se renouvellent à raison de 10 % par jour. Après cinq jours d'arrêt, le pool de plaquettes fonctionnelles est donc de 50 %. Cette régénération est plus rapide en cas de turnover plaquettaire accéléré tel que chez les patients diabétiques, présentant une athéromatose diffuse ou lors d'un syndrome coronarien aigu. Dans ces circonstances de turnover plaquettaire accéléré, la prise d'AAS en deux prises quotidiennes semble apporter aux patients une meilleure protection.

### Prasugrel (Efient®)

Il s'agit d'une thiényopyridine de troisième génération qui comme le Clopidogrel est une pro-drogue qui se lie de manière irréversible au récepteur  $P_2Y_{12}$  des plaquettes. Par rapport au Clopidogrel, la métabolisation du Prasugrel est plus efficace, conduisant à une concentration plus importante du métabolite actif. Ceci explique une inhibition plaquettaire plus marquée. L'étude TRITON-TIMI 38 a montré une réduction relative de 19% (IC 95% : 10-27) et une réduction absolue de 2,2% (IC 95% : 1-3) des événements cardiovasculaires mortels, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) non fatals sur une période de suivi de quinze mois chez les patients avec un SCA et mise en place d'un stent, traités

par Prasugrel en comparaison avec ceux traités par Clopidogrel. Comme pour le Clopidogrel, la récupération de la fonction plaquettaire normale après l'arrêt du traitement est liée au renouvellement des plaquettes.

### Ticagrelor (Brilique®)

Le Ticagrelor est un antagoniste réversible du récepteur  $P2Y12$  appartenant aux pyrimidines, analogue de l'adénosine triphosphate (ATP). Il est administré sous forme de composé actif, ne nécessitant pas de transformation *in vivo*, et est de courte demi-vie (6-8 heures). Dans l'étude PLATO, comparé au Clopidogrel, le Ticagrelor a réduit de 1,9% (IC 95% : 0,8-2,5) le risque absolu et de 16% (IC 95% : 8-23) le risque relatif de survenue d'événements cardiovasculaires fatals, d'infarctus du myocarde ou d'AVC à douze mois de traitement après un SCA, sans augmenter de manière significative le risque de saignement majeur. L'effet biologique du Ticagrelor est plus rapide et plus intense que celui du Clopidogrel; la récupération de la fonction plaquettaire à l'arrêt du traitement est également plus rapide que celle à l'arrêt des thiényopyridines étant donné le caractère réversible de la liaison du Ticagrelor avec le récepteur  $P_2Y_{12}$ . Cela a pour conséquence que, même si l'inhibition plaquettaire est plus profonde qu'avec le Clopidogrel, le délai avant le recouvrement d'une fonction plaquettaire acceptable est similaire.

### Dipyridamole

Le Dipyridamole est un inhibiteur de la phosphodiestérase. Il possède des propriétés antiplaquettaires et vasodilatatrices. Il est essentiellement indiqué pour la prévention secondaire des AVC et accidents ischémiques cérébraux transitoires (AIT), en combinaison avec l'AAS à faible dose. Ses principaux effets secondaires, en dehors de l'augmentation du risque hémorragique, sont liés à ses propriétés vasodilatatrices (céphalées, hypotension, tachycardie).

### Cangrelor

Le Cangrelor est un autre analogue de l'ATP, administré par voie intraveineuse uniquement, qui inhibe de manière réversible le récepteur  $P_2Y_{12}$ , sans nécessité de biotransformation. Sa demi-vie est très courte, de l'ordre de trois minutes. De ses propriétés pharmacocinétiques découlent deux atouts uniques : 1) le début de l'inhibition de la fonction plaquettaire est quasi-instantané et 2) le retour aux valeurs basales de fonction plaquettaire est très rapide après l'arrêt du traitement en moins d'une heure. Le Cangrelor n'est pas encore commercialisé. Les études de phase 3 de ce médicament ont été décevantes mais son

rôle éventuel dans la gestion péri-interventionnelle pourrait être intéressant.

traitement antiplaquettaire par monothérapie, AAS ou Clopidogrel.

### Inhibiteurs de la glycoprotéine (GP) IIb/IIIa

Ces médicaments sont administrés de manière intraveineuse et leur indication est bien établie dans la gestion des SCA. Le Tirofiban (Aggrastat®) est particulièrement intéressant dans la gestion péri-interventionnelle des agents antiplaquetitaires en raison de sa courte demi-vie (environ deux heures).

### INDICATIONS ACTUELLES DES AAP (TABLEAU 2)

La prévention secondaire des événements ischémiques cardiovasculaires athérothrombotiques constitue la principale indication à l'introduction d'un traitement antiplaquettaire. Pour les syndromes coronariens aigus, les recommandations sont de prescrire une bithérapie antiplaquettaire associant l'aspirine et un inhibiteur du récepteur  $P_2Y_{12}$  pendant au moins douze mois, puis d'effectuer un relais par AAS ou Clopidogrel en monothérapie. Le choix de l'inhibiteur du récepteur  $P_2Y_{12}$  durant la période de bithérapie doit prendre en considération les caractéristiques du patient, en particulier son risque hémorragique, les co-médications, la présence éventuelle d'un stent coronarien et le type de SCA. En phase aiguë d'un événement ischémique cérébrovasculaire non cardio-embolique, c'est l'AAS qui est actuellement encore la seule molécule recommandée. Concernant la prévention secondaire à long terme, le Clopidogrel, l'AAS seule ou en association avec du Dipyridamole sont des alternatives possibles. Finalement, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique est également une indication à un

### RISQUES HÉMORRAGIQUE ET THROMBOTIQUE PÉRI-INTERVENTIONNELS DES AAP

La gestion des AAP avant un acte invasif est souvent problématique. La décision quant à la stratégie à adopter doit être définie après une évaluation soigneuse des risques hémorragiques et thrombotiques en collaboration étroite avec le spécialiste vasculaire concerné et le praticien effectuant le geste.

### RISQUE HÉMORRAGIQUE LIÉ À LA POURSUITE DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF (TABLEAU 3)

Jusqu'il y a peu, il était recommandé d'interrompre la prise d'AAS pendant la période péri-opératoire par crainte de complications hémorragiques. Il est désormais bien établi que le fait de maintenir l'AAS lors d'une intervention chirurgicale augmente les complications hémorragiques d'environ 50%. Néanmoins, la poursuite du traitement par AAS n'entraîne pas d'augmentation du risque d'hémorragie grave ni de la mortalité péri-opératoire (à l'exception de la neurochirurgie intracrânienne, de la chirurgie rachidienne entreprenant le canal médullaire, de la prostatectomie transurétrale et de la chirurgie du segment postérieur de l'œil). En outre, en cas d'anesthésie péridurale, il n'est pas prouvé que la prise d'une faible dose d'AAS augmente le risque d'hématome, pour autant que le taux de plaquettes sanguines soit normal. Le risque de complications hémorragiques péri-opératoires chez les patients traités par Clopidogrel est cependant plus élevé qu'avec l'AAS.

TABLEAU 2. PRINCIPALES INDICATIONS ACTUELLES DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES (AAP)	
Pathologies	Molécules proposées
Syndrome coronarien aigu (SCA)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Avec mise en place d'un stent</li> <li>Sans mise en place d'un stent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Association aspirine et anti-<math>P_2Y_{12}</math> (Clopidogrel ou Prasugrel ou Ticagrelor)</li> <li>Association aspirine et anti-<math>P_2Y_{12}</math> (Clopidogrel ou Ticagrelor)</li> </ul>
Au long cours, en prévention secondaire d'un événement athérothrombotique	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Accident vasculaire cérébral</li> <li>Événement coronarien</li> <li>Revascularisation myocardique percutanée après la période de bithérapie</li> <li>Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspirine +/- Dipyridamole ou Clopidogrel</li> <li>Aspirine ou Clopidogrel</li> <li>Aspirine ou Clopidogrel</li> <li>Aspirine ou Clopidogrel</li> </ul>

**TABLEAU 3. RISQUE HÉMORRAGIQUE SELON LE TYPE DE GESTE INVASIF**

Faible risque de saignement	Risque modéré de saignement	Risque élevé de saignement
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventions dermatologiques</li> <li>• Interventions ophtalmologiques de la chambre antérieure</li> <li>• Extractions dentaires</li> <li>• Colonoscopies avec polypectomie &lt;1 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventions orthopédiques</li> <li>• Chirurgies viscérales</li> <li>• Colonoscopies avec polypectomie &gt;1 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventions cardiovasculaires</li> <li>• Interventions neurochirurgicales</li> <li>• Interventions ophtalmologiques de la chambre postérieure</li> </ul>

Le risque hémorragique péri-interventionnel attribué aux AAP est variable selon la nature de l'acte invasif que l'on classe habituellement en trois catégories (Tableau 3) :

- ▶ à *faible risque* de saignement (interventions dermatologiques, ophtalmologiques de la chambre antérieure, extractions dentaires et colonoscopie avec polypectomie (<1 cm)) ;
- ▶ à *risque modéré* de saignement (interventions orthopédiques, chirurgie viscérale, colonoscopie avec polypectomie > 1 cm) ;
- ▶ à *risque élevé* de saignement (interventions cardiovasculaires, neurochirurgicales et ophtalmologiques de la chambre postérieure).

Ce risque doit être considéré différemment selon le contexte : une augmentation modérée du saignement lors d'une chirurgie cardiovasculaire va tout au plus augmenter les besoins transfusionnels; à l'inverse, un saignement dans un espace clos où le contrôle du saignement peut être difficile (boîte crânienne, chambre postérieure de l'œil) va mettre en jeu le pronostic fonctionnel, voire vital.

### RISQUE THROMBOTIQUE LIÉ À L'ARRÊT DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF

Si la poursuite du traitement anti-plaquettaire en période péri-opératoire n'expose pas le patient à des conséquences hémorragiques majeures, son interruption pré-opératoire peut être lourde de conséquences. Il a en effet été démontré dans des études rétrospectives que l'arrêt d'un traitement anti-plaquettaire est associé à une augmentation du risque de récurrence d'accident thrombotique artériel. Sur base de plusieurs études, la survenue d'un AVC ou d'un SCA est favorisée chez de nombreux patients par l'arrêt, généralement une dizaine jours aupa-

vant, du traitement AAP. Il est dès lors actuellement recommandé de ne plus interrompre systématiquement la prise d'AAS durant la période péri-opératoire chez les patients présentant des antécédents thrombotiques artériels, sauf lorsque le risque de complication hémorragique contre-balance formellement le risque de complication thrombotique qu'entraîne l'arrêt du traitement antiagrégant.

### RISQUE THROMBOTIQUE LIÉ À L'ARRÊT DES AAP LORS D'UN GESTE INVASIF CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UN STENT CORONAIRE (TABLEAUX 2 ET 4)

L'utilisation de stents coronariens dits conventionnels (non pharmaco-actifs) impose l'association d'AAS et de Clopidogrel/Prasugrel durant au moins quatre à six semaines. Ce délai est nécessaire pour une endothélialisation complète de la prothèse. Cette couche endothéliale assure une protection physiologique contre le risque thrombotique local. L'AAS seul suffit ensuite et sera prescrit à vie à faible dose (80-100 mg/j). Les stents dits «pharmaco-actifs» (*drug eluting-stents*) imposent une bithérapie antiplaquettaire (habituellement AAS et clopidogrel/prasugrel) durant au moins six mois et de préférence durant un an suivant les dernières recommandations nord-américaines. En effet, la substance libérée dans la paroi du stent (paclitaxel, sirolimus ou dérivés) inhibe la prolifération cellulaire réactionnelle de l'intima/media et réduit considérablement le risque de re-sténose. Cet effet bénéfique est d'ailleurs à l'origine de leur développement et de leur succès actuel. Faute de prolifération endothéliale liée à cet effet pharmacologique local, le métal du stent peut, sur certains segments, rester « nu » durant plusieurs mois (voire des années ?). Ceci entraîne un risque thrombotique prolongé qui justifie un traitement anti-plaquettaire intensif et nettement plus long qu'avec un stent conventionnel.

## TABLEAU 4. FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE DE STENT

Facteurs de risque majeur de thrombose de Stent
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Tout type de stent posé il y a moins de 6 semaines</li><li>➤ Stent pharmaco-actif &lt; 12 mois</li><li>➤ Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST &lt; 6 semaines ou infarctus du myocarde avec élévation du segment ST &lt; 12 mois</li></ul>
Autres facteurs de risque majeur liés au patient
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Age avancé, diabète ou insuffisance rénale</li><li>➤ Altération de la fonction ventriculaire gauche</li><li>➤ Présence d'une néoplasie active</li><li>➤ Antécédent de thrombose de stent</li></ul>
Autres facteurs de risque majeur liés au Stent
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Longueur élevée ou grand nombre de lésions stentées</li><li>➤ Stents de petit calibre ou stent sous-dimensionné</li><li>➤ Stenting de lésions ostiales ou de bifurcation</li><li>➤ Déploiement suboptimal du stent</li><li>➤ Présence de calcifications</li></ul>

Le risque de thrombose de stent dépend en premier lieu du délai entre la mise en place du stent et l'arrêt des AAP, mais également de facteurs cliniques et angiographiques (Tableau 4). L'arrêt prématuré du traitement antiplaquettaire, dans la première année suivant l'implantation d'un stent coronarien pharmaco-actif, est associé à une augmentation des événements cardiovasculaires, des thromboses de stent et également à une surmortalité.

Le risque de thrombose de stent est considéré comme majeur dans les cas suivants :

- ▶ tout type de stent posé il y a moins de six semaines ;
- ▶ stent pharmaco-actif douze mois ;
- ▶ infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) endéans les six semaines ;
- ▶ infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (STEMI) endéans les douze mois.

En dehors de ces situations, le risque est considéré comme modéré chez les patients porteurs de stent coronarien. Un risque modéré peut toutefois être reclassé au cas par cas en risque majeur si coexistent d'autres facteurs de risque reconnus de thrombose de stent. Ces facteurs de risque sont l'âge avancé, le diabète, l'insuffisance rénale, l'altération de la fonction ventriculaire gauche, la présence d'une néoplasie active et un antécédent de thrombose de stent. Les facteurs angiographiques à haut risque sont : la longueur élevée ou le grand nombre de lésions

stentées, les stents de petit calibre, les stenting de lésions ostiales ou de bifurcation, un déploiement suboptimal du stent, un stent sous-dimensionné et la présence de calcifications. L'appréciation du risque thrombotique lié aux paramètres angiographiques n'étant néanmoins pas aisément accessible au praticien, il est préférable de se référer au cardiologue en charge du patient avant toute décision de modification du traitement antiplaquettaire.

### INFORMATION PERTINENTE À OBTENIR CHEZ TOUT PATIENT SOUS AAP DEVANT BÉNÉFICIER D'UN GESTE INVASIF (TABLEAU 5)

Sur base des informations ci-dessus, chez tout patient sous AAP candidat à un geste invasif, il est important de collecter les informations pertinentes concernant la nature du traitement par AAP, l'indication du traitement par AAP, la nature du geste invasif et le profil du patient (Tableau 5). L'objectif de la prise en charge est de diminuer le sur-risque hémorragique en lien avec le traitement d'AAP tout en limitant le risque thrombotique lié à son interruption.

### PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA GESTION DES AAP LORS DE GESTES INVASIFS

Pour la grande majorité des interventions à faible risque hémorragique, le traitement d'AAP ne doit pas être interrompu, même en cas de bithérapie. L'indication de la bithérapie doit en revanche se discuter, en particulier chez les patients à plus d'un an de

**TABLEAU 5. INFORMATIONS PERTINENTES À OBTENIR CHEZ TOUT PATIENT SOUS AAP DEVANT BÉNÉFICIER D'UN GESTE INVASIF**

Nature du Traitement AAP	Indication du traitement AAP	Nature du Geste invasif	Profil du patient
AAS (80-100-160 mg/jour) Clopidogrel Prasugrel AAS (80-100-160 mg) + Clopidogrel ou Prasugrel AAS ou Clopidogrel + AVK AAS + Clopidogrel + AVK	Prévention primaire  Prévention secondaire de l'athérombose (date de l'accident vasculaire)  Stent (localisation, type, date de mise en place, facteurs de risque de thrombose)  Autre raison  Indication formelle de maintenir le traitement	Nature du geste  Urgence  Indication  Risque hémorragique lié au geste	Co-morbidités (insuffisance hépatique, rénale, autre)  Diathèse hémorragique  Co-médications (AINS, SSRI)  Compliance et adhérence au traitement  Compréhension du traitement

la mise en place d'un stent coronarien, compte tenu des risques d'une telle association. Tout geste invasif est d'ailleurs l'occasion de réévaluer l'indication d'un traitement AAP ou ses modalités (posologie, type d'agent).

*Si le risque hémorragique s'avère modéré*, un AAP au minimum doit être poursuivi en péri-opératoire. Chez les patients sous monothérapie par AAS, le traitement est poursuivi. Chez les patients sous monothérapie de clopidogrel et en cas d'impossibilité de réaliser le geste sous Clopidogrel seul, il est recommandé d'effectuer un relais par AAS à faible dose (arrêter le Clopidogrel 5 jours avant le geste et débuter la prise d'AAS le jour suivant cet arrêt). Chez les patients sous bithérapie par AAP, l'AAS sera poursuivie.

*Si le risque de saignement est élevé*, on propose alors d'interrompre le traitement AAP selon les modalités suivantes :

- ▶ minimum 3 jours pour l'AAS (éventuellement cinq jours en cas de très haut risque). L'arrêt de l'AAS ne concerne pratiquement que les interventions neurochirurgicales ;
- ▶ Cinq jours pour le Clopidogrel et le Ticagrelor ;
- ▶ Sept jours pour le Prasugrel.

Si l'interruption du traitement antiagrégant en période pré-opératoire s'avère inévitable, celui-ci sera généralement repris après le geste invasif dès que le risque d'hémorragie lié à celle-ci est jugé acceptable. L'anti-P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> devra être repris idéalement dans

les 24-48 heures après le geste invasif et avec une dose de charge pour le Clopidogrel (300 mg soit 4 comprimés à 75 mg) de manière à obtenir un effet antiplaquettaire rapide.

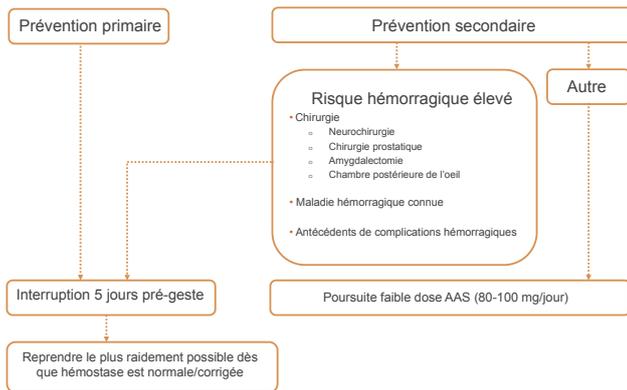
L'interruption des AAP, en particulier des molécules anti-P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> dans les situations à haut risque thrombotique, s'avère dangereuse. Les nouvelles molécules de courte demi-vie comme le Cangrelor pourraient trouver une indication dans la gestion de la période péri-interventionnelle chez les patients à haut risque thrombotique. Le relais avec un anti-GPIIb/IIIa constitue une alternative et doit se discuter pour les patients à moyen et fort risque thrombotique.

Les figures 1 à 4 proposent une tentative de standardisation de la gestion des AAP en tenant compte du type de traitement AAP (AAS seul, thiénopyridine seule, bithérapie antiplaquettaire), de la présence éventuelle d'un stent coronarien et de ses caractéristiques (type, date de mise en place), du risque hémorragique lié au geste invasif. La décision finale de la gestion des AAP doit souvent faire l'objet d'une évaluation multidisciplinaire au cas par cas.

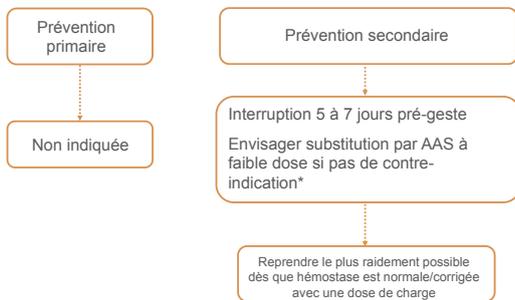
Pour les patients sous AAS seul (Figure 1), celui-ci est interrompu systématiquement en prévention primaire. Pour les patients en prévention secondaire par AAS, il ne sera interrompu uniquement en cas de risque hémorragique élevé et repris rapidement après le geste

Pour les patients sous Clopidogrel seul (Figure 2), ce traitement sera interrompu à J-5, généralement remplacé par de l'AAS à faible dose et repris rapidement

**FIGURE 1. ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITÉS PAR AAS À FAIBLE DOSE (80-100-160 MG/JOUR)**

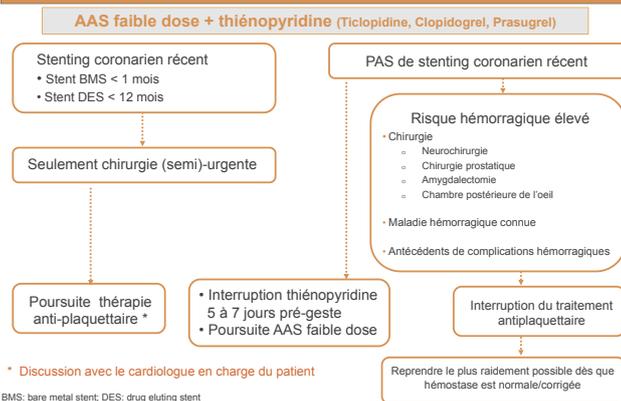


**FIGURE 2. ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS PATIENTS TRAITÉS PAR UNE THIENOPYRIDINE (CLOPIDOGREL, PRASUGREL)**



\* L'usage en routine d'une Héparine de Bas Poids Moléculaire lors de l'arrêt d'un AAP pour un geste invasif n'est pas recommandé ni validé.

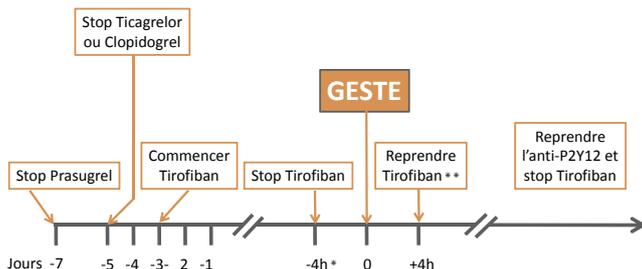
**FIGURE 3. ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRAITÉS PAR UNE BITHÉRAPIE ANTI-PLAQUETTAIRE**



\* Discussion avec le cardiologue en charge du patient

BMS: bare metal stent; DES: drug eluting stent

**FIGURE 4. BRIDGING PAR ANTI-GPIIb/IIIa DES PATIENTS SOUS BITHÉRAPIE ANTI-PLAQUETTAIRE À RISQUE THROMBOTIQUE (TRÈS) ÉLEVÉ**



avec une dose de charge afin d'obtenir plus rapidement un effet antiplaquettaire suffisant.

Pour les patients sous bithérapie antiplaquettaire (Figure 3), généralement un des deux AAP sera interrompu sauf en cas de mise en place récente d'un stent.

Selon les cas, et en particulier lorsque le risque thrombotique est élevé, un relais par des molécules à courte demi-vie (anti-GPIIb/IIIa) peut se discuter (Figure 4). Il s'agit toutefois d'une modalité de prise en charge complexe, rarement appliquée, nécessitant un suivi spécialisé et multidisciplinaire.

Il est important de souligner que l'expérience de la gestion des nouveaux antiplaquetitaires dans la période péri-interventionnelle est pour l'instant limitée, et que les sociétés savantes commencent à peine à proposer des stratégies de prise en charge. Ces stratégies pourraient changer dans l'avenir en fonction de l'expérience acquise et de l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules.

### PRISE EN CHARGE PÉRI-OPÉRATOIRE DES PATIENTS SOUS ANTICOAGULATION ORALE AU LONG COURS PAR UN ANTAGONISTE DE LA VITAMINE K (AVK)

Les AVK exercent leur effet anticoagulant en interférant avec le cycle de régénération de la vitamine K. Sous l'effet des AVK, la production hépatique sous forme fonctionnelle (gamma-carboxylée) de quatre facteurs de la coagulation à savoir les facteurs II, VII, IX et X est déprimée. Les conséquences de ce mode d'action complexe et indirect des AVK sont bien connues du corps médical : index thérapeutique étroit (faible marge entre les doses efficaces et les doses toxiques), grande variabilité de l'effet des AVK d'un individu à l'autre, et pour le même individu au cours du temps (d'un instant à l'autre) et multiples interférences médicamenteuses et alimentaires justifiant une individualisation de la dose par la mesure régulière de l'INR, latence de l'effet anticoagulant lors de l'instauration et lente réversibilité en cas d'arrêt (absence d'effet on-off, compliquant leur gestion lors de gestes invasifs), impossibilité d'obtenir une anticoagulation dite préventive ou prophylactique (dans toutes les indications, l'INR cible recommandé est > 2, ce qui différencie les AVKs des HBPMs pour lesquelles le choix est possible entre une dose curative et préventive). S'y ajoutent des interférences génétiques récemment mises en évidence et liées à la présence de certains polymorphismes qui influencent soit le métabolisme des AVK (CYP2C9) soit la sensibilité de l'enzyme impliquée dans la régénération de la vitamine K (VKORC1).

Il ne faudrait toutefois pas ignorer les nombreux atouts des AVK : coût négligeable de la médication (les coûts du traitement par AVK étant liés au monitoring de l'INR et aux complications hémorragiques), élimination hépatique exclusive (absence d'influence de la fonction rénale), large utilisation et diffusion à travers le monde, monitoring standardisé par la mesure de l'INR (permettant l'auto-contrôle et l'autogestion par des dispositifs d'autocontrôles), validation scientifique impressionnante (des dizaines de milliers de publications depuis 1950), disponibilité de divers agents de réversibilité dont les modalités sont bien définies (Vitamine K, plasma frais congelé et complexes des facteurs II, VII, IX et X (PPSB®, COFACT®)). Les AVKs sont quasi des anticoagulants « universels ». A l'exception des femmes enceintes, quasi tous les patients devant être anticoagulés peuvent être traités par AVKs.

Malgré ces atouts, les AVK sont fréquemment mal ou sous-utilisés. Si près de 150.000 patients en Belgique bénéficient d'un traitement par AVK, il est bien établi que la moitié des valeurs d'INR mesurées quotidiennement se situent en dehors de la fourchette souhaitée. En outre, de nombreux patients présentent des complications hémorragiques parfois fatales, survenant spontanément ou suite à des traumatismes.

La prise en charge des patients traités par AVK à l'occasion d'une procédure invasive ou d'une intervention chirurgicale représente un problème clinique fréquent. Comme pour les agents anti-plaquettaires, l'interruption de la thérapie anticoagulante est associée à un risque d'accident thrombo-embolique qui doit être mis en balance avec le risque de compli-

cation hémorragique lorsque les traitements anticoagulants ne sont pas totalement interrompus ou le sont de façon inadéquate. Cette mise en balance entre le risque thrombo-embolique d'une part et le risque hémorragique d'autre part dépend notamment de l'indication et du type de traitement anticoagulant ainsi que de la nature de l'intervention ou de la procédure invasive. Il est également important de prendre en considération le type d'anticoagulant oral (Tableau 6), en particulier sa demi-vie qui conditionne la durée d'arrêt avant un geste invasif.

## ÉVALUATION DES RISQUES THROMBOTIQUES ET HÉMORRAGIQUES (TABLEAUX 7-10).

Le risque thrombo-embolique péri-opératoire peut être stratifié en plusieurs catégories (risque faible, moyen ou élevé) sur la base de l'indication clinique du traitement anticoagulant et de la présence de co-morbidités (Tableaux 7-9). Cette stratification représente toutefois une appréciation grossière en l'absence de travaux de recherche validés.

L'évaluation du risque hémorragique (Tableau 10) dépend non seulement du type d'intervention, mais doit également tenir compte de l'hémostase postopératoire en situation réelle. Il est classique de distinguer les procédures associées à un risque hémorragique faible ou élevé. La survenue de complications hémorragiques a pour effet de post-poser la reprise du traitement anticoagulant et expose dès lors le patient plus longtemps à un risque thrombo-embolique accru. Même si les complications hémorragiques

**TABLEAU 6. ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K : DEMI-VIE ET MOMENT DE L'INTERRUPTION AVANT GESTE INVASIF**

Type d'AVK	Demi-vie (heures)	Interruption (Nombre de jours avant l'intervention)
Acénocoumarol (Sintrom®)	8 - 11	3 - 4
Warfarine (Marevan®)	36 - 42	5 - 7
Phenprocoumon (Marcoumar®)	96 - 140	7 - 10

**TABLEAU 7. STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOTIQUE SELON LES RECOMMANDATIONS AMÉRICAINES**

	Risque élevé	Risque bas	Risque intermédiaire
<b>Valves mécaniques</b>	Valve mécanique: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitrale</li> <li>• Aortique à bille (caged ball) ou à monodisque basculant (tilting disc)</li> <li>• Valve mécanique et AVC/AIT dans les 6 mois</li> </ul>	Valve mécanique aortique à double disque basculant sans FA ou autre risque d'AVC	Valve mécanique aortique à double disque basculant et $\geq 1$ facteur de risque: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FA</li> <li>• Antécédent d'AVC/AIT</li> <li>• HTA</li> <li>• Diabète</li> <li>• Insuffisance cardiaque</li> <li>• &gt;75 ans</li> </ul>
<b>FA</b>	FA et <ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> à 5 ou 6 ou</li> <li>• AVC/AIT dans les 3 mois ou</li> <li>• Atteinte valvulaire sur RAA</li> </ul>	FA et <ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> <math>\leq 2</math> et</li> <li>• Pas d'antécédent d'AVC/AIT</li> </ul>	FA et <ul style="list-style-type: none"> <li>• CHADS<sub>2</sub> à 3 ou 4</li> </ul>
<b>MTEV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MTEV <math>\leq 3</math> mois</li> <li>• Thrombophilie sévère (déficit en protéine C, S, antithrombine, anticorps antiphospholipides, anomalies mineures combinées)</li> </ul>	MTEV >12 mois en l'absence d'autre facteur de risque de thrombose veineuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MTEV dans les 3-12 mois ou à répétition</li> <li>• Thrombophilie non sévère (mutation hétérozygote du facteur V Leiden)</li> <li>• Cancer actif dans les 6 mois</li> </ul>

CHADS<sub>2</sub>: score de CHADS<sub>2</sub>; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; FA: fibrillation auriculaire; RAA: rhumatisme articulaire aigu; AIT: accident ischémique transitoire

**TABLEAU 8. STRATIFICATION DU RISQUE THROMBOTIQUE SELON LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES**

	Risque élevé	Risque bas
<b>Valves mécaniques</b>	Toute valve mécanique	Toutes les autres situations
<b>FA</b>	FA avec antécédent d'AVC/AIT	
<b>MTEV</b>	MTEV $\leq 3$ mois TVP idiopathiques récurrentes (>1 épisode sans facteur de risque identifié)	

AIT: accident ischémique transitoire; FA: fibrillation auriculaire; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; TVP: thrombose veineuse profonde

**TABLEAU 9. RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE EN CAS DE FIBRILLATION AURICULAIRE**

Le score de CHADS <sub>2</sub> détermine le risque de complications thrombo-embolique de la fibrillation auriculaire (FA) chronique	
• C: congestive heart failure 1 point	• 1 point
• H: hypertension 1	• 1 point
• A: age > 75	• 1 point
• D: diabetes	• 1 point
• S <sub>2</sub> : stroke or TIA	• 2 points

**TABEAU 10. RISQUES DE SAIGNEMENT SELON LE TYPE DE CHIRURGIE**

Chirurgie à faible risque de saignement	Chirurgie à haut risque de saignement
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention dentaire</li> <li>• Chirurgie de la cataracte</li> <li>• Exérèse de lésions cutanées</li> <li>• Endoscopie digestive diagnostique</li> <li>• Ponction biopsie de moelle osseuse</li> <li>• Ponction articulaire, sauf articulation coxo-fémorale, épaule et sacro-iliaques</li> <li>• Biopsie des glandes salivaires accessoires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie cardiovasculaire</li> <li>• Chirurgie et biopsies d'organes fortement vascularisés (foie, rate, reins)</li> <li>• Chirurgie urologique (REP, REV, néphrectomie, biopsie rénale)</li> <li>• Exérèse de polypes à base large (&gt;1-2 cm), résection d'intestin grêle</li> <li>• Chirurgie étendue (arthroplastie, chirurgie plastique reconstructive étendue, chirurgie oncologique)</li> <li>• Neurochirurgie (dû à la localisation du saignement)</li> </ul>

REP: résection arthroscopique de la prostate; REV: résection endoscopique vésicale.

peuvent faire l'objet d'une prise en charge hémostatique, un saignement limité lors d'une intervention neurochirurgicale peut avoir des conséquences désastreuses. Pour les prothèses du genou et de la hanche également, en cas d'opération urologique ou de chirurgie cancéreuse majeure, les complications hémorragiques sont souvent responsables d'une hospitalisation prolongée.

### INTERRUPTION DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K (AVK) AVANT UNE CHIRURGIE PLANIFIÉE OU UNE PROCÉDURE INVASIVE

L'interruption des AVK est souvent nécessaire pour limiter les pertes de sang durant la procédure. Elle ne s'avère pas nécessaire pour un petit nombre d'interventions mineures associées à un très faible risque de complications hémorragiques (Tableau 10).

Le moment précis de l'arrêt préopératoire des antagonistes de la vitamine K varie en fonction de la demi-vie de l'AVK utilisé (Tableau 6). Il est d'autant plus important que l'AVK a une plus longue demi-vie. Le jour avant l'intervention, le contrôle de l'*International Normalized Ratio* (INR) est recommandé. Lorsque l'INR dépasse 1,5, il faut administrer une petite dose de vitamine K1 (Konakion®) et il est préférable de reconstruire à nouveau l'INR en préopératoire.

### REPRISE DES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K APRÈS CHIRURGIE OU APRÈS UNE PROCÉDURE INVASIVE

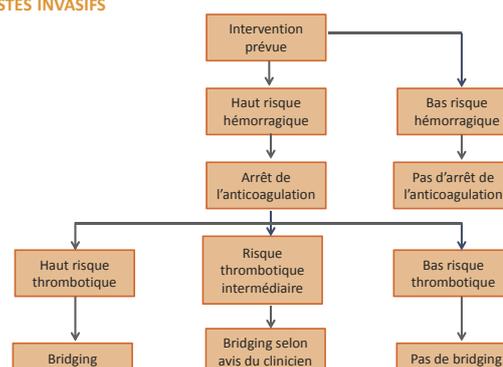
La reprise de l'anticoagulation orale peut se faire le soir de l'intervention ou de la procédure invasive

ou idéalement le jour suivant (soit 12 à 24 heures après le geste). Le traitement est repris sans dose de charge en tenant compte de la posologie habituelle du patient. En cas de risque de complication hémorragique retardée ou de traitement médicamenteux pouvant influencer les doses d'AVK (antibiotiques par exemple), il peut-être bienvenu de post-posé la reprise du traitement anticoagulant oral. Surtout lorsque l'on utilise un AVK à longue demi-vie, il faut plusieurs jours avant que l'INR n'atteigne à nouveau la zone thérapeutique.

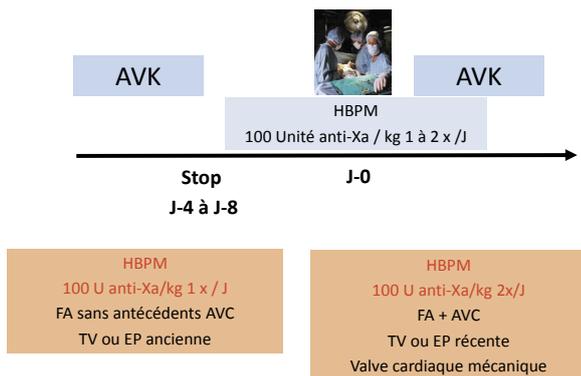
### PÉRIODE DE TRANSITION : AVEC OU SANS HÉPARINE DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM)?

En fonction du risque thrombo-embolique, un relais transitoire par une HBPM doit être envisagé. Les modalités générales sont illustrées dans les figures 5 et 6.

**FIGURE 5. STRATÉGIE DÉCISIONNELLE DE LA GESTION DES AVKS LORS DE GESTES INVASIFS**



**Figure 6. Modalités de relais des AVKs par une HBPM**



### a) Risque thrombo-embolique élevé (Tableau 11)

Chez les patients à risque thrombo-embolique élevé, il est indiqué de combler la période pendant laquelle l'INR est sous-thérapeutique à l'aide d'une HBPM administrée à dose thérapeutique. À cet effet, divers schémas ont été proposés.

1. La plupart des experts et les directives préconisent une dose thérapeutique d'HBPM avec administration biquotidienne soit 100 unités anti-Xa/kg de poids corporel le soir et le matin. Les traitements mono-quotidiens avec une dose élevée d'HBPM doivent généralement être évités dans ce contexte.
2. Il importe idéalement ne pas débuter ce traitement avant que l'INR n'ait atteint une valeur sous-thérapeutique, en d'autres termes qu'il soit descendu sous la valeur de 2.
3. Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale (clairance de la créatinine de moins de 30 ml/min), la dose d'HBPM sera diminuée de moitié.
4. La dernière injection d'HBPM préopératoire sera donnée 24 heures avant l'intervention (dernière injection la veille du geste au matin).
5. En cas de dosage journalier unique, mieux vaut diminuer de moitié cette dernière dose préopératoire.
6. Après le geste, le traitement par AVK peut être rapidement repris, éventuellement le jour même ou idéalement le lendemain à la posologie habituelle du patient. Toutefois, en cas de risque hémorragique ou de la prise de médicaments pouvant potentialiser l'effet des AVKs, il est parfois bienvenu de reporter de quelques jours la reprise des AVK et de prolonger le traitement par HBPM.

7. En fonction du type d'intervention, de l'hémostase obtenue et avec l'accord du chirurgien, une dose prophylactique d'HBPM peut déjà être administrée 6 à 8 heures après l'intervention. Le lendemain de l'intervention, on peut administrer deux fois une dose prophylactique ou une fois une dose intermédiaire d'HBPM (dose semi-thérapeutique soit 100 unités anti-Xa/kg de poids corporel). A J+2 de l'intervention; une reprise de l'HBPM à la dose pré-opératoire est recommandée.
8. Le traitement par HBPM sera administré jusqu'à ce que l'INR soit à nouveau dans la zone thérapeutique après la reprise des AVK.

### b) Risque thrombo-embolique intermédiaire (Tableau 11)

Pour les patients dont le risque thrombo-embolique est intermédiaire, la situation est peu claire. En l'absence de preuves scientifiques et compte tenu qu'une posologie d'HBPM plus faible que la dose thérapeutique permet d'éviter les thrombo-embolies artérielles de façon efficace, il a été proposé d'avoir recours à une dose thérapeutique d'HBPM dans ce groupe de patients également. Il n'existe toutefois pas de preuves scientifiques supportant l'hypothèse qu'une dose thérapeutique soit supérieure à une dose plus faible dans de telles circonstances, par exemple une dose intermédiaire (également appelée dose semi-thérapeutique). Dans ses directives de 2006, l'ESC (*European Society of Cardiology*) estime que, dans le cas d'un risque thrombo-embolique moyen dans le cadre d'une fibrillation auriculaire, un relai par HBPM n'est pas nécessaire si la durée pendant laquelle l'INR est sous-thérapeutique est inférieure à une semaine.

En l'absence de données fiables, et pour des raisons de simplicité, le schéma proposant un traitement de transition à l'aide d'une dose semi-thérapeutique intermédiaire d'HBPM (100 unités anti-Xa/kg une fois par 24 heures) semble défendable dans ce groupe de patients (porteurs d'un risque de thrombo-embolique artériel ou veineux). Les modalités d'instauration, d'interruption avant l'intervention et de reprise après celle-ci sont les mêmes que pour le groupe à haut risque (voir ci-dessus).

### c) Faible risque thrombo-embolique (Tableau 11)

Les patients à faible risque thrombo-embolique sous anticoagulants oraux chroniques (en pratique, il s'agit principalement de patients avec une prothèse aortique bicuspidée sans risque additionnel et des patients atteints d'une fibrillation auriculaire avec un score CHADS<sub>2</sub> de 2) peuvent être opérés sans traitement de relais durant la courte période d'interruption de l'anticoagulation. En pratique toutefois, bon nombre de ces interventions justifient une prévention

**TABLEAU 11. : MODALITÉS DE RELAIS PAR HBPM LORS DE L'INTERRUPTION D'UN TRAITEMENT PAR AVK**

	Risque thrombotique ÉLEVÉ	Risque thrombotique MODÉRÉ ou FAIBLE
Dernière prise de l'AVK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcoumar® : Jour - 8</li> <li>• Marevan® : Jour - 6</li> <li>• Sintrom® : Jour - 4</li> </ul>	
Start HBPM à jour - 3		
Dose d'HBPM	Dose thérapeutique 100 U anti-Xa/kg 2x/J	Dose intermédiaire ou semi-thérapeutique 100 U anti-Xa/kg 1x/J
Dernière dose pré-opératoire d'HBPM Jour - 1 le matin		
<b>Jour 0</b>		
<b>JOUR DE L'INTERVENTION OU DE L'EXAMEN INVASIF</b>		
L'HBPM peut être reprise 6-8 h après l'intervention En cas de problèmes d'hémostase, la reprise d'HBPM est différée ou adaptée !		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reprendre l'AVK 12-24 h après l'intervention</li> <li>• HBPM jusqu'à INR &gt;2</li> </ul>		
<small>Réduire la dose de moitié en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine &lt;30 ml/min)</small>		

pharmacologique contre les thrombo-embolies veineuses à l'aide d'une dose préventive d'HBPM (3.500 à 5000 unités anti-Xa par jour). À nouveau, pour des raisons pratiques, une dose intermédiaire ou semi-thérapeutique est défendable dans ce groupe à faible risque thrombo-embolique. Les modalités pratiques de relais sont détaillées dans le tableau 11.

### INTERVENTIONS NE JUSTIFIANT PAS D'INTERRUPTION DE L'ANTICOAGULATION ORALE PAR AVK

Les interventions mineures en dentisterie, en dermatologie et en ophtalmologie ne requièrent pas l'interruption du traitement anticoagulant oral. Les soins dentaires ordinaires (plombages dentaires, obturations canalaires, détartrages) ne requièrent pas de mesures particulières. Les extractions de dents sont possibles avec un INR entre 2 et 2,5. La perte de sang peut être limitée par des rinçages de bouche locaux à l'aide d'une solution d'acide tranexamique (Exacyl®). Les petites interventions dermatologiques n'entraînent pas de saignements sévères et ne requièrent pas l'interruption de l'administration des AVK. Diverses études tendent à démontrer que la chirurgie de la cataracte n'augmente pas le risque de saignements majeurs lorsque l'anticoagulation orale n'est pas interrompue, même si on note parfois une augmentation du nombre de saignements non majeurs mais néanmoins cliniquement pertinents.

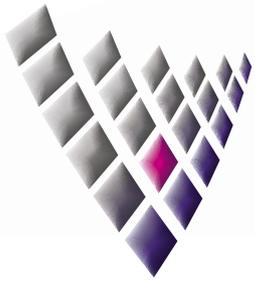
### NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACOs) OU ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AODs)

L'introduction des nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ou anticoagulants oraux directs (AODs) dans un nombre croissant d'indications constitue une des avancées thérapeutiques les plus importantes des dernières décennies. Quatre molécules, à savoir trois inhibiteurs du facteur Xa (Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®)) et un inhibiteur du facteur-IIa (Dabigatran (Pradaxa®)) ont été validées. Trois de ces agents sont désormais disponibles et remboursées dans un nombre croissant d'indications (Tableau 12).

### PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES NACOs

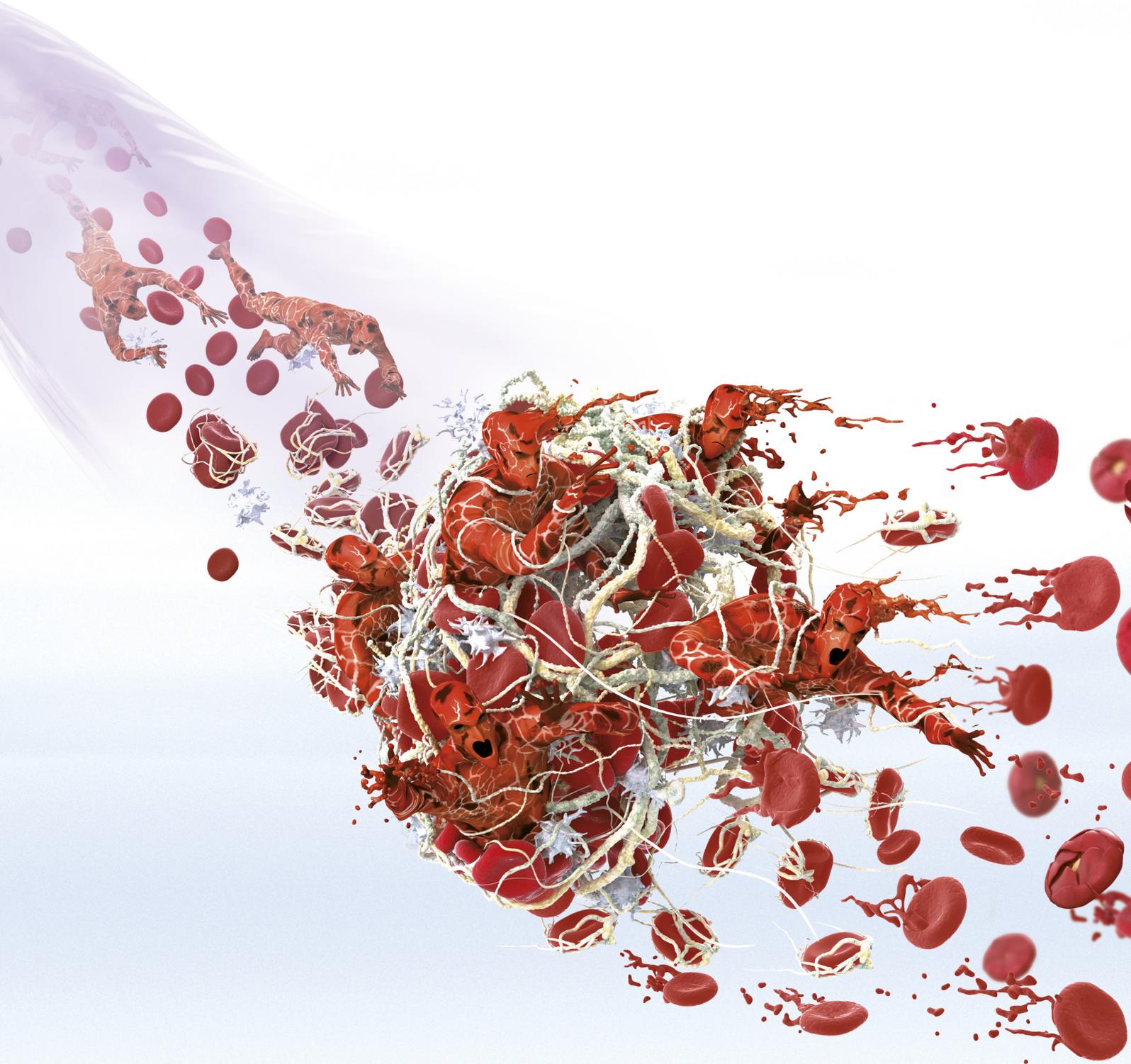
Issus de la chimie de synthèse, ces quatre anticoagulants, inhibent, après prise orale de façon directe, ciblée et réversible soit le facteur Xa, localisé à la jonction des voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de la coagulation soit le facteur IIa, responsable de la conversion du fibrinogène en fibrine.

Après avoir été validés en prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie orthopédique lourde (arthroplastie élective de hanche ou de genou), le rôle de ces nouveaux anticoagulants a été évalué dans le traitement de la maladie throm-



# Xarelto<sup>®</sup>

rivaroxaban



NOUVEAU



Galvus®  
vildagliptin

# REMBOURSÉ

- ✓ En **trithérapie** orale, en association avec de la metformine et une sulfonylurée ou le répaglinide.
- ✓ En trithérapie, en association avec **l'insuline** et de la metformine en cas d'insuffisance rénale modérée.

Dénomination : Galvus 50 mg comprimés. Composition : Chaque comprimé contient 50 mg de vildagliptin. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 47,82 mg de lactose anhydre.

**Indications :** La vildagliptin est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte. En monothérapie : chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. En bithérapie orale, en association avec - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, - un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication. En trithérapie orale, en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant. La vildagliptin est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.

**Posologie : Adultes :** En monothérapie, en association à la metformine, en association à une thiazolidinedione, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association à l'insuline (avec ou sans metformine), la dose quotidienne recommandée de vildagliptin est de 100 mg, administrée en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir. En association à un sulfamide hypoglycémiant, la dose recommandée de vildagliptin est de 50 mg par jour en une prise le matin. Chez ces patients, 100 mg de vildagliptin par jour n'est pas plus efficace que 50 mg de vildagliptin une fois par jour. En cas d'utilisation en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. Les doses supérieures à 100 mg ne sont pas recommandées. Si la prise de Galvus a été oubliée, elle devra être prise dès que le patient s'en souvient. Une dose double ne doit pas être prise le même jour. La sécurité et l'efficacité de la vildagliptin et de la metformine en association triple avec une thiazolidinedione n'ont pas été établies. **Informations supplémentaires dans les populations particulières.** **Sujets âgés (65 ans et plus) :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT), la dose recommandée de Galvus est de 50 mg une fois par jour. **Insuffisance hépatique :** Galvus ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN). Enfants et adolescents : Galvus ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de Galvus chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Voie orale. Galvus peut être administré pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Les données de tolérance proviennent d'un total de 3 784 patients traités par la vildagliptin à une dose quotidienne de 50 mg (une fois par jour) ou 100 mg (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) dans des études contrôlées d'une durée d'au moins 12 semaines. Parmi ces patients, 2 264 ont reçu la vildagliptin en monothérapie et 1 520 ont reçu la vildagliptin en association avec un autre médicament. 2 682 patients ont reçu 100 mg par jour de vildagliptin (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) et 1 102 patients ont reçu 50 mg de vildagliptin une fois par jour. La majorité des effets indésirables observés dans ces études étaient modérés et transitoires et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne. De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Dans les essais contrôlés en monothérapie et en association, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT  $\geq 3 \times$  LSN (présentes lors d'au moins deux dosages consécutifs ou lors de la dernière visite sous traitement) a été respectivement de 0,2 %, 0,3 % et 0,2 % pour 50 mg par jour de vildagliptin, 50 mg deux fois par jour de vildagliptin et tous les comparateurs. Ces élévations des transaminases ont été généralement asymptomatiques, non évolutives et n'ont pas été accompagnées de cholestase ou d'ictère. De rares cas d'angioedèmes ont été rapportés sous vildagliptin à un taux comparable à celui des groupes contrôlés. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptin a été administrée en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). La majorité des événements étaient d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptin. Les effets indésirables rapportés dans les études en double aveugle chez les patients traités par Galvus en monothérapie et en association sont listés ci-dessous pour chaque indication par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Association avec la metformine :** Tableau 1 : **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de Galvus en association avec la metformine dans les études en double aveugle (n= 208) :** Affections du système nerveux : Fréquent : Tremblements, céphalées, sensations vertigineuses ; Peu fréquent : Fatigue. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Nausées. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : Hypoglycémie. Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptin en association avec la metformine, aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée dans le groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptin en association avec la metformine ni dans le groupe traité par le placebo en association avec la metformine. Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été fréquente (1 %) chez les patients recevant 100 mg par jour de vildagliptin en association avec la metformine et peu fréquente (0,4 %) chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine. Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptin. Dans les essais cliniques, aucune variation du poids n'a été observée par rapport aux valeurs initiales lorsque 100 mg par jour de vildagliptin ont été ajoutés à la metformine (+0,2 kg et -1,0 kg pour la vildagliptin et le placebo respectivement). Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études cliniques d'une durée de 2 ans ou plus chez des patients traités par l'association vildagliptin et metformine. **Association avec un sulfamide hypoglycémiant :** Tableau 2 : **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de Galvus en association avec un sulfamide hypoglycémiant dans les études en double aveugle (n= 170) :** Infections et infestations : Très rare : Rhinopharyngite. Affections du système nerveux : Fréquent : Tremblements, céphalées, sensations vertigineuses, asthénie. Affections gastro-intestinales : Peu fréquent : Constipation. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : Hypoglycémie. Dans les essais cliniques contrôlés avec 50 mg de vildagliptin en association avec un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des sorties d'essai dues à des effets indésirables a été de 0,6 % dans le groupe traité par 50 mg par jour de vildagliptin en association avec un sulfamide hypoglycémiant versus 0 % dans le groupe traité par le placebo en association avec un sulfamide hypoglycémiant. Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1,2 % lorsque 50 mg par jour de vildagliptin ont été ajoutés au glibépiride versus 0,6 % pour l'association du placebo avec le glibépiride. Aucun épisode hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptin. Dans les essais cliniques, aucune variation du poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée lorsque 50 mg par jour de vildagliptin ont été ajoutés au glibépiride (-0,1 kg et -0,4 kg pour la vildagliptin et le placebo respectivement). **Association avec une thiazolidinedione :** Tableau 3 : **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de Galvus en association avec une thiazolidinedione dans les études en double aveugle (n= 158) :** Affections du système nerveux : Peu fréquent : Céphalées, asthénie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : Prise de poids. Peu fréquent : Hypoglycémie. Affections vasculaires : Fréquent : OEdèmes périphériques. Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptin en association avec une thiazolidinedione, aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée dans le groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptin en association avec une thiazolidinedione ni dans le groupe traité par le placebo en association avec une thiazolidinedione. Dans les essais cliniques, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents (0,6 %) chez les patients recevant la vildagliptin en association avec la pioglitazone ; mais ces épisodes ont été fréquents (1,9 %) chez les patients recevant le placebo en association avec la pioglitazone. Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptin. Dans l'étude en association avec la pioglitazone, les augmentations de poids par rapport aux valeurs initiales étaient de 1,4 et 2,7 kg avec le placebo et avec 100 mg par jour de Galvus respectivement. Lorsque 100 mg par jour de vildagliptin ont été ajoutés au traitement de fond par la pioglitazone à une dose maximale (45 mg une fois par jour), l'incidence des oedèmes périphériques a été de 7,0 % en comparaison de 2,5 % pour la pioglitazone en monothérapie. De plus, dans les essais contrôlés en monothérapie réalisés avec la vildagliptin l'incidence globale des sorties d'essai pour effets indésirables n'a pas été plus élevée chez les patients traités par 100 mg par jour de vildagliptin (0,3 %) en comparaison à ceux ayant reçu le placebo (0,6 %) ou les comparateurs (0,5 %). Dans les études comparatives contrôlées en monothérapie, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents, observés chez 0,4 % (7 cas sur 1 855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptin en comparaison à 0,2 % (2 cas sur 1 082) des patients traités par un comparateur actif ou le placebo ; aucun événement grave ou sévère n'a été observé. Dans les essais cliniques, aucune variation de poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée pour 100 mg par jour de vildagliptin administrés en monothérapie (0,3 kg et 1,3 kg respectivement pour la vildagliptin et le placebo). Monothérapie : Tableau 4 : **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de Galvus en monothérapie dans les études en double aveugle (n= 1 855) :** Affections du système nerveux : Fréquent : Sensations vertigineuses. Peu fréquent : Céphalées. Affections gastro-intestinales : Peu fréquent : Constipation. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Peu fréquent : Arthralgie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : Hypoglycémie. Infections et infestations : Très rare : Infection du tractus respiratoire supérieur. Très rare : Nasopharyngite. Affections vasculaires : Peu fréquent : OEdèmes périphériques. De plus, dans les essais contrôlés en monothérapie réalisés avec la vildagliptin, l'incidence globale des sorties d'essai pour effets indésirables n'a pas été plus élevée chez les patients traités par 100 mg par jour de vildagliptin (0,3 %) en comparaison à ceux ayant reçu le placebo (0,6 %) ou les comparateurs (0,5 %). Dans les études comparatives contrôlées en monothérapie, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents, observés chez 0,4 % (7 cas sur 1 855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptin en comparaison à 0,2 % (2 cas sur 1 082) des patients traités par un comparateur actif ou le placebo ; aucun événement grave ou sévère n'a été observé. Dans les essais cliniques, aucune variation de poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée pour 100 mg par jour de vildagliptin administrés en monothérapie (-0,3 kg et -1,3 kg respectivement pour la vildagliptin et le placebo). Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études d'une durée jusqu'à 2 ans chez des patients traités par la vildagliptin en monothérapie. **Association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant :** Tableau 5 : **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu Galvus 50 mg deux fois par jour en association avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (N=157) :** Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : Hypoglycémie. Affections du système nerveux : Fréquent : Sensations vertigineuses, tremblement. Affection de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Hyperhidrose. Troubles généraux et anomalies au site d'administration. Fréquent : asthénie. **Description des effets indésirables sélectionnés :** Il n'y a eu aucune sortie d'étude due à des effets indésirables rapportés dans le groupe vildagliptin + metformine + glibépiride versus 0,6 % dans le groupe placebo + metformine + glibépiride. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était fréquente dans les deux groupes (5,1 % pour le groupe vildagliptin + metformine + glibépiride versus 1,9 % pour le groupe placebo + metformine + glibépiride). Un événement hypoglycémique sévère a été rapporté dans le groupe vildagliptin. A la fin de l'étude, l'effet sur le poids corporel moyen était neutre (+0,6 kg dans le groupe vildagliptin et -0,1 kg dans le groupe placebo). **Association avec de l'insuline :** Tableau 6 : **Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu Galvus 100 mg par jour en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine) dans des études en double-aveugle (N=371) :** Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : Diminution de la glycémie, Affections du système nerveux : Fréquent : Maux de tête, frissons. Affections gastro-intestinales. Fréquent : Nausées, reflux gastro-oesophagien. Peu fréquent : Diarrhées, flatulence. **Description des effets indésirables sélectionnés :** Dans les essais cliniques contrôlés utilisant 50 mg de vildagliptin deux fois par jour en association avec de l'insuline, avec ou sans metformine, l'incidence moyenne de sortie d'étude due aux effets indésirables était de 0,3 % dans le groupe vildagliptin et aucune dans le groupe placebo. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était similaire dans les deux groupes de traitement (14,0 % dans le groupe vildagliptin versus 16,4 % dans le groupe placebo). Deux patients ont rapportés des événements hypoglycémiques sévères dans le groupe vildagliptin et 6 patients dans le groupe placebo. A la fin de l'étude, l'effet sur le poids moyen corporel était neutre (+0,6 kg par rapport aux valeurs initiales dans le groupe vildagliptin et aucun changement de poids dans le groupe placebo). Données après commercialisation : Tableau 7 : **Effets indésirables après commercialisation :** Affections gastro-intestinales : Indéterminée, Pancréatite. Affections hépatobiliaires : Indéterminée ; Hépatite (réversible après arrêt du médicament). Anomalies des tests de la fonction hépatique (réversible après arrêt du médicament). Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Indéterminée, Urticaire. Lésions cutanées bulleuses ou desquamantes. Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché : Novartis Europharm Limited -Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB, Royaume Uni - EU/1/07/414/001-010 + 018. Délivrance : sur prescription médicale. Date de la dernière mise à jour du texte : 31.07.2013.

**Tableau 12. Comparaison des nouveaux anticoagulants oraux**

	<b>Apixaban ELIQUIS</b>	<b>Rivaroxaban XARELTO</b>	<b>Dabigatran PRADAXA</b>
Mécanisme d'action	Inhibition directe FXa	Inhibition directe FXa	Inhibition directe FIIa
Biodisponibilité orale	~50 %	66-100 %	6.5 %
Voie d'administration	orale	orale	orale
Posologie	2x/jour	1x/jour (FA, MTEV)	1x/jour (prévention MTEV) 2x/jour (MTEV, FA)
Pro-drogue	Non	Non	Oui
Interférence alimentaire	Non	Non	Non
Élimination rénale	~27 %	33 %	85 %
Demi-vie (T1/2)	~12h	7–11 h	14–17 h
Tmax	3 h	2–4 h	0.5–2 h
Interférences médicamenteuses	Inhibiteurs CYP 3A4 et P-gp Inducteurs CYP 3A4	Inhibiteurs CYP 3A4 et P-gp Inducteurs CYP 3A4	Inhibiteurs P-gp Inducteurs P-gp

bo-embolique veineuse et surtout dans la prévention des accidents thrombo-emboliques chez les patients en fibrillation auriculaire.

Actuellement, le Pradaxa®, le Xarelto® et l'Eliquis® ne sont remboursés en Belgique que pour la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse dans le décours d'une arthroplastie élective du genou ou de la hanche. Le Pradaxa®, le Xarelto® et Eliquis® sont actuellement remboursés pour la prévention des accidents emboliques chez les patients en FA non valvulaire. Depuis janvier 2013, le Xarelto est également remboursé pour le traitement d'une durée d'un an des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs éventuellement compliquées d'une embolie pulmonaire.

Les nouveaux anticoagulants oraux présentent des avantages formels : effet anticoagulant très prévisible, faible variabilité intra- et inter-individuelle permettant un dosage fixe et l'absence de monitoring, rapidité de l'effet et courte demi-vie permettant d'obtenir en quelques heures un effet anticoagulant mais également sa dissipation rapide lors de l'arrêt, absence d'interférence alimentaire connue, interférences médicamenteuses limitées, efficacité anticoagulante au moins aussi ou plus efficace que les AVK dans les indications évaluées jusqu'à ce jour (FA, maladie thrombo-embolique veineuse), profil de sécurité favorable, en particulier d'un point de vue hémorragique.

## IMPACT DES NACOs SUR TESTS BIOLOGIQUES ÉVALUANT L'HÉMOSTASE

Les tests d'hémostase de routine dont disposent la plupart des laboratoires — taux de prothrombine (TP), temps de céphaline plus activateur (TCA), temps de thrombine (TT) — sont qualitatifs ou semi-qualitatifs. Ils peuvent avec certaines limites être utiles pour détecter la présence des NACOs. L'interprétation des résultats doit tenir compte de la nature du NACO, de sa demi-vie, de la posologie administrée et surtout du temps écoulé depuis la dernière prise. Pour le Pradaxa®, le TCA et idéalement le temps de thrombine peuvent être utilisés pour déterminer en situation d'urgence l'intensité relative de l'anticoagulation entraînée par cet agent anticoagulant. Chaque laboratoire d'analyse devrait évaluer la sensibilité de son TCA vis-à-vis du Pradaxa® en ayant recours à des plasmas calibrés disponibles dans le commerce. Un temps de thrombine (TT) normal indique une concentration plasmatique très faible de Pradaxa®. Le TT modifié Hemoclot® (Hyphen Biomed) permet une mesure quantitative de la concentration plasmatique de Pradaxa®. Pour le Xarelto®, le temps de prothrombine (TP) peut être utilisé pour déterminer en situation d'urgence l'intensité relative de l'anticoagulation entraînée par le Xarelto®. Chaque laboratoire d'analyse devrait évaluer la sensibilité de son TP vis-à-vis du Xarelto® en ayant recours à des plasmas calibrés disponibles dans le commerce. Les tests spécifiques tels que la mesure de l'activité anti-Xa par une technique dite chromogénique et les tests TP spécifiques permettent une mesure quantitative de

la concentration plasmatique du Xarelto®. Il en est de même pour l'Eliquis®.

## RISQUES HÉMORRAGIQUES LIÉS À L'UTILISATION DES NACOS

Le risque hémorragique associé à l'utilisation des NACOs ne doit pas être sous-estimé. Il peut être aggravé par l'âge, la prise d'autres médicaments (antiplaquettaires) ou des comorbidités. Certains nouveaux anticoagulants augmentent un peu le risque d'hémorragies digestives par rapport aux AVK. Tous sont associés à un moindre risque d'hémorragies intracérébrales au cours de la FA, ce qui constitue un avantage majeur par rapport aux AVKs. Un risque hémorragique élevé ne doit cependant pas être une restriction à la prescription, car le plus souvent, même en cas de score hémorragique élevé, le risque thromboembolique est très supérieur au risque hémorragique et le traitement anticoagulant reste indiqué. Il est utile de contrôler l'hémogramme dans le décours de l'instauration du traitement pour s'assurer de l'absence d'hémorragie infra-clinique.

## ANTIDOTES ET NACOS

Il n'existe à l'heure actuelle aucun antidote spécifique validé permettant de neutraliser les effets des NACOs en pratique clinique. Cependant, plusieurs antidotes sont en cours de développement. Citons un facteur Xa recombinant pour l'antagonisation de plusieurs inhibiteurs directs et indirects du facteur Xa de même qu'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) destiné à constituer un antidote spécifique du Dabigatran. Ce fragment Fab inhibe en effet le Dabigatran de façon spécifique et sélective, et malgré ses similarités structurales avec la thrombine il n'exerce aucune interaction directe avec le fibrinogène ni avec d'autres substrats de la thrombine. Des stratégies de réversion non spécifiques sont également en cours d'évaluation. Parmi ces moyens de réversion figurent les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP - PCC) à 3 ou 4 facteurs, le CCP activé (FEIBA) et le facteur VII activé recombinant. L'absence d'antidote ne doit pas contre-indiquer la prescription des NACOs. Les réels bénéfices d'un antidote concernent avant tout la réversibilité rapide en cas de geste invasif plutôt que le traitement d'un accident hémorragique établi. Le meilleur antidote actuellement disponible des AVK est le temps compte tenu de leur demi-vie courte, du moins en l'absence d'insuffisance rénale.

## GESTION DES NACOS LORS DE GESTES INVASIFS

Pour les gestes invasifs (chirurgie, ponction artérielle, endoscopie avec biopsie...), une interruption de 24

à 48 h est recommandée en fonction du type de NACO, de l'âge du patient, de sa fonction rénale, des risques hémorragiques de la procédure. Un relais par une HBPM est rarement recommandé avant le geste invasif. En post-procédure, il est souhaitable sinon critique de ne pas réinstaurer trop rapidement un traitement par NACO mais de privilégier dans certaines circonstances un traitement transitoire par HBPM à demi-dose thérapeutique. Des gestes anodins (intramusculaires, infiltrations, avulsions dentaires) ne doivent pas être banalisés compte tenu du risque de complications hémorragiques. En milieu hospitalier chez des patients fragilisés (soins intensifs, insuffisance rénale, co-morbidités multiples), il semble bienvenu de privilégier un traitement préventif ou curatif par héparine.

## PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA GESTION DES NACOS LORS DE GESTES INVASIFS

Compte tenu la courte demi-vie des nouveaux anticoagulants oraux et de leur rapidité d'action (quelques heures), leur gestion lors de gestes invasifs est différente de celle des AVKs. Les principes généraux sont détaillés ci-dessous.

Arrêt du NACO 1 à 2 (éventuellement 4) jours pré-geste en fonction du type de NACO, de la fonction rénale, du geste invasif et du risque hémorragique qui y est associé.

Généralement pas de relais par HBPM.

NE PAS reprendre le NACO trop rapidement en post-procédure si risque hémorragique.

Traitement par HBPM à ½ dose thérapeutique en post-procédure pendant quelques jours si risque hémorragique.

## RIVAROXABAN - XARELTO® (TABLEAU 13)

Si une procédure invasive ou une intervention chirurgicale est nécessaire, la décision du devenir du traitement par le Rivaroxaban doit prendre en compte les caractéristiques du patient et les facteurs propres à l'acte chirurgical. Les points à examiner sont les suivants: le risque d'AVC du patient, la fonction rénale (CICr < 50 ml/min), l'âge (> 75 ans), les antécédents de complications hémorragiques, le risque hémorragique, l'existence d'un traitement antiplaquettaire concomitant ou d'une insuffisance hépatique.

En règle générale, l'administration du Rivaroxaban doit être interrompue au moins 24 heures avant l'intervention (Tableau 13). Ce délai est sujet à débat dans la littérature et pourrait être revu à la hausse. Si la procédure ne peut pas être reportée, il faut éva-

**TABLEAU 13. RECOMMANDATIONS D'ARRÊT DU XARELTO EN CAS DE PROCÉDURES INVASIVES ET D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES**

		Délai entre la prise de rivaroxaban et la procédure**	
		Début de l'intervention	Fin de l'intervention
PROCÉDURES PROGRAMMÉES	Interventions mineures (sans risque hémorragique significatif)	≥ 18 h (alternativement ≥ 24 h)	Hémostase obtenue (alternativement ≥ 24 h)
	Interventions majeures (présentant un risque hémorragique élevé) <sup>2</sup>	Procédure/patient standard**	≥ 24 h
		Procédure/patient à haut risque**	≥ 48 h
<b>PROCÉDURES D'URGENCE</b>		De préférence 24 heures (voir également la section sur la prise en charge des hémorragies)	≥ 48 h (La thromboprophylaxie par la HBPM peut démarrer 6 à 10 heures après l'opération*)

\* Thromboprophylaxie par le rivaroxaban à faible dose (10 mg od) uniquement recommandée en cas d'arthroplastie totale de hanche ou de genou.  
 \*\* Lors de la détermination du délai séparant la dernière prise de rivaroxaban de la procédure, il convient de prendre en compte les différents facteurs : le risque d'AVC du patient, la fonction rénale (ClCr < 50 ml/min), l'âge (> 75 ans), les antécédents de complications hémorragiques, le risque hémorragique, un traitement antiplaquettaire concomitant et l'existence d'une insuffisance hépatique

luer le risque hémorragique par rapport à l'urgence de l'intervention. Le traitement doit être réinstauré le plus vite possible après l'intervention à condition qu'une hémostase adéquate ait pu être rétablie. En cas de risque hémorragique, il peut être approprié d'avoir recours à une prévention par HBPM à dose réduite (demi-dose thérapeutique / prophylaxie majorée) durant quelques jours avant de reprendre le traitement anticoagulant oral.

**APIXABAN – ELIQUIS® (TABLEAU 14)**

Les modalités d'utilisation de l'Eliquis, un autre agent inhibant le facteur Xa, en cas de geste invasif sont très proches de celles du Xarelto (Tableau 14).

**TABLEAU 14. RECOMMANDATIONS D'ARRÊT DE L'ELIQUIS EN CAS DE PROCÉDURES INVASIVES ET D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES**

Procédures électives		Procédures urgentes
Faible risque de saignement*	Risque modéré ou élevé de saignement**	
Au moins 24 heures avant une intervention chirurgicale ou une procédure *	Au moins 48h avant une chirurgie ou une procédure **	Des précautions particulières doivent être prises, en tenant compte d'un risque accru de saignement. Ce risque d'hémorragie doit être évalué en tenant compte du degré d'urgence de l'intervention.
* Interventions pour lesquelles il est prévu que le saignement soit minime, non-critique par son emplacement ou facilement contrôlé ** Interventions pour lesquelles la probabilité de saignement cliniquement significatif ne peut être exclue ou pour lesquelles le risque de saignement serait inacceptable		

## DABIGATRAN ETEXILATE - PRADAXA® (TABLEAU 15)

La plupart des interventions chirurgicales et des gestes invasifs imposent une interruption temporaire de la prise de Pradaxa®. On pourrait opter pour la poursuite de la prise de Pradaxa® en cas d'opérations à faible risque de saignement ou pour lesquelles l'hémostase est simple. Il peut s'agir d'opérations superficielles, de certains soins dentaires ou d'opérations de la cataracte ou du glaucome.

Si on décide d'interrompre le traitement, le Pradaxa® devrait être arrêté au moins 24 heures avant une chirurgie de confort, en fonction de la fonction rénale et du risque de saignements (Tableau 15). Si une opération d'urgence est requise, il convient d'interrompre temporairement la prise de Pradaxa®. Toute chirurgie ou autre intervention doit être retardée si possible d'au moins 12 heures après la prise de la dernière dose. Si une intervention chirurgicale ne peut être retardée, le risque de saignement peut augmenter. Auquel cas, il conviendra de mettre en balance le risque hémorragique et l'urgence de l'intervention. Il convient de reprendre le traitement par le Pradaxa® dès que l'on obtient une hémostase complète. L'effet anticoagulant maximum du Pradaxa® est obtenu endéans 2 heures après son ingestion mais plus tardivement après une anesthésie générale (6 heures).

### NACOs ET SOINS DENTAIRES

La prise des NACOs ne doit pas nécessairement être interrompue pour des actes dentaires comme l'extraction de 1 à 3 dents, la chirurgie parodontale,

l'incision d'un abcès ou la mise en place d'implants. Il faut peser le risque de saignements par rapport au risque thromboembolique. Dans ces cas, il convient de prendre les précautions suivantes :

- ▶ *l'intervention devrait idéalement être effectuée 12 heures après la dernière prise du médicament ;*
- ▶ *l'intervention doit être faite avec le traumatisme le plus faible possible ;*
- ▶ *après l'extraction, la plaie doit être suturée ;*
- ▶ *le patient ne peut quitter le cabinet que si le saignement s'est complètement arrêté ;*
- ▶ *le patient doit se rincer la bouche délicatement avec 10 ml d'acide tranexamique à 5%, 4 fois par jour, pendant 5 jours.*
- ▶ *le patient doit être informé verbalement et par écrit de l'évolution postopératoire normale et des mesures à prendre en cas de saignements ;*
- ▶ *le patient doit contacter son dentiste en cas de saignements qui ne s'arrêtent pas spontanément ;*
- ▶ *le dentiste (ou son/sa collègue) doit être joignable dans les heures qui suivent l'intervention.*

Si on décide d'interrompre le traitement par NACO, la prise de ce médicament doit être arrêtée 24 heures avant une extraction dentaire ou autre acte dentaire. Il doit être repris dès que l'hémostase est obtenue. S'il s'agit d'interventions plus étendues, le patient doit

**TABLEAU 15. RÈGLES D'INTERRUPTION DU PRADAXA AVANT DES INTERVENTIONS INVASIVES DE CONFORT OU DES OPÉRATIONS CHIRURGICALES**

Fonction rénale CLCr (ml/min)	Demi-vie estimée (h)	Arrêter la prise de dabigatran avant la chirurgie de confort	
		Risque de saignement élevé ou acte chirurgical important	Risque normal
≥ 80	~ 13	2 jours avant	24 heures avant
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 jours avant	1-2 jours avant
≥ 30-< 50	~ 18	4 jours avant	2-3 jours avant (> 48 heures)

être orienté vers un chirurgien maxillo-facial. La gestion du traitement anticoagulant peut alors être guidée par les tableaux 13-15 ci-dessus.

## NACOs ET ANESTHÉSIE RACHIDIENNE, ÉPIDURALE ET PONCTION LOMBAIRE

Des actes comme l'anesthésie rachidienne, l'anesthésie épidurale et la ponction lombaire peuvent nécessiter une fonction hémostatique complète. Par conséquent, la gestion de l'anticoagulation peut alors être guidée par les tableaux 13-15, d'après la colonne «risque élevé de saignement», et justifie un arrêt de deux à quatre jours.

## GESTION DES GESTES INVASIFS NON-PROGRAMMÉS SOUS NACOs

En cas de geste invasif non-programmé chez tout patient sous NACO, il est recommandé de

1. S'informer du type de NACO (anti-Xa vers anti IIa), de l'indication, de la posologie et surtout du délai depuis la dernière prise dont l'heure doit être connue.
2. Déterminer la fonction rénale (une altération de la fonction rénale aura pour effet de prolonger de façon plus ou moins sévère l'effet du NACO).
3. S'informer de la prise de médicaments pouvant potentialiser l'effet de certains NACOs (inhibiteurs de la glycoprotéine P et de certains cytochromes) ou majorer le risque hémorragique (AAP, AINS).
4. Des tests sanguins permettent d'établir s'il existe un effet anticoagulant persistant. Pour le Pradaxa®, un temps de thrombine normal est très rassurant et plaide en faveur de l'absence d'une inhibition persistante de la thrombine. Pour les anti-Xa, un temps de prothrombine normal n'exclut pas un effet anticoagulant persistant. Des tests plus spécifiques (mesure de l'anti-Xa calibrée) sont requis.
5. Assurer une bonne hydratation et diurèse permet d'accélérer l'élimination rénale des NACOs.

6. En cas d'urgence majeure et d'arguments en faveur d'un effet anticoagulant persistant et dans l'attente de la mise à disposition d'antidotes spécifiques, l'administration de concentrés du complexe prothrombinique (CCP) à savoir des facteurs II, VII, IX et X (PPSB®, COFACT®) peut être envisagée empiriquement.

## CONCLUSIONS

Ce guide propose des stratégies de gestion des agents antithrombotiques lors des gestes invasifs. Pour les AAP, la prise d'AAS doit généralement être poursuivie compte tenu que les risques thrombotiques liés à son arrêt sont supérieurs aux risques hémorragiques liés à sa poursuite. Pour les patients sous thiénopyridines, ces agents médicamenteux doivent être interrompus et remplacés transitoirement par de l'AAS à faible dose. La prise en charge des patients stentés sous bithérapie antiplaquettaire est plus complexe et requiert généralement un consensus multidisciplinaire. Pour les patients sous AVKs, un relais transitoire par une HBPM est généralement requis. Ce relais doit être géré avec rigueur afin que le traitement transitoire par HBPM n'occasionne pas plus de complications hémorragiques que le maintien de l'AVK. Pour les NACOs, leur courte demi-vie permet d'éviter le relais par une HBPM. Il est toutefois important de bien tenir compte d'une période d'interruption propre à chaque molécule et influencée par la sévérité du geste et le profil du patient (fonction rénale). Pour les NACOs, il est également important compte tenu de leur courte latence d'action, de ne pas les réinstaurer trop tôt après la fin du geste invasif.

La gestion des agents thrombotiques est une démarche difficile, souvent basée sur l'appréciation en partie subjective des risques hémorragiques et thrombotiques. Son succès nécessite de la rigueur et dépend d'une bonne connaissance des propriétés de chaque molécule, des circonstances propres à chaque patient et de la rédaction d'une stratégie individuelle de prise en charge. Celle-ci doit être communiquée à tous les intervenants, bien expliquée au patient et explicitement actée dans le dossier médical.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET LECTURES CONSEILLÉES

1. Burger W, Chernnitus JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005 May;257(5):399-414.
2. Brennan MT, Wynn RL, Miller CS. Aspirin and bleeding in dentistry: an update and recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 September;104(3):316-23.

3. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004 October 19;110(16):2361-7.
4. Armstrong MJ, Schneck MJ, Biller J. Discontinuation of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy in stroke patients. *Neurol Clin* 2006 November;24(4):607-30.
5. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, *et al.* A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006 November;27(22):2667-74.
6. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007 February 13;115(6):813-8.
7. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007 September;99(3):316-28.
8. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, *et al.* The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S.
9. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-651.

## SUMMARY

An increasing number of patients are receiving antithrombotic therapy, such as antiplatelet or anticoagulant agents, either alone or increasingly in combination. Managing antithrombotic agents in patients undergoing invasive procedures like operations, biopsies, or punctures often proves problematic. The thrombotic risk if treatment is stopped must be balanced against the risk of bleeding if treatment is continued. In the absence of validated procedures for all possible scenarios, this short guide summarizes the strategies employed for antithrombotic use in a variety of conditions.

## KEY WORDS

Antithrombotic therapy, antiplatelet, anticoagulant, AVKs, invasive procedures.

## AFFILIATION

Dr Catherine Lambert, Cliniques universitaires Saint-Luc, Hématologie, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

## CONFLITS D'INTÉRÊT

Cedric Hermans a bénéficié d'honoraires au titre de consultant ou de conférencier des firmes Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, BMS, Daiichi Sankyo, Sanofi Aventis, Léo Pharma et GSK.

Correspondance :  
**Pr Cedric Hermans**  
 MD, PhD, FRCP(Lon, Edin)

Professeur Ordinaire Clinique,  
 Head Division of Haematology  
 Haemostasis and Thrombosis Unit  
 Haemophilia Clinic  
 St-Luc University Hospital  
 Avenue Hippocrate 10  
 1200 Brussels  
 BELGIUM

Tel : - 32-2-764-17-85 (Direct line)  
 Tel : - 32-2-764-17-40 (Secretary)  
 Fax : -32-2-764-89-59

E-mail : [cedric.hermans@uclouvain.be](mailto:cedric.hermans@uclouvain.be)  
 E-mail (bis) : [hermans.cedric@gmail.com](mailto:hermans.cedric@gmail.com)

Xolair® 75 mg PP: 207,65 €  
Xolair® 150 mg PP: 398,26 €



Lorsqu'une association CSI + LABA\* à forte dose ne suffit pas à assurer un contrôle suffisant et que les symptômes d'asthme allergique sévère s'aggravent...

**XOLAIR® VOUS  
DONNE LE POUVOIR  
DE CONTRÔLER**

**LE RISQUE  
D'EXACERBATIONS<sup>1-5\*\*</sup>**

\* CSI: corticostéroïde en inhalation; LABA: bêta<sub>2</sub>-agoniste à durée d'action prolongée

\*\* Toutes ces études cliniques portaient sur des patients âgés de 12 ans ou plus.

1 Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16. 2 Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004;59:701-8. 3 Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). Allergy 2004;59:709-17. 4 Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:184-90. 5 Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001;18:254-61. Erratum in: Eur Respir J 2001;18:739-40.

**Xolair®**  
omalizumab

**Dénomination :** Xolair 75 mg solution injectable. Xolair 150 mg solution injectable. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution claire à opalescente, de couleur légèrement jaune à brune.

**Indications thérapeutiques :** Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

**Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère. La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 - 600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débiter le traitement. Voir le tableau (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. **Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques :** Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3									
>800-900	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3									
>900-1000	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3									
>1000-1100	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES : VOIR TABLEAU 3									

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>100-200	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>200-300	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>300-400	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>400-500	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>500-600	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2									
>600-700		225				375	375	450	525	600
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

dans les études d'efficacité contrôlées consultées avec Xolair. Sur la base des données cliniques, il est attendu un taux d'environ 16% de patients traités par Xolair présentant des événements indésirables. Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés susceptibles d'être liés au médicament ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux, ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes, ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit, ; Rare : Angioédèmes ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit, ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue, ; **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. ; Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; ; Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Evénements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. Les événements thromboemboliques artériels comprenaient : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91 - 1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (51/ 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (41/ 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24 - 5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume-Uni - EU/1/05/319/005+008. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 24.10.2013

BE1402172946 - 06/02/2014

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

M. Buyschaert

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

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

La prévention des complications micro – et macro-vasculaires du diabète sucré passe par la maîtrise glycémique. Il y a consensus médico-scientifique sur ce fait (1). Ce constat sous-tend d'ailleurs les exigences d'optimisation glycémique (hémoglobine glycosylée [HbA<sub>1c</sub>] : 6.5-7.0% en règle générale) tant dans le diabète de type 1 que de type 2 (2). Plus spécifiquement dans le diabète de type 2 (non insulino-dépendant), les recommandations en termes d'objectifs glycémiques et de traitements publiées en 2012 par les Associations Américaine (ADA) et Européenne (EASD) de diabétologie restent parfaitement en phase avec le concept même s'ils l'individualisent, en fonction du contexte médical du patient (3). Cette « personnalisation » de la prise en charge est d'ailleurs aujourd'hui devenue – logiquement – une composante à part entière de la réflexion médicale et du colloque singulier « médecin-patient ». Elle veut aussi, indirectement, améliorer l'adhérence (la compliance) du malade, sachant que celle-ci peut être fragilisée par le poids quotidien d'une multithérapie et de ses effets secondaires éventuels.

Pour atteindre ces objectifs d'excellence glycémique, les cliniciens disposent en 2014 d'un éventail large de médicaments antihyperglycémiques efficaces (1,4). Parmi les « innovations », eu égard à leur mode d'action et à leurs effets (extra) glycémiques, les incrétinomimétiques occupent aujourd'hui une place privilégiée en deuxième (bithérapie) ou en troisième (trithérapie) ligne dans la stratégie du traitement du diabète de type 2 après échec de la metformine (3).

Le but de cet article est de discuter, dans le cadre du concept général « incrétines », sur base des données récentes de la littérature, le rôle et l'intérêt potentiel du Bydureon®, un analogue du GLP-1 (exénatide) à action prolongée (c'est-à-dire requérant une seule injection hebdomadaire).

## LE CONCEPT INCRÉTINE ET SES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le concept « incrétine » est basé sur l'observation inaugurale que la sécrétion d'insuline par les cellules B faisant suite à une surcharge orale en glucose est nettement plus importante que celle secondaire à un même apport de glucose par voie intraveineuse. Ce fait physiologique est lié à la libération par les aliments de deux hormones intestinales, le GLP-1 (pour glucagon-like-peptide -1), sécrété par les cellules L et le GIP (pour glucose-dependent insulinotropic polypeptide) par les cellules K. Le GLP-1, à l'état natif, se caractérise par une demi-vie très courte (1 à 2 minutes) en raison d'une dégradation rapide par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Cette hormone présente de multiples vertus métaboliques dont, outre la sécrétion d'insuline par les cellules B en présence de glucose, une réduction des taux de glucagon, un ralentissement de la vitesse de vidange gastrique et une diminution de l'appétit. En cas de diabète de type 2, le taux de GLP-1 est diminué (il peut aussi exister une certaine « résistance » à son action). Pour retrouver des concentrations (supra) physiologiques – et ses effets métaboliques favorables – dans le diabète de type 2, le clinicien dispose soit d'inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines), administrés par voie orale, soit d'analogues du GLP-1, caractérisés par une résistance à la dégradation enzymatique, injectés par voie sous-cutanée (1, 4). Cette classe des agonistes du GLP-1 (exénatide, [Byetta®], liraglutide, [Victoza®]) s'est récemment enrichie d'une part, par des analogues à durée d'action plus courte, (lixisenatide, [Lyxumia®]) et d'autre part, par des médicaments à action très prolongée, administrés en une seule injection hebdomadaire comme l'exénatide retard [Bydureon®].

## PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU BYDUREON®

Le Bydureon® est constitué d'une suspension de microsphères (Medisorb®) d'exénatide (2mg). En pratique, il se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour suspension injectable par voie sous-cutanée. L'exénatide est libéré *in loco* à partir de ces microsphères qui, elles, se dégradent progressivement dans le tissu sous-cutané. Il faut un délai d'environ deux semaines pour atteindre une concentration plasmatique thérapeutique d'exénatide après la première injection, avec un état de « steady-state » acquis après 6 à 7 semaines.

## SYNOPSIS DES PRINCIPAUX EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Au cours des dernières années, l'efficacité des analogues du GLP-1 sur l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 a été largement démontrée dans la littérature scientifique. Une réduction de l'HbA<sub>1c</sub> d'au moins 1.0% est habituellement rapportée. Nous avons personnellement constaté une telle diminution (1.5%) dans une cohorte de 200 sujets diabétiques obèses traités pendant douze mois par deux injections quotidiennes de 10 µg d'exénatide (HbA<sub>1c</sub> : de 9.1 ± 1.4 à 7.5 ± 1.2, moyenne ± 1 DS) (5). Des résultats comparables ont été observés pour le liraglutide dans les études LEAD (6) ou, plus récemment, en Belgique, ROOTS (7). Klonoff *et al.* ont confirmé que cette amélioration du contrôle glycémique sous exénatide était maintenue à long terme : ils ont en effet constaté dans un groupe de 217 patients que la réduction d'HbA<sub>1c</sub> à quatre mois (-1.1 ± 0.1%, moyenne ± 1 SEM) était confirmée à trois ans (-1.0 ± 0.1%) avec près de 50% des malades atteignant encore un objectif d'HbA<sub>1c</sub> à ≤ 7% (8).

Les analogues du GLP-1 agissent essentiellement par une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules B et, dans une moindre mesure, par une amélioration de la sensibilité à l'insuline (9). Le « bénéfice » glycémique est obtenu en l'absence d'hypoglycémie, sachant l'effet « glucodépendant » du GLP-1. L'effet des nouveaux analogues à longue durée d'action est probablement supérieur sur la glycémie à jeun (et sur l'HbA<sub>1c</sub>) alors qu'il est davantage postprandial pour les analogues à plus courte durée d'action comme le lixisénatide (10).

Il est essentiel, dans le cadre d'un diabète de type 2, de mettre en relief le fait que cette amélioration du contrôle glycémique sous analogues du GLP-1 est systématiquement associée à une perte pondérale significative (4,5,8). D'autres bénéfices sur les facteurs de risque cardiovasculaires sont rapportés (à moyen et long terme) dans une majorité d'études, dont les nôtres (5,7,8). C'est le cas en particulier

pour une diminution de la tension artérielle et une amélioration du profil lipidique. Il n'est donc guère étonnant, qu'à ce stade de nos connaissances, les résultats (préliminaires) dans le champ cardiovasculaire tendent plutôt à être plutôt favorables, comme indiqué dans une revue récente de Monami *et al.* (11). Dans un autre registre, sans doute lié aux effets immunologiques et/ou anti-inflammatoires des analogues du GLP-1, une amélioration des lésions de psoriasis chez les diabétiques de type 2 vient d'être décrite en 2014 par Buysschaert *et al.* (12).

En synthèse, les données actuelles de la littérature convergent et justifient la place actuelle des analogues du GLP-1 dans la stratégie de traitement du diabète de type 2.

Au cours des cinq dernières années, l'efficacité du Bydureon® (2 mg/j) a été évaluée vs. différents comparateurs (Tableau). Par rapport à l'exénatide (2 injections de 10 µg/j), Bydureon® l'emporte significativement en termes d'efficacité glycémique, et ce à perte pondérale identique. C'est ce qu'indiquent dans l'étude Duration 1, après 30 semaines de traitement, Drucker *et al.* (Δ HbA<sub>1c</sub> : -1.9% vs. -1.5% ; Δ poids -3.7 kg vs. -3.6 kg (moyenne), respectivement pour Bydureon® et exénatide) (13). Blevins *et al.*, dans l'étude Duration 5, après 24 semaines de traitement, aboutit à des conclusions très comparables. Bydureon® s'avère également supérieur dans l'étude Duration 2 (HbA<sub>1c</sub> : -1.5%) à la sitagliptine (-0.9%) ou à la pioglitazone (-1.2%) (15). En parallèle, la perte pondérale est de 2.3 kg sous Bydureon® et de 1.5 kg sous sitagliptine, alors qu'il y a un gain pondéral de 2.8 kg pendant le traitement par pioglitazone. Par rapport à l'insuline glargine (Duration

**Tableau - Synthèse des études 2008-2013  
Bydureon® versus comparateur**

Duration 1 (2008)	→	vs. exénatide (2x/jour)
Duration 2 (2010)	→	vs. sitagliptine ou pioglitazone
Duration 3 (2010)	→	vs. glargine
Duration 5 (2011)	→	vs. exénatide (2x/jour)
Duration 6 (2013)	→	vs. liraglutide
Extension Duration 3 (2012)	→	84 semaines (vs. glargine)
Extension Duration 1 (2013)	→	3 ans (Bydureon®)

3), après 26 semaines de traitement, les réductions d'HbA<sub>1c</sub> sont comparables (-1.5% pour l'exénatide et -1.3% pour la glargine). Cela étant, davantage de patients sous Bydureon® (60%) que sous glargine (48%) atteignent un objectif glycémique de <7%. Par ailleurs, comme attendu, sous Bydureon®, il existe une perte de poids de 2.6 kg alors qu'à l'opposé il y a un gain pondéral de 1.4 kg sous glargine (16). Versus le Victoza®, l'étude Duration 6 montre à terme une remarquable efficacité métabolique tant pour le liraglutide (1.8 mg/j) (HbA<sub>1c</sub> : -1.48%) que pour le Bydureon® (-1.28%), avec cependant davantage de patients atteignant une HbA<sub>1c</sub> inférieure à 7% sous liraglutide (60 vs. 53%). La perte pondérale est de 3.5 kg sous liraglutide et de 2.7 kg sous Bydureon® (17). Dans cette étude, les effets secondaires (essentiellement digestifs) étaient globalement moins marqués sous Bydureon® que sous liraglutide.

Les investigations à plus long terme confirment ces résultats. Diamant *et al.*, après 84 semaines sous Bydureon® ou glargine retrouve la « plus-value » des analogues du GLP-1 vs. l'insuline. Près de 45% (vs. 37%) des sujets gardent en effet une HbA<sub>1c</sub> <7% et 31% vs. 20% un taux <6.5%, avec en parallèle confirmation de la divergence pondérale (-2.1 kg sous Bydureon® et + 2.4 kg sous glargine) (18). Des résultats comparables sont notés d'ailleurs par MacConell *et al.* après 3 ans de suivi. Ces auteurs mettent aussi en évidence une augmentation significative (et son maintien à 3 ans) de l'insulinosécrétion évaluée par le test HOMA (19). Plusieurs études, en particulier celle de MacConell *et al.*, observent à nouveau une amélioration des tensions artérielles systolique et diastolique ainsi que du profil lipidique. Dans ce cadre, l'étude EXSCCEL (*Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*) incluant 9000 sujets devrait en 2017 démontrer un éventuel bénéfice cardiovasculaire.

Comme pour les autres analogues du GLP-1, les effets secondaires rapportés dans les études DURATION (et leurs extensions) sont habituellement d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhée) (13-19). Ils tendent cependant à être moins fréquents sous Bydureon® que sous d'autres analogues. Une légère augmentation de la fréquence cardiaque a aussi été signalée. Il faut encore mentionner sous Bydureon® quelques réactions cutanées au site d'injection de type érythème (4% des patients), prurit (6%) ou nodules sous-cutanés (habituellement transitoires) (7%). Le développement d'anticorps anti-exénatide a été observé, sans qu'il n'y ait d'interférence avec le contrôle glycémique (sauf éventuellement à très haut titre).

Quant aux pancréatites, dont une augmentation de risque avait été signalée par certains auteurs sous analogues du GLP-1 (20), une analyse récente de la FDA (*Food and Drug Administration*) et de la EMA (*Eu-*

*ropean Medicines Agency*) dans le *New Engl. J. Med* amène à ce stade un « non-lieu » formel, y compris pour l'exénatide (retard) (21). Il en est de même chez l'homme pour les cancers thyroïdiens qui avaient été décrits chez les rongeurs (22)

## PLACE ACTUELLE DU BYDUREON® ET CONCLUSIONS

Les recommandations internationales valident en 2014 la place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. Ils peuvent donc être associés dans le cadre d'une bithérapie, à la metformine (M), en cas d'insuffisance du biguanide prescrit seul. Cette bithérapie est donc une alternative à d'autres associations comme M+sulfamides, M+glitazones, M+DPP-4 inhibiteur et M+insuline basale (3).

Cela étant, en Belgique, en fonction des critères actuels de remboursement, les analogues du GLP-1 (à longue durée d'action), y compris le Bydureon®, sont autorisés dans le cadre d'une trithérapie, après échec (HbA<sub>1c</sub> > 7.5%) d'une bithérapie associant la metformine et les sulfamides, ou éventuellement metformine et glitazones (pour le liraglutide). L'existence d'une surcharge pondérale est un argument supplémentaire fort pour le choix réfléchi d'un analogue du GLP-1. De plus, sachant leur mode d'action glucodépendant, les analogues du GLP-1 gommant le risque d'hypoglycémie, dont les conséquences peuvent ne pas être innocentes. En ce qui concerne spécifiquement le Bydureon®, l'approche novatrice d'un traitement par une seule injection hebdomadaire est *a priori* intéressante, en particulier dans le contexte d'une meilleure compliance, que peuvent encore renforcer l'absence d'hypoglycémie et la perte de poids. La technique d'injection doit cependant être bien maîtrisée par le patient. À ce stade cependant, il n'est pas recommandé d'utiliser l'exénatide retard en cas de fonction rénale déficiente (GFR < 30 ml/mn).

En conclusion, l'exénatide retard étoffe en 2014 la palette des médicaments du diabète de type 2. La personnalisation recommandée des traitements qu'autorise la densité de notre arsenal, permet aujourd'hui aux cliniciens un « éclatisme thérapeutique » devant mener, s'il est bien construit et conduit, à l'optimisation glycémique – et à la prévention des complications chroniques.

## RÉFÉRENCES

1. Buysschaert M : *Diabétologie Clinique*, 4e Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (suppl.1): S14-S80.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a patient-centered approach : position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35 (6): 1364-79.
4. Buysschaert M, Preumont V. Faut-il se fier aux nouvelles thérapeutiques ? Le diabète. *Louvain Med* 2013 ; 132 (5): 200-203.
5. Buysschaert M, Preumont V, Oriot PR, Paris I, Ponchon M, Scarnière D, Selvais P, for the UCL Study Group for Exenatide. One-year metabolic outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in routine practice. *Diabetes Metab* 2010; 36: 381-388.
6. Buysschaert M, Preumont V. Liraglutide (Victoza®) : place d'un nouvel analogue du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med* 2010 ; 129 : 296-301
7. Preumont V, D'Hooge D, Buysschaert M. Résultats de l'étude ROOTS, une étude multicentrique observationnelle et non interventionnelle Belge destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité du liraglutide chez des patients diabétiques de type 2. *Diabetes Metab* 2014 ; 40 (Suppl. 1) : A29.
8. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH *et al.* Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res.* 2008; 24 (1) : 275-286.
9. Preumont V, Hermans MP, Brichard S, Buysschaert M. 6-month exenatide improves HOMA hyperbolic product in type 2 diabetic patients mostly by enhancing beta-cell function rather than insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2010; 36: 293-298.
10. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiency controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 642-649.
11. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk : a meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; Jul 6. doi: 10.1111/dom.12175.
12. Buysschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van belle A, Dumoutier L. Improvement of psoriasis during GLP-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal  $\gamma\delta$  T cells number: a prospective case series study. *Br J Dermatol* 2014; doi: 10.1111/bjd.12886.
13. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D *et al.* Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240-50.
14. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C *et al.* DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (5): 1301-1310.
15. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, Malloy J, Walsh B, Yan P *et al.* Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 431-39.
16. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K *et al.* Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomized trial. *Lancet* 2010; 375: 2234-43.
17. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WHH, Shenouda SK, Heilmann CR *et al.* Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomized, open-label study. *Lancet* 2013; 381: 117-24.
18. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H *et al.* Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes care* 2012; 35: 683-689.
19. MacConell L, Pencek R, Li Y, Maggs D, Porter L. Exenatide once weekly: sustained improvement in glycemic control and cardiometabolic measures through 3 years. *Diabet Met Syndr Ther* 2013; 6:31-41.
20. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141(1):150-6.
21. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T *et al.* Pancreatic safety of incretin-based drug – FDA and EMA Assessment. *N Engl J Med* 2014; 370 (9): 794-797.
22. Buysschaert M. Les effets secondaires pré-supposés des incrétinomimétiques l'emporteraient-ils sur les bénéfices ? *Louvain Med* 2014 ; 133 (3) : 144-146.

## SUMMARY

In order to reach optimal glycemic control, a large number of antihyperglycemic drugs are currently available.

Incretinomimetics (DPP-4 inhibitors and GLP-1 analogues) are at present considered drugs of increasing clinical and therapeutic interest.

This article seeks to discuss the role and efficacy of Bydureon®, a once-weekly formulation of exenatide.

## KEY WORDS

Type 2 diabetes, treatment, GLP-1 analogue, once-weekly exenatide, Bydureon®.

Correspondance :  
**PR. (ÉM.) M. BUYSSCHAERT**  
Université catholique de Louvain  
B-1200 Bruxelles  
E-mail : martin.buysschaert@uclouvain.be



# LIPITOR®

## Totalement TOTALIP®

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

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014, **LIPITOR** également en **Chapitre I**  
**TOTALIP & LIPITOR** en Chapitre I - remboursés en B - sans formalités



131129 - January 2014



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



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

# DÉVELOPPEMENT D'UN SYNDROME DES LOGES PER-OPÉRATOIRE : LA SPECTROSCOPIE TRANSCUTANÉE DU PROCHE INFRA-ROUGE PEUT-ELLE REPRÉSENTER UN OUTIL DE PRÉVENTION OU DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE ?

ARTICLE ORIGINAL  
Anesthésiologie

F. Lois<sup>1</sup> M.D.\*, P. Forget<sup>1</sup> M.D. Ph.D\*, D. Léonard<sup>2</sup> M.D., F. Ponchon<sup>1</sup> M.D., M. Vanhoonacker<sup>1</sup> M.D., S. Von Montigny<sup>3</sup> M.D., Ch. Remue<sup>2</sup> M.D., A. Kartheuser<sup>2</sup> M.D., Ph. D., M. De Kock<sup>1</sup> M.D., Ph.D.

## OBJECTIF

Le syndrome des loges sur jambes saines est une complication rare mais grave de la période péri-opératoire. L'objectif de ce travail est de revoir la physiopathologie, le diagnostic, les moyens de prévention et le traitement du syndrome des loges et ainsi que la place de l'oxymétrie transcutanée dans ce contexte.

## SOURCES DE DONNÉES

Recherche dans la banque de données Medline/ Pubmed sans limite de temps des articles de langue anglaise et française avec les mots-clés suivants « compartiment syndrome », « well legs syndrome » en étendant la recherche aux références des articles trouvés.

## SÉLECTION DES TRAVAUX

Tous les articles originaux et les lettres ont été considérés, y compris les cas cliniques.

## EXTRACTION DES DONNÉES

Les articles ont été analysés pour leur pertinence dans le contexte périopératoire.

## SYNTHÈSE DES DONNÉES

Le syndrome des loges sur jambes saines est une complication rare mais grave de la période péri-opératoire. Il survient essentiellement lors des procédures de longue durée ou en position de lithotomie. La spectroscopie transcutanée du proche infrarouge et plus particulièrement l'*In Vivo Optical Spectroscopy* (INVOS) offre une capacité de monitoring non-invasif continu de la saturation régionale en oxygène. Cette mesure continue permet d'évaluer la durée de l'ischémie.

Sa profondeur d'analyse de 1,5 à 3 cm permet d'évaluer l'ensemble de la loge jambière antérieure qui est, avec la loge postérieure profonde, la plus à risque de développer un syndrome des loges.

## CONCLUSION

L'INVOS pourrait donc être un outil intéressant de prévention ou de détection précoce d'un syndrome des loges débutant.

## INTRODUCTION

Le syndrome des loges sur jambes saines ou le « well legs syndrome » pour les anglo-saxons est une complication rare mais grave de la période péri-opératoire. Il survient essentiellement lors des procédures de longue durée ou en position de lithotomie. Les conséquences d'un syndrome des loges non traité sont la rhabdomyolyse et la nécrose tissulaire pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale aiguë voire le décès (1,2). La spectroscopie transcutanée du proche infra-rouge et plus particulièrement l'*In Vivo Optical Spectroscopy* (INVOS) pourrait représenter un outil intéressant dans la prévention de cette complication. En effet, l'INVOS offre une capacité de monitoring non-invasif continu de la saturation régionale en oxygène. Sa profondeur d'analyse de 1,5 à 3 cm permet d'évaluer l'ensemble de la loge jambière antérieure qui est, avec la loge postérieure profonde, la plus à risque de développer un syndrome des loges.

L'objectif de ce travail est de revoir la physiopathologie, le diagnostic, les moyens de prévention et le traitement du syndrome des loges et, en particulier, la place de l'oxymétrie transcutanée dans ce contexte.

## PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DES LOGES

Le syndrome des loges est une souffrance nerveuse et musculaire apparaissant lors d'une augmentation

\* Ces deux auteurs ont contribué de façon équivalente au travail.

anormale de pression dans une loge anatomique (2,3). Cette souffrance peut survenir à partir du moment où la pression de perfusion devient inférieure à la pression tissulaire (4-9). Cependant, la majoration de pression dans un compartiment et le syndrome des loges représentent deux entités différentes. En effet, la majoration de pression est un élément isolé, alors que le syndrome des loges, consécutif à la majoration de pression, survient lorsque la durée de majoration de pression est prolongée (4).

La réponse physiologique à une augmentation de pression dans un compartiment musculaire est une augmentation de sa pression de perfusion. Si la pression du compartiment continue à augmenter, les mécanismes d'autorégulation sont dépassés et il en résulte une occlusion micro-vasculaire avec une cascade de lésions ischémiques (5,10).

En effet, sous un certain seuil critique de pression de perfusion tissulaire, déterminée par la formule ci-dessous, les lésions ischémiques vont se développer.

$$\text{Pression de perfusion tissulaire} = \text{Pression de perfusion capillaire} - \text{Pression interstitielle}$$

Lorsque la pression veineuse, qui dépend largement de la pression interstitielle, dépasse la pression capillaire, une occlusion capillaire survient (11) avec arrêt de la perfusion et de l'apport d'oxygène. Les lésions

hypoxiques qui en découlent entraînent le relargage cellulaire de substances vaso-actives (histamine, sérotonine) qui vont majorer la perméabilité endothéliale (10). Les capillaires permettent alors une fuite liquidienne et protéique qui augmente la pression tissulaire et majore les lésions, aboutissant à un cercle vicieux (4,6,8,11).

L'augmentation de la pression tissulaire peut donc être due soit à des œdèmes et/ou épanchements dans un compartiment limité par des aponévroses inextensibles, soit à une constriction extérieure (12) ou à l'association des deux causes (6). Ces différentes causes sont détaillées dans le tableau 1. Le cas particulier de la position de lithotomie est quant à lui décrit dans le tableau 2.

## PRÉVENTION DU SYNDROME DES LOGES PÉRI-OPÉATOIRE

Le syndrome des loges sur jambes saines ayant une incidence de l'ordre de 1/3500 interventions pelviennes en position de lithotomie (13), la première mesure de prévention est d'informer les équipes du risque d'une telle complication. Les mesures suivantes sont variées puisque le syndrome des loges est d'origine multifactorielle. Raza *et al.* (14) recommandent notamment que les patients soient placés dans la position de lithotomie avec une élévation minimale de la cheville au-dessus du niveau du cœur, en évitant le Trendelenburg. En cas de durée d'intervention de plus de 4 heures, ils préconisent

Tableau 1 - Etiologies du syndrome des loges	
	Situations cliniques
<b>Majoration du contenu</b>	Utilisation musculaire intensive (crise épilepsie, exercice intensif) Hypo-osmolarité Infiltration sous-cutanée Hémorragie (les patients sous anticoagulants sont particulièrement à risque) Oedème de reperfusion Fracture fermée d'un membre (surtout tibia et radius-ulna) Traumatisme à haute énergie Lésion d'écrasement
<b>Diminution du volume de la loge</b>	Pantalon anti-choc ou pose prolongée d'un garrot Brûlures (compression par une escarre cutanée rigide) Plâtre ou pansement constrictif Toute compression externe prolongée
<b>Etiologies vasculaires</b>	Traumatisme vasculaire Lésion périphérique artériolo-capillaire Thrombophlébite Ischémie-reperfusion

**Tableau 2 - Cas particulier de la position de lithotomie comme facteur de risque de développement d'un syndrome des loges**

Tableau 2 - Cas particulier de la position de lithotomie comme facteur de risque de développement d'un syndrome des loges	
<b>Majoration initiale de pression du compartiment</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causes                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Réduction de la Pression Artérielle Moyenne (PAM) de 0,78 mmHg par cm de surélévation du membre inférieur au-dessus du niveau de l'oreillette droite (lithotomie + Trendelenburg).</li> <li>▶ Compression musculaire pouvant entraîner une compression artérielle directe et/ou un obstacle au drainage veineux.</li> <li>▶ Compression artérielle directe par flexion excessive des hanches ou genoux.</li> <li>▶ Compression par les dispositifs externes</li> <li>▶ Compression externe par le personnel soignant</li> <li>▶ Obstacle direct au retour veineux</li> </ul> </li> </ul>	↓
<b>Seconde phase d'augmentation de la pression par altération de la micro-circulation artérielle lorsque la pression du compartiment &gt; 30 mmHg.</b>	
↓	
<b>Majoration des pressions lors de la remise à plat des jambes par majoration soudaine de la pression de perfusion</b>	
<b>Facteurs de risques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Flexions exagérées des membres inférieurs</li> <li>▶ Artérite des membres inférieurs</li> <li>▶ Compression per-opératoire directe des vaisseaux pelviens</li> <li>▶ Hypotension artérielle</li> <li>▶ Hypovolémie</li> <li>▶ Vasoconstriction périphérique par hypothermie ou drogues vaso-actives</li> <li>▶ Obésité</li> <li>▶ Durée de lithotomie de plus de 4 heures</li> </ul>	

le retrait de la jambe du soutien toutes les deux heures pour de courtes périodes. Il est également recommandé d'éviter la dorsiflexion de la cheville et d'éviter les dispositifs de compression pneumatique intermittente ainsi que les bas TED pour les procédures qui durent plus de 4 heures. Les autres mesures à appliquer sont le maintien de la normothermie, de la normovolémie ou d'une pression artérielle moyenne (PAM) tenant compte de la réduction de pression au niveau des extrémités lors de leur élévation ou encore l'utilisation rationnelle des agents vaso-actifs.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Les symptômes sont la conséquence d'une souffrance nerveuse et musculaire.

Le patient éveillé présente une douleur significative du membre, souvent décrite comme une brûlure ou une constriction, accrue par un étirement passif (3,4,5,8,10,15). La douleur est sévère, disproportion-

née par rapport à la clinique suite à l'atteinte nerveuse périphérique (5,6).

Chez le sujet inconscient (coma, anesthésie) (3,7,16) ou incapable de communiquer la douleur (lésion de la moelle épinière, patients pédiatriques) (2,5,8), la symptomatologie douloureuse n'est pas exprimée, ce qui complique le diagnostic vu les faibles sensibilité et spécificité de l'examen clinique (1,15). Les signes cliniques objectifs sont une tension tissulaire (3,5,8), un œdème des tissus mous (4,8), une atteinte nerveuse puis des signes macroscopiques d'hypo-perfusion. L'examen neurologique objective un déficit nerveux initialement sensitif (paresthésies) puis moteur (parésie) (3,7,10). L'électromyographie met en évidence un ralentissement de la conduction nerveuse, avec une atteinte précoce des nerfs sensitifs par rapport aux nerfs moteurs (4,10). Certains nerfs sont plus sensibles que d'autres, comme le nerf péronier profond dans le compartiment jambier antérieur, dont l'atteinte entraîne une perte de sensibilité dans le premier espace interdigital. La perte de pouls et la pâleur du membre sont des signes tardifs (4,8,17).

Si l'hypo-perfusion se prolonge, des dommages tissulaires périphériques avec nécrose musculaire et une atteinte fonctionnelle permanente apparaissent (10).

Dans les cas les plus sévères de syndrome des loges, la clinique peut se compliquer d'un syndrome d'écrasement avec acidose tissulaire par métabolisme anaérobie, élévation des enzymes musculaires circulantes et insuffisance rénale aiguë (10), pouvant évoluer vers une défaillance multi-organique et le décès.

## EXISTE-T-IL UN MOYEN DE PRÉVENTION OU DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE D'UN SYNDROME DES LOGES EN PÉRIODE PÉRI-OPÉATOIRE ?

Comme nous l'avons vu, le diagnostic du syndrome des loges est avant tout clinique (18). Diverses méthodes para-cliniques ont été décrites pour aider au diagnostic, essentiellement lorsqu'il s'agit de la forme chronique. Néanmoins, leurs limites les rendent inadaptées à la prévention ou au diagnostic précoce du syndrome des loges en péri-opératoire. Parmi ces méthodes, la première à avoir été proposée est la mesure invasive de la pression du compartiment, méthode de référence (1,2,4,5,10, 16,18), qui consiste en des mesures itératives de la pression. Mais ne permettant pas un monitoring continu, elle se révèle inadaptée en périopératoire, ne pouvant exclure un retard de diagnostic et de traitement du syndrome des loges aigu (16). Une seconde méthode est décrite par Williams *et al.* (18), qui proposent l'utilisation d'un test neurosensoriel non-invasif au moyen du *Pressure Specified Sensory Device™* lors d'un test de provocation diagnostique d'un syndrome des loges chronique à l'exercice chez un sportif. Ce type de méthode diagnostique est cependant inutilisable chez le sujet sous anesthésie générale car elle nécessite la collaboration du patient. Ensuite, la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), proposée par Rominger *et al.* (19), dans une étude de cas, comme utile dans le diagnostic d'un syndrome des loges manifeste et pour l'évaluation des séquelles. La RMN ne représente dès lors pas un outil à privilégier pour le diagnostic du syndrome des loges aigu (5). Ensuite, les études de perfusion par scintigraphie qui sont utilisées dans l'étude des syndromes de compartiment chroniques, sont peu utiles dans des situations aiguës (5). Une autre méthode proposée par Abraham *et al.* (20), qui ont trouvé des différences significatives dans les mesures des flux sanguins au doppler entre des patients sains et des patients atteints du syndrome des loges chroniques.

Le doppler a aussi été utilisé en évaluant les mouvements des parois artérielles en fonction des modifications de pression du compartiment (2,8). Le problème est, ici, non seulement l'absence de validation mais,

aussi, l'absence de possibilité de monitoring continu. Pour mémoire, l'évaluation de la température par imagerie infrarouge a été rapportée par Dincer *et al.* (7), mais aucune étude n'a suivi.

Comme dernière méthode paraclinique, l'élévation des Créatine-Phospho-Kinases (CPK) est fréquemment rapportée, mais, sachant qu'elle est le reflet de la nécrose musculaire, est un signe relativement tardif. L'intérêt diagnostique de ce dosage est limité aux situations présentant des symptômes équivoques ou devant l'absence de possibilité de mesurer la pression du compartiment musculaire concerné (8).

## LA SPECTROSCOPIE TRANSCUTANÉE DU PROCHE INFRA-ROUGE, UN OUTIL DE DIAGNOSTIC PRÉCOCE, VOIRE DE PRÉVENTION À UN STADE PRÉLÉSIONNEL ?

Deux techniques ont été utilisées dans le diagnostic du syndrome des loges.

### *Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)(21)*

Il s'agit d'une technique permettant l'estimation continue de la saturation tissulaire en oxygène par émission d'ondes dans le proche infra-rouge à 680, 720, 760 et 800 nm. Les écarts de 40 nm étant destinés à diminuer l'importance des artefacts et à majorer la sensibilité de mesure de l'oxyhémoglobine.

Gentilello *et al.* (15) dans une étude utilisant un dispositif NIRS (*Biospectrometer NB Oximeter, Hutchinson Technology*) ont retrouvé une corrélation significative entre d'une part la saturation tissulaire en oxygène (StO<sub>2</sub>) et la pression de perfusion de compartiment (PPC) et d'autre part les variables ischémiques telles la conduction nerveuse (Electromyographie [EMG], test sensitif par mono-filament de Semmer-Weinstein) et la douleur. Cette étude démontrait une sensibilité supérieure de la StO<sub>2</sub> sur la PPC pour détecter plus de 50 % des blocs nerveux. La capacité à distinguer le syndrome des loges d'une hypotension/hypoxémie dans un modèle animal a également été démontrée avec le dispositif NIRS. Le NIRS a également été utilisé comme outil diagnostique du syndrome des loges après revascularisation chirurgicale (21).

### *In Vivo Optical Spectroscopy (INVOS)*

L'INVOS produit une émission alternative de photons à deux longueurs d'onde différentes (730 et 810 nm)(20,22). La pénétration du faisceau se fait sous la forme d'un arc dans les tissus, à une profondeur moyenne située entre 1,5 et 3 cm ou 1/3 de la distance émetteur-récepteur. Il s'agit d'une mesure de concentration relative (HbO<sub>2</sub>/Hb) exprimée en pour-

centage de 0 à 100, qui ne nécessite pas la détermination d'une trajectoire précise contrairement à une mesure de concentration absolue. C'est une mesure de la saturation moyenne de l'hémoglobine capillaire, artérielle et veineuse (ratio veineux, artériel et capillaire de 70, 25 et 5% respectivement). Il s'agit donc en majeure partie de la saturation de l'hémoglobine au niveau veineux. L'INVOS est basé sur l'analyse du signal au niveau de deux récepteurs : le signal du récepteur proximal est superficielle et celle du récepteur distal à la fois superficielle et profonde. Le signal proximal est soustrait du signal distal pour obtenir une analyse de la zone plus profonde (23). Le terme rSO<sub>2</sub> est utilisé pour décrire la mesure de l'oxygénation régionale.

Les modifications temporelles du signal d'oxymétrie par rapport au signal de base et la correction des chutes de rSO<sub>2</sub> sont le principe de base de ce type de monitoring.

C'est une méthode non-invasive d'évaluation des anomalies de perfusion régionale qui identifie rapidement une inadéquation des apports en oxygène tissulaire (20,23), permettant ainsi des interventions ciblées avant même l'apparition de modifications des paramètres hémodynamiques.

Les limites de la technologie INVOS sont sa profondeur d'analyse des tissus comprise entre 1,5 et 3 cm de profondeur, limitant son utilisation à des évaluations de perfusion superficielle et la détermination du ratio 70%-25%-5% (veineux-artériel-capillaire) valable au niveau cérébral mais qui peut être variable dans certaines pathologies intracrâniennes associées à un œdème cérébral ou dans d'autres tissus. Les valeurs de l'INVOS doivent donc être analysées de manière critique.

En effet, les valeurs périphériques sont différentes des valeurs seuils au niveau cérébral car contrairement au cerveau où le débit est faible et l'extraction élevée, certains tissus périphériques comme les reins ont un débit élevé et une extraction faible.

Parmi les applications périphériques décrites, on peut retenir outre la mesure de la qualité de la perfusion rénale et intestinale en clinique pédiatrique, la détection de l'ischémie médullaire ou pour la détection de perturbations circulatoires chez les patients sévèrement malades (24,25,26), la mesure de la qualité de la perfusion musculaire dans des modèles d'ischémie-reperfusion avec notamment le diagnostic des complications vasculaires précoces après chirurgie, le diagnostic d'un syndrome des loges après traumatisme ou encore celui de fasciite nécrosante (21,27,28) ou la mesure de la perfusion des lambeaux en chirurgie plastique (29).

Néanmoins, sa profondeur d'analyse permet d'évaluer l'ensemble de la loge jambière antérieure (qui est avec la loge postérieure profonde la plus à risque de développer un syndrome des loges), ce qui fait de l'INVOS un outil intéressant dans la prévention du syndrome des loges (4,8,12,15). En effet, Gentilello *et al.* (15) ont démontré que l'INVOS permettrait de détecter précocement les inadéquations de perfusion liées aux majorations de pression de compartiment, à l'origine du syndrome des loges. Récemment, Forget *et al.* ont également démontré dans un modèle expérimental de syndrome des loges aigu sur volontaires sains qu'une baisse de >10 % de la valeur de base de l'INVOS pendant plus de 20 minutes prédisait la survenue d'un bloc de conduction nerveux du nerf péronier (30). Ce modèle expérimental consistait à gonfler un garrot à la pression artérielle moyenne pour produire une congestion veineuse légère et une hypoperfusion artérielle, induisant un syndrome des loges à un stade très précoce, pré-lésionnel et donc réversible.

## TRAITEMENT

En cas de suspicion d'un syndrome des loges, la première mesure qui s'impose immédiatement est le retrait de toute compression externe (5,7). Une mesure de la pression de la loge musculaire devra être réalisée. On peut, pour cela, utiliser un appareil automatisé ou effectuer celle-ci selon la technique de Whiteside qui est un peu moins précise. La pression normale dans une loge musculaire est inférieure à 10-12mmHg (8). En cas de pression excessive, une aponévrotomie (fasciotomie) doit être considérée (1,4,5,10,12). La valeur seuil absolue de pression de compartiment nécessitant une fasciotomie n'est pas fixée (2), variant selon les auteurs entre 30 à 45 mmHg (1,4,5,7,8,10,12,15). L'utilisation de la pression différentielle semble plus appropriée (15). Cependant divers seuils d'intervention sont retenus, inférieure à 15-30 mmHg lorsqu'elle est définie comme la différence entre la pression artérielle diastolique et la pression du compartiment ou inférieure à 40 mmHg quand elle est définie comme la différence entre la pression artérielle moyenne et pression du compartiment (1,3,4,5).

En cas de souffrance étendue et prolongée, il est parfois nécessaire de recourir à une excision de nécrose musculaire. Le traitement est par ailleurs suppléance, comparable à celui d'un syndrome d'écrasement, incluant, entre autre, l'hémodialyse (4,6,10).

## PRONOSTIC

Le pronostic dépend de la rapidité diagnostique et thérapeutique (8). La récupération semble totale si une fasciotomie est réalisée dans les 6 heures (3,4,7,8,10,12).

## CONCLUSION

Le syndrome des loges sur jambes saines reste une complication rare mais grave de la période péri-opératoire survenant essentiellement lors des procédures de longue durée ou en position de lithotomie. Jusqu'à présent, la prévention ou la détection péri-opératoire précoce du syndrome des loges était difficile. Parmi toutes les techniques décrites pour le diagnostic du syndrome des loges, seules les techniques de spectroscopie transcutanée du proche infra-rouge semblent utilisables pour un diagnostic précoce ou une utilisation préventive en péri-opératoire dans les situations à risque. Bien que de nombreux dispositifs utilisant cette technologie soit aujourd'hui

sur le marché, il n'existe à ce jour que des données concernant la prévention ou la détection précoce des premiers symptômes pour l'INVOS. Malgré ces limites, ce monitoring continu, non invasif et facile d'utilisation en salle d'opération pourrait donc jouer un rôle dans la prévention et le diagnostic précoce de ce syndrome. En effet, il a été démontré que les inadéquations de perfusion liées aux majorations de pression de compartiment pouvaient être détectées par ce moyen et qu'expérimentalement une baisse de > 10 % de la valeur de base de l'INVOS pendant plus de 20 minutes prédisait la survenue d'un bloc de conduction nerveux du nerf péronier, signe précoce d'une souffrance à un stade de réversibilité totale.

## RÉFÉRENCES

- Ozkayin N, Aktuglu K. Absolute compartment pressure versus differential pressure for the diagnosis of compartment syndrome in tibial fractures. *Int Orthop* 2005; 29: 396-401.
- Lynch JE, Heyman JS, Hargens AR. Ultrasonic device for the noninvasive diagnosis of compartment syndrome. *Physiol Meas* 2004; 25:1-9.
- Kashuk JL, Moore EE, Pinski S, Johnson JL, Moore JB, Morgan S et al. Lower extremity compartment syndrome in the acute care surgery paradigm: safety lessons learned. *Patient Saf Surg* 2009; 3:11-16.
- Tiwari A, Haq AI, Myint F, Hamilton G Acute compartment syndrome. *Br J Surg* 2002; 89: 397- 412.
- Elliott KG, Johnston AJ Diagnosing acute compartment syndrome *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 625-32.
- Altizer L Compartment syndrome. *Orthop Nurs* 2004; 23: 391-6.
- Dincer HE. Acute compartment syndrome: are we close to making an early diagnosis? *Crit Care Med* 2008; 36: 1962-3.
- Mar GJ, Barrington MJ, McGuirk BR. Acute compartment syndrome of the lower limb and the effect of postoperative analgesia on diagnosis. *Br J Anaesth* 2009; 102: 3-11.
- Van den Brand JG, Verleisdonk EJ, van der Werken C. Near infrared spectroscopy in the diagnosis of chronic exertional compartment syndrome. *Am J Sports Med* 2004; 32:452-6.
- Mumtaz FH, Chew H, Gelister JS Lower limb compartment syndrome associated with the lithotomy position: concepts and perspectives for the urologist. *BJU Int* 2002; 90: 792-799.
- Dua RS, Bankes MJ, Dowd GS, Lewis AA Compartment syndrome following pelvic surgery in the lithotomy position. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84:170-171.
- Vaillancourt C, Shrier I, Vandal A, Falk M, Rossignol M, Verneq A et al. Acute compartment syndrome: How long before muscle necrosis occur? *CJEM* 2004; 6 : 147-54.
- Simms MS, Terry TR. Well leg compartment syndrome after pelvic and perineal surgery in the lithotomy position. *Postgrad Med J* 2005; 81: 534-6.
- Raza A, Byrne D, Townell N. Lower limb (well leg) compartment syndrome after urological pelvic surgery. *J Urol.* 2004; 171:5-11.
- Gentilello LM, Sanzone A, Wang L, Liu PY, Robinson L. Near-infrared spectroscopy versus compartment pressure for the diagnosis of lower extremity compartmental syndrome using electromyography-determined measurements of neuromuscular function. *J Trauma* 2001; 51 :1-8.
- Arbabi S, Brundage SI, Gentilello LM. Near-infrared spectroscopy: a potential method for continuous, transcutaneous monitoring for compartmental syndrome in critically injured patients. *J Trauma* 1999; 47 :829-33.
- Williams EH, Detmer DE, Guyton GP, Dellon AL. Non-invasive neurosensory testing used to diagnose and confirm successful surgical management of lower extremity deep distal posterior compartment syndrome. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2009 16; 4: 4-9.
- Rominger MB, Lukosch CJ, Bachmann GF. MR imaging of compartment syndrome of the lower leg: a case control study. *Eur Radiol.* 2004;14(8):1432-9.
- Abraham P, Leftheriotis G, Saumet JL Laser Doppler flowmetry in the diagnosis of chronic compartment syndrome *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80:365-9.
- Nakayama M, Iwasaki S, Ichinose H, Yamamoto S, Kanaya N, Namiki A. Monitoring of skeletal muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy during abdominal surgery. *J Anesth* 2002; 16:127-30.

21. Cohn SM. Near-infrared spectroscopy: potential clinical benefits in surgery. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 322-32.
22. Harel F, Denault A, Ngo Q, Dupuis J, Khairy P. Near Infrared Spectroscopy to monitor peripheral blood flow perfusion *J Clin Monit Comput* 2008; 22: 37-43.
23. LeMaire SA, Ochoa LN, Conklin LD, Widman RA, Clubb FJ Jr, Undar A *et al.* Transcutaneous near-infrared spectroscopy for detection of regional spinal ischemia during intercostal artery ligation: preliminary experimental results. *J Thorac Cardiovasc Sur.* 2006; 132:1150-5.
24. Kaufman J, Almodovar MC, Zuk J, Friesen RH. Correlation of abdominal site near-infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:62-8.
25. Creteur J. Monitoring of muscular tissue oxygen saturation in the states of shock. *Réanimation* 2009; 18: 254-260.
26. Wahr JA, Tremper KK, Samra S, Delpy DT. Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:406-18.
27. Arató E, Kürthy M, Sínay L, Kasza G, Menyhei G, Masoud S *et al.* Pathology and diagnostic options of lower limb compartment syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009; 41:1-8.
28. Giannotti G, Cohn SM, Brown M, Varela JE, McKenney MG, Wiseberg JA. Utility of near-infrared spectroscopy in the diagnosis of lower extremity compartment syndrome. *J Trauma* 2000; 48:396-9.
29. Irwin MS, Thorniley MS, Doré CJ, Green CJ. Near infra-red spectroscopy: a non-invasive monitor of perfusion and oxygenation within the microcirculation of limbs and flaps. *Br J Plast Surg* 1995; 48:14-22.
30. Forget P, Ponchon F, Vanhoonacker M, Stoquart GG, Lejeune TM, Lois F *et al.* In vivo optical spectroscopy monitoring in a new model of muscular compartment syndrome. *Br J Anaesth* 2012 ;109:561-5.

## SUMMARY

### Objective

The well-leg compartment syndrome is a rare but serious complication occurring in the perioperative period. This work sought to review the syndrome's pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment, as well as the role of transcutaneous near-infrared spectroscopy in this indication.

### Data sources

The search for French and English articles, without any time limitations, was conducted via the Medline/Pubmed database using the following two keywords: "compartment syndrome" and "well-leg syndrome."

### Study selection

All original articles, case reports, and letters were considered for their relevance.

### Data extraction

Articles were analyzed for their relevance pertaining to the perioperative period.

### Data synthesis

The well-leg compartment syndrome is a rare but serious complication occurring in the perioperative period. This syndrome is mainly associated with procedures of long duration or with those conducted in lithotomy position. Transcutaneous near-infrared spectroscopy, and particularly in vivo optical spectroscopy (INVOS), provides non-invasive continuous monitoring of regional oxygen saturation. This allows continuous measurements to be taken to assess ischemia duration.

With an analysis depth of 1.5 to 3cm, INVOS is able to fully assess the anterior leg compartment, the most at risk of developing the compartment syndrome along with the deep posterior compartment.

### Conclusion

INVOS could be a useful tool for preventing the well-leg compartment syndrome or for detection if at an early stage.

## KEY WORDS

Well legs syndrome, prevention, INVOS.

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup> Service d'Anesthésiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

<sup>2</sup> Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale, Unité de Chirurgie Colorectale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

<sup>3</sup> Service d'Anesthésiologie, Centre Hospitalier Régional Clinique Saint-Joseph - Hôpital de Warquignies, Belgique

## CONFLIT D'INTÉRÊT

aucun

Correspondance :  
Docteur Patrice Forget

Service d'Anesthésiologie,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Avenue Hippocrate 10/1821,  
B-1200 Bruxelles, Belgique  
Tél.: + 32 2 764 18 21  
FAX : +32 2 764 36 99  
Email : forgetpatrice@yahoo.fr

NEW

# Glucolog<sup>®</sup> M

## B.T. device

Transférez maintenant vos résultats  
de glycémie sur votre Smartphone / Tablet  
par **Bluetooth** !

Vers toutes marques de  
Smartphones / Tablets



Diabetes  
Remote  
Control

Pour plus d'informations, contactez votre  
infirmière de convention ou appelez  
le n° **GRATUIT 0800 99 009**

Glucolog<sup>®</sup> M  
Lite

est disponible **GRATUITEMENT**  
sur App store et Play Store  
et fonctionne sur iOS ou ANDROID.

[www.menarindiagnostics.be](http://www.menarindiagnostics.be)  
(Produits/Autocontrôle du glucose/Glucolog Lite)



**A.MENARINI**  
diagnostics

Votre partenaire dans la gestion du diabète

# HNFI $\beta$ : UN GÈNE, PLUSIEURS PHÉNOTYPES

ARTICLE ORIGINAL  
Maladies rares

T.-A. Ho<sup>1</sup>, N. Godefroid<sup>2</sup>, O. Devuyst<sup>1</sup>, Y. Pirson<sup>1</sup>, T. Demaret<sup>3</sup>, K. Dahan<sup>4</sup>

**La mutation du gène HNFI $\beta$  conduit à une maladie de présentation très variable, allant de la forme la plus classique, associant kystes rénaux et diabète, à des manifestations cliniques moins spécifiques et parfois isolées, comme une malformation des voies urinaires, une anomalie génitale, un retard mental, en passant par des observations asymptomatiques, comme une atrophie pancréatique, une cholestase biologique, une hypomagnésémie. La confirmation génétique de cette maladie, de transmission autosomique dominante, mais dont le taux de néomutation est élevé, permet de proposer au patient une prise en charge et un conseil génétique appropriés.**

## VIGNETTE CLINIQUE

Un homme de 23 ans est hospitalisé en urgence dans un tableau d'acidocétose menant à la découverte d'un diabète, étiqueté de type 2 en raison d'une sécrétion résiduelle d'insuline et de l'absence d'auto-anticorps.

Il est suivi depuis sa naissance dans le service de Pédiatrie pour une malformation congénitale des voies urinaires consistant en une hydronéphrose bilatérale majeure sur reflux vésico-urétéral. Une urétérostomie avec réimplantation bilatérale n'a pas permis de corriger complètement ce reflux. Une insuffisance rénale chronique s'est progressivement développée.

Il présente également une macrocéphalie ainsi qu'une dysmorphie faciale. Il n'a pas de retard mental.

Une cholestase biologique sans obstacle des voies biliaires complète le tableau.

L'investigation génétique met en évidence une délétion étendue du gène HNFI $\beta$  (*Hepatic Nuclear Factor 1 $\beta$* ) hétérozygote (une seule copie du gène est altérée). Le patient est donc atteint du syndrome RCAD (*Renal Cysts and Diabetes*), associant dysplasie rénale (souvent kystique) et diabète de type 2, dit MODY 5 (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*).

Il ne présente cependant pas de kyste rénal, illustrant l'extrême hétérogénéité de présentation de cette maladie. La délétion du gène HNFI $\beta$  n'a été retrouvée chez aucun des deux parents du patient, démontrant l'apparition d'une néomutation chez ce dernier, situation fréquemment observée dans cette maladie (30 à 50% des cas).

Le patient atteint le stade d'insuffisance rénale terminale à l'âge de 30 ans et bénéficie d'une transplantation rénale pré-emptive (sans passer par la dialyse) par rein de donneur vivant (sa mère). La fonction du greffon rénal est excellente à deux ans de la transplantation. Il garde un diabète, actuellement bien équilibré sous insuline.

## LA PHYSIOPATHOLOGIE DU GÈNE HNFI $\beta$

HNFI $\beta$  est un gène du développement, codant pour un facteur de transcription, appelé TCF2 (*Transcription Factor 2*). Un facteur de transcription est une protéine qui régule la transcription de l'ADN (acide désoxyribonucléique) en ARN (acide ribonucléique) : elle est donc capable d'augmenter ou de diminuer l'expression d'un ou de plusieurs gènes.

HNFI $\beta$  est exprimé principalement dans les reins, le pancréas, le foie et l'appareil génital. La souris totalement invalidée pour le gène HNFI $\beta$  meurt in utero avant l'organogenèse rénale ou pancréatique. L'inactivation rénale spécifique de HNFI- $\beta$  aboutit à une maladie rénale kystique causée par des défauts de transcription de nombreux gènes impliqués dans la cystogenèse (1,2).

La mutation ou la délétion hétérozygote de HNFI $\beta$  chez l'homme est responsable d'une maladie à transmission autosomique dominante, comportant des manifestations rénales et extra-rénales.

## LA NÉPHROPATHIE DUE À HNFI $\beta$

La néphropathie due à HNFI $\beta$  se présente typiquement par une hypodysplasie rénale, souvent kystique,

détectable à la naissance ou durant l'enfance. On peut aussi suspecter cette maladie en période anténatale, devant des reins hyperéchogènes à l'échographie. Chez l'adulte, le mode de présentation est très variable et peu spécifique : kystes, dilatation des cavités pyélocalicielles, lithiases, ou encore agénésie unilatérale (Fig. 1). Cette dysplasie peut conduire, comme dans le cas présenté, à une insuffisance rénale chronique lentement progressive, sans protéinurie ni hypertension artérielle. Une hyperuricémie, une hypokaliémie et une hypomagnésémie peuvent être observées (3). La survenue de cancers rénaux chromophobes a été exceptionnellement décrite (4).

## LES MANIFESTATIONS EXTRA-RÉNALES DUES À HNF1 $\beta$

### 1. Anomalies pancréatiques

Un diabète se rencontre dans 50% des cas (3). Il s'agit d'un diabète de type 2, qui peut s'installer de manière bruyante par une acidocétose diabétique, comme chez notre patient, ou être découvert fortuitement par un test biologique de routine. Le diabète ne peut apparaître qu'après la transplantation rénale, révélé par la prise de corticostéroïdes et de tacrolimus.

Une insuffisance exocrine peut également être observée. Une atrophie pancréatique est retrouvée à l'imagerie dans un tiers des cas (3) (Fig.1).

### 2. Anomalies hépatiques

Une atteinte hépatique infraclinique est décelée chez 40% des patients (3) : élévation des transami-

nases ou des enzymes de cholestase jusqu'à 10 fois la valeur normale, sans ictère ni insuffisance hépatocellulaire. L'imagerie hépatique et la biopsie hépatique sont normales (4) (Fig. 1).

### 3. Anomalies génitales

Chez les femmes (jusqu'à 50%) (3), on peut trouver un utérus bicorne, un utérus rudimentaire, un ovaire unique ou absent, une atrophie vaginale. Chez l'homme, les anomalies génitales sont plus rares : absence de canal déférent, kystes des canaux déférents.

### 4. Retard mental

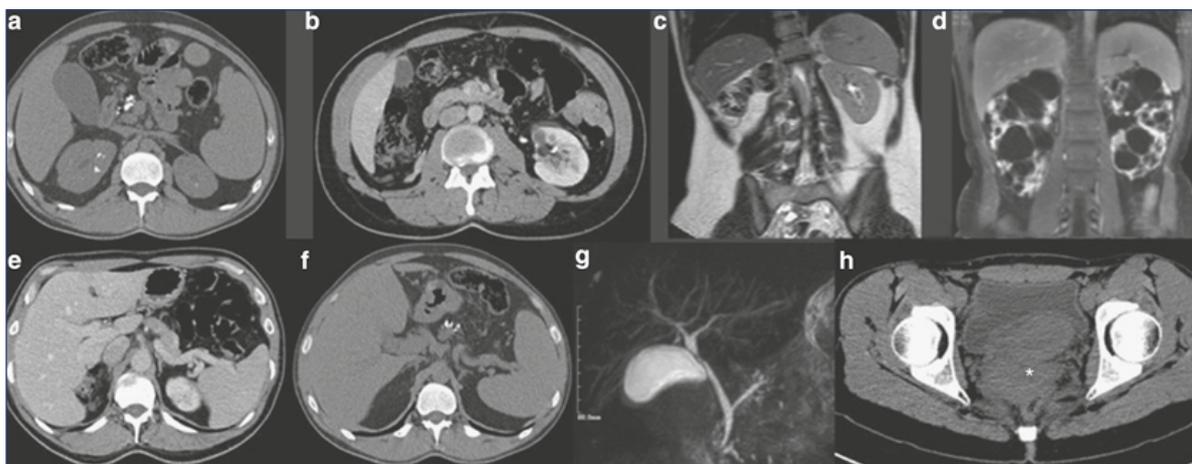
Un retard mental léger à modéré est retrouvé dans 10% des cas. Des cas d'épilepsie et d'autisme ont été rapportés (3).

### 5. Autre

La macrocéphalie et la dysmorphie faciale présentées par notre patient ont été décrites chez d'autres patients porteurs d'une délétion de HNF1 $\beta$  (5).

## LES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DE HNF1 $\beta$

Le taux de néomutation est de 50%, ce qui veut dire que chez un patient sur deux, on ne trouve aucun commémoratif familial de la maladie chez ses ancêtres. Une délétion de tout le gène, comme chez notre patient, est décelée dans environ 50% des cas, tandis qu'une mutation ponctuelle est détectée chez les autres 50%. Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype et on observe une grande variabilité du phénotype dans une même famille (4). La mala-



**Figure 1** ► Anomalies pouvant être observées à l'imagerie abdominale chez des patients atteints de maladie à HNF1 $\beta$ . (a,b) CT scan abdominal : reins de petite taille avec néphrolithiases; rein gauche unique avec quelques kystes corticaux. (c,d) IRM abdominale: rein gauche unique sans kyste; reins multikystiques mimant une polykystose rénale autosomique dominante. (e,f) CT scan abdominal : hypoplasie de la queue du pancréas; calcifications de la tête du pancréas. (g) IRM abdominale : arbre biliaire normal. (h) CT scan pelvien : utérus cloisonné. (Modifié d'après Faguer, *Kidney Int* 2011)

die reste encore méconnue et sous-diagnostiquée. HNF1 $\beta$  est d'ores et déjà devenue la deuxième cause la plus fréquente de néphropathie héréditaire autosomique dominante, après la polykystose rénale.

## QUEL TABLEAU CLINIQUE DOIT FAIRE ÉVOQUER CE DIAGNOSTIC ?

- Des kystes rénaux avec des reins de taille normale ou diminuée ou
- Une malformation des voies urinaires ou
- Une insuffisance rénale chronique lentement progressive non glomérulaire ou
- Une néphrite interstitielle chronique avec hypokaliémie/hypomagnésémie/hyperuricémie ou
- Une néphropathie familiale à transmission autosomique dominante

Associé(e) à

- Un diabète (MODY) ou
- Une atrophie pancréatique ou
- Une altération des enzymes hépatiques ou
- Une malformation de l'appareil génital ou
- Un retard mental

## QUELLE EST LA DÉMARCHÉ À SUIVRE ?

- Rechercher les atteintes infracliniques afin d'établir le spectre complet des manifestations : glycémie, tests hépatiques, imageries rénale, pancréatique, génitale, cérébrale
- Dresser un arbre généalogique à la recherche d'autres sujets atteints, même de façon très légère (extrême variabilité phénotypique intrafamiliale)
- Adresser un prélèvement sanguin à un centre de Génétique agréé afin d'extraire l'ADN et de rechercher une mutation ou une délétion de HNF1 $\beta$  (analyse prenant 3 à 6 mois)
- Proposer ensuite le dépistage des apparentés à risque.

## TRAITEMENT

Le traitement des manifestations rénales et extra-rénales dues à HNF1 $\beta$  est purement symptomatique.

Le sujet présentant une néphropathie due à HNF1 $\beta$  doit être suivi en consultation de Néphrologie. Les facteurs de progression de l'insuffisance rénale chronique doivent être maîtrisés (protéinurie, hypertension artérielle, tabac, surcharge pondérale). Lorsque le stade d'insuffisance rénale terminale est atteint, un

traitement de suppléance rénale est proposé : dialyse et/ou transplantation rénale.

Le diabète est traité comme tout diabète de type 2.

## DÉPISTAGE FAMILIAL ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

La découverte d'une maladie due à HNF1 $\beta$  chez un enfant doit toujours faire rechercher la maladie chez ses parents, même s'ils sont asymptomatiques.

Le conseil génétique des parents atteints ou ayant déjà un enfant atteint, désirant avoir un nouvel enfant, reste délicat, en raison de la grande variabilité et de l'imprévisibilité du phénotype. Les parents doivent être informés du mode de transmission et des connaissances médicales actuelles sur la maladie. Une interruption de grossesse n'est pas systématiquement proposée lors de la découverte anténatale d'une néphropathie due à HNF1 $\beta$  (4).

## QUE RETENIR POUR LE GÉNÉRALISTE ?

1. La maladie due à HNF1 $\beta$  est plus fréquente qu'on ne le pense, et peut être découverte par le médecin généraliste, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. On doit y penser devant tout patient associant des kystes rénaux et un diabète. Mais bien d'autres manifestations doivent aussi faire évoquer cette maladie : malformation des voies urinaires, lithiase rénale, insuffisance rénale chronique, cytolyse hépatique, trouble de fertilité, retard mental, dysmorphie faciale... L'interrogatoire familial est capital.
2. En cas de suspicion de la maladie, un avis spécialisé en Endocrinologie ou en Néphrologie, en milieu universitaire, permettra d'étayer le diagnostic clinico-génétique.
3. La confirmation du diagnostic de maladie due à HNF1 $\beta$  permet de prendre en charge de manière optimale les atteintes multiorganiques de la maladie, d'effectuer un dépistage familial et de proposer un conseil génétique approprié au patient et à sa famille.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

### LA CLINIQUE DES MALADIES RÉNALES GÉNÉTIQUES DE L'UCL

La Clinique des Maladies Rénales Génétiques des Cliniques universitaires Saint-Luc accueille les patients chez lesquels une néphropathie génétique est connue ou suspectée. Les principales sont :

- polykystoses et néphronophthises ;
- syndrome d'Alport, syndromes néphrotiques héréditaires, syndrome hémolytique et urémique atypique ;
- cystinose, syndrome de Bartter et de Gitelman, diabète insipide, acidose tubulaire et autres tubulopathies ;
- maladie systémique héréditaire avec atteinte rénale : maladie de Fabry, sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de von Hippel-Lindau, etc. ;
- dysplasies rénales.

Les patients concernés et leur famille peuvent consulter, sur le même plateau, un des néphrologues adultes (Dr Thien Anh Ho, Pr Olivier Devuyst, Pr Yves Pirson), une néphropédiatre (Dr Nathalie Godefroid) et une généticienne (Pr Karin Dahan), experts de ces maladies.

Un rendez-vous peut être sollicité au secrétariat du service de Néphrologie (02/764 18 55 ; hotline du service 0474/77 15 41) ou en contactant, via le secrétariat, un des médecins responsables.

## RÉFÉRENCES

1. Hiesberger T, Bai Y, Shao X, McNally BT, Sinclair AM, Tian X, *et al.* Mutation of hepatocyte nuclear factor-1beta inhibits Pkhd1 gene expression and produces renal cysts in mice. *J Clin Invest* 2004; 113, 814-825.
2. Gresh L, Fischer E, Reimann A, Tanguy M, Garbay S, Shao X, *et al.* A transcriptional network in polycystic kidney disease. *EMBO J* 2004; 23(7):1657-68.
3. Faguer S, Decramer S, Chassaing N, Bellanné-Chantelot C, Calvas P, Beauvils S, *et al.* Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int* 2011; 80(7):768-76.
4. Chauveau D, Decramer S, Guignon V, Bandin F, Faguer S. *Le spectre des maladies par mutations de TCF2 : de la période anténatale à l'âge adulte.* Actualités néphrologiques Jean Hamburger 2007, pp. 113-128.
5. Moreno-De-Luca D, Mulle JG, Kaminsky EB, Sanders SJ, Myers SM, Adam MP, *et al.* Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2010; 87(5):618-30.

## SUMMARY

Mutation of HNF1 $\beta$  gene leads to a disease with highly variable presentations, ranging from the most typical, such as renal cysts and diabetes syndrome, to less specific and at times isolated manifestations, such as urinary tract malformation, genital abnormality, and mental retardation, while including as well asymptomatic observations like pancreatic atrophy, biological cholestasis, and hypomagnesemia. Genetic confirmation of the disease, along with its autosomal dominant transmission yet with a high rate of neomutations, provides the patient with the opportunity of appropriate management and genetic counselling.

## KEY WORDS

HNF1 $\beta$ , HNF1 $\beta$  nephropathy, TCF2, renal cysts and diabetes, MODY 5

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Clinique des Maladies Rénales Génétiques, Service de Néphrologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain
- <sup>2</sup> Clinique des Maladies Rénales Génétiques, Service de Néphrologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain
- <sup>3</sup> Etudiant Master en Médecine, Université Catholique de Louvain
- <sup>4</sup> Clinique des Maladies Rénales Génétiques, Institut de Pathologie et de Génétique, Gosselies

Correspondance :  
Dr Thien Anh Ho

Université Catholique de Louvain  
Clinique des Maladies Rénales Génétiques  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Néphrologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

**NOUVEAU** pour vos patients  
diabétiques de type 2

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

## La liberté d'une seule injection par semaine

**2%** de diminution de l'HbA<sub>1c</sub>  
par rapport à la valeur de départ<sup>2</sup>

Contrôle glycémique continu<sup>1</sup>

**4kg** de perte de poids\* potentielle  
soutenue sur 52 semaines<sup>2</sup>

**1** injection hebdomadaire<sup>1</sup>  
qui s'adapte parfaitement au  
style de vie des patients

Once-weekly   
**BYDUREON**<sup>®</sup>  
exenatide 2mg powder and solvent for  
prolonged release suspension for injection



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

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

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

**INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT** BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque flacon contient 2 mg d'exénatide.Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2.Posologie et mode d'administration****Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**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** II y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrasante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON et tout autre médicament potentiellement suspect doivent être arrêtés. Une fois le diagnostic de pancréatite établi, le traitement par BYDUREON ne doit pas être repris.**Association de médicaments** L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-péptidylalanine (les méglitnides), 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 à la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine (une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la

metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables observés après commercialisation et au cours d'études cliniques avec exénatide deux fois par jour et qui n'ont pas été observés avec BYDUREON avec une incidence ≥ 1 % sont listés ci-dessous.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant) (Très fréquent<sup>1,3</sup>). Diminution de l'appétit (Fréquent<sup>1,3</sup>) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent<sup>1,3</sup>)**Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent<sup>1</sup>),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent<sup>1,3</sup>), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent<sup>1,3</sup>),Distension abdominale, Eructation (fréquent<sup>1</sup>),Constipation (Très fréquent<sup>1</sup>),Flatulence (fréquent<sup>1,3</sup>) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée)**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée<sup>2</sup>), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent<sup>1</sup>),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée)**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent<sup>1</sup>),Fatigue (fréquent<sup>1,3</sup>), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Somnolence (fréquent<sup>1</sup>). <sup>1</sup> Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) <sup>2</sup> Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON. <sup>3</sup> La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour. <sup>4</sup> 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 (rare)**Affections du système nerveux** Dysgueusie (Peu fréquent)**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Hyperhidrose (Fréquent<sup>1</sup>), Alopecie (Rare)**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Asthénie, Sensation de nervosité (Fréquent<sup>1</sup>), **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') (Rare)<sup>1</sup> <sup>1</sup> Fréquence basée sur les données issues des études cliniques avec exénatide deux fois par jour. <sup>2</sup> Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées avec exénatide deux fois par jour.**Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % versus 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % versus 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % versus 42 %). A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.**Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.**Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % versus 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour 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. **Immunogénéicité** 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<sub>1c</sub>) 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** 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** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca Eeg.Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge,Middlesex, UB8 1DH,Royaume-Uni **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** 01-2014

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

# MIGRATION TUBAIRE D'UN STÉRILET

ARTICLE  
ORIGINAL  
Gynécologie

S. Mertens<sup>1</sup>, M. Wayembergh<sup>2</sup>, S. Gillerot<sup>2</sup>, M. Jouret<sup>2</sup>

**Nous décrivons la migration atypique d'un stérilet au niveau proximal tubaire. La perforation utérine fait partie des complications possibles du stérilet. Afin d'exclure une migration, il est recommandé de réaliser une échographie de contrôle 6 à 8 semaines après l'insertion. Dans le cas de notre patiente, les conséquences sont, outre l'insécurité contraceptive, le risque d'hydrosalpinx et de pyosalpinx. La patiente était asymptomatique, elle était en aménorrhée et présentait un endomètre atrophique. Aucune grossesse n'est survenue depuis l'insertion. Le stérilet hormonal étant encore partiellement intracavitaire, nous postulons donc que l'effet hormonal et contraceptif était toujours présent.**

## INTRODUCTION

Le stérilet est un mode de contraception largement utilisé dans le monde. Il en existe deux types : le stérilet non hormonal en cuivre et le stérilet hormonal contenant du lévonorgestrel (Mirena®) dont la libération diminue sur 5 ans de 20 à 11 µg/24 h. La pose du stérilet est un acte invasif qui peut entraîner quelques complications, incluant la perforation utérine, les infections génitales, l'expulsion, la malposition, la douleur, les saignements. La perforation utérine est relativement rare et complique 0,5 à 1/1 000 des insertions (1). Nous décrivons ici le cas d'une migration atypique de stérilet dans la partie proximale tubaire.

## VIGNETTE CLINIQUE

Une patiente multigeste (une voie basse, deux césariennes, une fausse couche spontanée) âgée de 40 ans a bénéficié de la mise en place un an auparavant d'un stérilet hormonal à visée contraceptive. Il s'agit de son premier stérilet. Celui-ci avait été placé facilement et sans douleur. La patiente ne s'est pas présentée à l'échographie de contrôle proposée 8 semaines plus tard. Elle consulte dans le cadre de son suivi et l'échographie endovaginale suspecte un stérilet enchâssé dans le myomètre cornual droit. Au spéculum, les fils ne sont pas visualisés. Au moment

de la consultation, la patiente est en aménorrhée depuis quatre mois et est asymptomatique. Le toucher vaginal est sans particularité.

L'hystérocopie de consultation confirme l'enchâssement transversal du stérilet dans le myomètre au niveau de l'ostium tubaire droit. Les tentatives de retrait à l'aide de l'hystéroscope opératoire restent vaines.

La laparoscopie diagnostique permet de visualiser les ailettes du stérilet dans la partie proximale de la trompe droite (Figure 1). Les ovaires ne présentent pas de kystes fonctionnels. La trompe gauche, les intestins, le foie, la rate et l'estomac sont sans particularité. Nous ne visualisons pas d'adhérence ni d'hydrosalpinx, ni de signe de péritonite. La patiente n'a plus de désir de grossesse et souhaite une ligature tubaire dans le même temps opératoire.

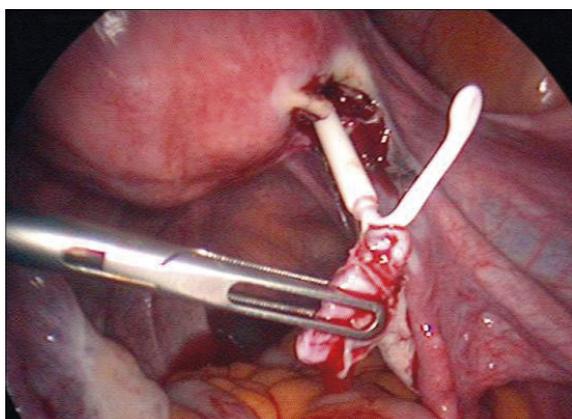
Dans le cas exposé, la laparoscopie a été réalisée après l'hystérocopie. Entre ces deux examens, force est de constater que le stérilet avait continué sa migration probablement stimulée par les contractions utérines induites par l'examen endocavitaire.



**Figure 1** ► Stérilet enchâssé dans la partie cornuale et isthmique de la trompe droite.

**MOTS-CLÉS** ► Stérilet, migration, complication.

Une résection de la portion isthmique de la trompe est nécessaire pour permettre le retrait du stérilet (Figure 2). Des clips de Hulka sont ensuite placés sur la partie isthmique de la trompe gauche.



**Figure 2** ► Retrait du stérilet après section et coagulation de la portion proximale tubaire.

## DISCUSSION

Le stérilet est un mode de contraception largement utilisé dans le monde. Il est efficace, comme l'indique un indice de Pearl à 1% années-femmes. Il comporte néanmoins des complications telles que la perforation utérine, les infections génitales, l'expulsion (5.8 % des migrations) (2), la malposition, la douleur, les saignements et la grossesse (3). On retrouve dans la littérature de nombreux « case report » de migration de stérilet dans la cavité péritonéale. Cependant la perforation utérine est une complication relativement rare avec un taux de 0,5 à 1/1 000 insertions (1) et peut survenir directement à l'insertion ou à distance de celle-ci. La perforation peut être complète ou partielle, dans ce cas seule une partie du stérilet pénètre dans la paroi utérine ou cervicale. (4). La perforation partielle au moment de l'insertion peut être poursuivie par une migration dans la cavité péritonéale à travers le myomètre liée aux contractions utérines. La perforation primaire concerne 1/1000 cas et est associée à certains facteurs de risque : manque d'expérience de l'opérateur, utérus rétroversé, défaut de paroi, post-abortum, post-partum, multiparité, utérus cicatriciel. La perforation retardée est secondaire à l'érosion progressive de la paroi utérine. La perforation du myomètre par le stérilet induit sa migration vers les organes voisins et peut entraîner de nombreuses complications. Dans la moitié des cas, la migration concerne l'intestin grêle ou le colon (5). Une échographie endovaginale de contrôle du positionnement du stérilet

est dès lors recommandée 6 à 8 semaines après l'insertion. L'échographie systématique de contrôle ne fait pas partie intégrante, à notre connaissance, des recommandations en terme de mise en place d'un stérilet mais tient plus de la « bonne pratique ». Dans la brochure explicative destinée aux patientes, la firme Bayer® recommande de faire contrôler le Mirena® 4 à 12 semaines après l'insertion. En effet si lors de l'échographie de contrôle, le stérilet est bien positionné, l'expulsion et la migration secondaire sont moins probables.

Les perforations tardives (non exclues après échographie endovaginale de contrôle) sont le plus souvent asymptomatiques. La disparition des fils repères, telle que décrite chez notre patiente, est le premier signe de migration dans 35% des cas (6). On retrouve peu de cas de migration tubaire dans la littérature (7-8-9-10-11). Quelques cas d'hydrosalpinx et de pyosalpinx associés à la migration tubaire d'un stérilet ont été publiés (12-13).

Dans le cas de notre patiente, celle-ci ne s'est pas présentée à la consultation de contrôle échographique de bon positionnement du stérilet qui avait été proposée. L'observance thérapeutique est un réel problème que tout médecin rencontre malheureusement dans sa pratique clinique. On ne peut donc pas exclure de manière formelle une insertion iatrogène intra-myéométriale lors de la mise en place du stérilet. Ceci nous semble peu probable, car la patiente n'a pas signalé de douleur pelvienne après l'insertion. Ce signe clinique n'est pas pathognomonique mais doit néanmoins faire rechercher une perforation. Même dans le cas d'une insertion iatrogène, nous pouvons néanmoins considérer qu'il s'agit bien d'une migration par contraction utérine entraînant une expulsion progressive du stérilet. Dans le cas présenté, nous postulons une migration progressive via l'ostium tubaire droit par contraction myométriale explosive relayée par des contractions tubaire. Par analogie au système de stérilisation Essure® qui est une oblitération mécanique de la portion intra-myéométriale de la trompe par mise en place de 2 micro-implants par voie hystérocopique, il existe également dans ce type de stérilisation un risque d'expulsion endocavitaire si ces micro-implants ne sont pas correctement insérés. Les contractions tubaires peuvent donc faire progresser le matériel endo-tubaire de manière antérograde ou rétrograde.

En cas de suspicion de migration d'un stérilet (14), outre l'examen clinique, il faut recourir à l'imagerie. Plusieurs techniques radiologiques sont disponibles. La première est l'échographie endovaginale. C'est un examen de routine non invasif qui permet de contrôler la position du dispositif intra utérin. Plusieurs critères permettent de contrôler la bonne position du stérilet. Parmi eux, la distance entre la séreuse utérine et l'extrémité distale du stérilet doit être idéalement

inférieure à 20 mm, l'extrémité proximale du stérilet doit se situer au-dessus de l'orifice interne du canal cervical. En coupe sagittale, on recherchera une bande échogène centrale dans l'axe de la cavité utérine et les fils doivent être visibles dans le canal cervical. En coupe transversale, on visualise un point échogène avec cône d'ombre postérieur (section de la branche verticale), les branches horizontales se dirigeant vers les ostia tubaires. L'échographie endovaginale permet de rechercher également certaines complications. La radiographie par abdomen à blanc est plus spécifique et utile pour repérer la localisation extra utérine du stérilet. Le CT scanner est également utilisé essentiellement pour évaluer les complications liées à la migration du stérilet telles que les perforations viscérales, abcès, occlusion intestinale. La RMN n'est que rarement utilisée (15).

Devant une malposition du stérilet découverte à l'échographie de contrôle, si celui-ci est situé au niveau de l'isthme utérin ou dans le canal cervical, le repositionnement est possible par hystérocopie opératoire de consultation ou à l'aide d'une pince de Bengolea (14). Un nouveau contrôle échographique sera alors proposé 6 à 8 semaines après la remise en place afin de s'assurer du bon positionnement. L'alternative de prise en charge consiste à retirer le stérilet et en replacer un nouveau ou d'opter pour un autre moyen contraceptif.

Dans le cas d'une perforation utérine complète ou partielle, le stérilet doit toujours être ôté, préférentiellement par laparoscopie. L'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2003) et l'International Planned Parenthood Federation (IPPF) recommandent que tout stérilet mal positionné doive être retiré le plus tôt possible après le diagnostic, indépendamment du type de stérilet et de sa localisation. Les principales raisons de ces recommandations strictes sont le risque adhésiogène et les implications médico-légales.

Le stérilet hormonal Mirena® est un système intra-utérin en forme de « T » dont la branche verticale porte un cylindre contenant l'hormone (52mg de Lévonorgestrel). Un stérilet hormonal bien placé diffuse 20 microgrammes de Lévonorgestrel par 24h en intra-utérin. Le taux sanguin de lévonorgestrel est alors de

0.4 à 0.6 nmol/l ce qui n'est pas ovariostatique (16). Ce progestatif a une forte action anti-proliférante sur l'endomètre qui ne répond donc plus à l'influence hormonale ovarienne. Une oligoménorrhée voire une aménorrhée est donc induite dans 20% des cas. L'étude de Haimov-Kochman et al. montre que le taux sanguin de lévonorgestrel chez les patientes porteuses d'un stérilet hormonal bien placé est moindre que chez les patientes dont la contraception est assurée par implant, une pilule combinée ou par une mini-pilule progestative (Voir tableau 1) (16).

Par ailleurs, dans le cas d'une migration de stérilet hormonal, les taux sanguins de lévonorgestrel sont très élevés. Ceci est expliqué par la très bonne capacité de résorption du péritoine. On observe dès lors des taux plasmatiques comparables aux taux de lévonorgestrel retrouvés lors de la prise d'une pilule combinée contenant 0.03mg d'Ethinylestradiol et de 0.15mg de lévonorgestrel (équivalent à le Microgynon® 30 ou la Nora® 30 par exemple). Ces taux sanguin induisent une ovariostase et une aménorrhée. L'ovariostase dépend donc de la résorption péritonéale qui est variable d'une patiente à l'autre, ce qui explique que des cas de grossesses ont été décrits après migration de stérilet hormonal.

Après exérèse chirurgicale du stérilet intrapéritonéal, on observe rapidement une reprise de la fonction ovarienne et donc des menstruations. Il a été démontré que le taux plasmatique de lévonorgestrel est proche de zéro 96 heures après le retrait.

## CONCLUSION

Le stérilet hormonal Mirena® est un mode de contraception alliant une efficacité mécanique et hormonale. En cas de migration de stérilet, celui-ci perd son pouvoir contraceptif mécanique uniquement. L'efficacité contraceptive hormonale dépend du type de migration, partielle ou totale, de la localisation de la migration, de variable individuelle de résorption et de la quantité hormonale résiduelle contenu dans le Mirena® au moment de la migration. Contrairement au système Essure® qui assure une contraception mécanique pure, une fécondation in vitro est d'ail-

Tableau 1

Type de contraception	Taux plasmatique de lévonorgestrel (nmol/l) (DS)
Pilule combinée (Ethinylestradiol 0.03mg + LNG 0.15mg)	4 +/- 17 (DS : 3.7)
Mini-pilule (LNG 30mg)	0.96 (DS : 0.65)
Implant	0.93 (DS : 0.08)
Mirena® in utéro	0.44 (DS : 0.2)
Mirena® intrapéritonéal	4.7

leurs possible avec un système Essure® en place, le Mirena® bien placé diffuse 20 microgramme de lévonorgestrel par 24h en intra-utérin équivalent à un taux plasmatique de 0.4 à 0.6nmol/l de lévonorgestrel, ce qui n'est pas ovariostatique. Par contre lors d'une migration de stérilet Miréna®, le taux plasmatique de lévonorgestrel peut être très élevé, de l'ordre de 4.7 nmol/l, et rejoindre celui retrouvé lors de la prise d'une pilule combinée contenant 0.03mg d'Éthinylestradiol et de 0.15mg de lévonorgestrel. Ceci induit une ovariostase et donc une contraception assurée. L'effet hormonal est fonction de la résorption péritonéale variable individuellement.

Dans le cas de notre patiente, nous pensons que l'efficacité contraceptive mécanique est conservée grâce à la partie du stérilet toujours en intracavitaire. Par ailleurs l'effet hormonal était préservé puisque la patiente était en aménorrhée depuis 4 mois, avait un endomètre atrophique visualisé lors de l'hystérocopie et ne présentait pas de kystes fonctionnels ni à l'échographie ni lors de la laparoscopie. Nous postulons néanmoins que le stérilet poursuivant sa migration aurait été à terme expulsé et l'effet hormonal aurait peut-être été insuffisant, avec pour conséquence une perte de l'effet contraceptif.

La perforation et la migration d'un stérilet font partie des complications de ce moyen de contraception. Après insertion, il convient toujours de procéder à une vérification échographique immédiate et différée, la perforation (primaire ou secondaire) pouvant être asymptomatique. La présence d'un dispositif intra-utérin dans la trompe doit faire craindre l'hydrosalpinx et le pyosalpinx. Devant toute migration de stérilet, il est indispensable de le rechercher à l'aide d'exams d'imagerie médicale afin de pouvoir en assurer le retrait le plus rapidement possible et d'éviter la survenue de complications.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La mise en place d'un stérilet reste un acte invasif présentant un risque faible mais présent de perforation primaire. Dès lors, il faut toujours être prudent. Il est recommandé de contrôler le bon positionnement par échographie endovaginale 6 à 8 semaines après l'insertion. Une échographie annuelle systématique n'est pas recommandée mais est à envisager face à un signe d'appel clinique (douleurs, métrorragie).

## RÉFÉRENCES

1. Delotte J, Trastour C, Bafghi A, Lannelli A, Bongain A. Un motif de consultation surprenant : la perception de fils sortant par l'anus. A propos d'une complication rare de la pose de DIU. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006; 35 :820-1.
2. Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D, Brown T, *et al.* Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada . SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus. *J Obstet Gynaecol Can* 20004; 26(3):219-96.
3. Guner B, Arikan O, Atis G, Canat L, Caskurlu T. Intravesical Migration of an Intrauterine Device. *Urol J* 2013;10(1):818-20.
4. Zakin D, Stern WZ, Rosenblatt R. Complete and partial uterine perforation and embedding following insertion of intrauterine devices. I. Classification, complications, mechanism, incidence, and missing string. *Obstet Gynecol Surv* 1981; 36(7):335-53.
5. Zeino MY, Wietfeldt ED, Advani V, Ahad S, Younkin C, Hassan I. Laparoscopic Removal of a Copper Intrauterine Device from the Sigmoid Colon. *JLS* 2011 ; 15:568-570.
6. Cuillier F, Ben Ghalem S, Haffaf Y. Stérilet appendiculaire : une exceptionnelle complication. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 :55-7.
7. Azzena A, Vasoin F, Pellizzari P, Quintieri F, Angarano R. A rare case of IUD Tubal migration. Case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994; 21(4):246-8.
8. Gunaratne M. Tubal migration of a Lippes loop with subsequent intrauterine pregnancy. *Contraception* 1976;14(3):285-9.
9. Kim DS, Hwang YY, Kang KC, Park MI. Migration of the Lippes loop into fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1982; 60(3):393-4.
10. Nohr M. Tubal migration of the Nova-T intrauterine device to the peritoneal cavity. *Ugeskr Laeger* 1984;146(14):1048-9.
11. Wikland M, Wilhelmsson L. A rare case of IUD expulsion through the fallopian tube. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1983;62(2):191-2.
12. Ozdemir S, Cihangir N, Görkemli H, Emlik D. Pyosalpinx caused by the tubal migration of an intrauterine device--a case report. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13 (3):320-2.
13. Sindos M, Pisal N, ,Setchell M , Singer A. Tubal migration: A rare complication of an intrauterine contraceptive device leading to formation of a hydrosalpinx. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 (4): 1109-1110.

14. Ber A, Seidman D. Management of the malpositioned levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2011.
15. Boortz HE, Margolis DJA, Ragavendra N, Patel MK, Kadell BM. Migration of Intrauterine Devices : Radiologic Findings and Implications for Patient Care. *RadioGraphics* 2012; 32, 335-352.
16. Haimov-Kochman R, Amsalem H, Adoni A, Lavy Y, Spitz IM. Management of a perforated levonorgestrel-medicated intrauterine device pharmacokinetic study: case report. *Human Reproduction* 2003; 18 (6); 1231-33.

## SUMMARY

This report describes the atypical migration of an intrauterine contraceptive device (IUD) into the proximal uterine tube. Uterine perforation is a potential complication of IUDs. In order to avoid migration, it is recommended to perform ultrasound control 6 to 8 weeks following IUD application. In our specific case, among the resulting consequences of IUD migration were the risks of hydrosalpinx and pyosalpinx, in addition to contraceptive insecurity. The patient was asymptomatic and amenorrheic, exhibiting an atrophic endometrium. Given that the hormonal IUD was, at least to some extent, still in the uterine cavity, we have assumed that the device continued to display hormonal and contraceptive effects.

## KEY WORDS

Intrauterine contraceptive device, migration, complications.

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> MACCS Gynécologie-Obstétrique, UCL
- <sup>2</sup> Service Gynécologie-Obstétrique, CHwapi, Tournai

Correspondance :  
Dr Mathieu Jouret  
CHwapi  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
Avenue Delmée 9  
B-7500 Tournai  
E-mail: mathieu.jouret@chwapi.be

**NOUVEAU!**  
Emballage de 24  
50 mg et 100 mg

# SILDENAFIL Apotex®

## Le sildénafil le moins cher

Le **Premier** et  
le **Seul** sous les

Pour un emballage  
de **24** cprs. de **100** mg



25 mg x 4 cprs.	€ 6.99
50 mg x 4 cprs.	€ 12.40
50 mg x 12 cprs.	€ 14.60
<b>NOUVEAU!</b> 50 mg x 24 cprs.	<b>€ 27.00</b>
100 mg x 4 cprs.	€ 14.80
100 mg x 12 cprs.	€ 29.00
<b>NOUVEAU!</b> 100 mg x 24 cprs.	<b>€ 49.50</b>

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Sildenafil Apotex® 25 mg, comprimés pelliculés Sildenafil Apotex® 50 mg, comprimés pelliculés Sildenafil Apotex® 100 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Sildenafil Apotex 25 mg, comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 35,12 mg de citrate de sildénafil correspondant à 25 mg de sildénafil. Sildenafil Apotex 50 mg, comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 70,24 mg de citrate de sildénafil correspondant à 50 mg de sildénafil. Sildenafil Apotex 100 mg, comprimés pelliculés : chaque comprimé pelliculé contient 140,48 mg de citrate de sildénafil correspondant à 100 mg de sildénafil. Excipients : noyau du comprimé : cellulose microcristalline (E460) - croscarmellose de sodium (E468) - silice colloïdale anhydre (E551) - stéarate de magnésium (E572). Pelliculage : hypromellose (E464) - hydroxypropylcellulose - macrogol - dioxyde de titane (E171) **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement des hommes présentant des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. Une stimulation sexuelle est requise pour que Sildenafil Apotex soit efficace. **Posologie et mode d'administration** Voie orale. **Utilisation chez l'adulte** La dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour. Si le médicament est pris avec de la nourriture, l'action de Sildenafil Apotex peut être retardée par rapport à une prise à jeun. **Utilisation chez les personnes âgées** Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées. **Utilisation chez les insuffisants rénaux** Les recommandations posologiques décrites au paragraphe "Utilisation chez l'adulte" peuvent s'appliquer aux patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min). La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg. **Utilisation chez les insuffisants hépatiques** La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (par ex. une cirrhose), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg. **Utilisation chez les enfants et les adolescents** Sildenafil Apotex n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. **Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments** A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association n'est pas conseillée, l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stabilisés avant d'initier un traitement par sildénafil. De plus, une initiation du traitement par sildénafil à la dose de 25 mg doit être envisagée. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / guanosine monophosphate cyclique (GMPc), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée. Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'érection, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par ex. des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave). Sildenafil Apotex est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5. La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg), antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et en cas de troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinopathie pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiesterases rétiniques). Son utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée. **Effets indésirables** Le profil de sécurité de Sildenafil Apotex est basé sur 8691 patients ayant reçu les doses

recommandées au cours de 67 essais cliniques contrôlés versus placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafil ont été des céphalées, rougeurs, dyspepsie, troubles de la vision, congestion nasale, sensations vertigineuses et altération de la vision des couleurs. Les effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-marketing concernent une période estimée à plus de 9 ans. Les fréquences de ces effets ne peuvent pas être déterminées de façon fiable car les effets indésirables ne sont pas tous rapportés au Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et inclus dans la base de données de tolérance. Ci-dessous tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence plus importante que le placebo, sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (1/10), fréquent (1/100 et < 1/10), peu fréquent (1/1000 et < 1/100), rare (1/10 000 et 1/1000). De plus, la fréquence des effets indésirables cliniquement importants rapportés après la mise sur le marché est incluse en tant que fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Effets indésirables cliniquement importants rapportés avec une incidence supérieure au placebo au cours des essais cliniques contrôlés et effets indésirables cliniquement importants rapportés au cours de la surveillance après commercialisation. **Affections du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité (rare) - **Affections du système nerveux** : céphalées (très fréquent) ; sensations vertigineuses (fréquent) ; somnolence, hypoesthésie (peu fréquent) ; accident vasculaire cérébral, syncope (rare) ; accident ischémique transitoire, crise d'épilepsie, récurrence de crise d'épilepsie (fréquence indéterminée) - **affections oculaires** : troubles visuels, altération de la vision des couleurs (fréquent) ; atteintes conjonctivales, troubles oculaires, troubles lacrymaux, autres troubles de l'œil (peu fréquent) ; neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN), occlusion vasculaire rétinienne, altération du champ visuel (fréquence indéterminée) - **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : vertige, acouphènes (peu fréquent) ; surdité\* (rare) - **Affections cardiaques** : palpitations, tachycardie (peu fréquent) ; infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire (rare) ; arythmie ventriculaire, angor instable, mort subite d'origine cardiaque (fréquence indéterminée) - **Affections vasculaires** : rougeur (fréquent) ; hypertension, hypotension (rare) - **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : congestion nasale (fréquent) ; épistaxis (rare) - **Affections gastro-intestinales** : dyspepsie (fréquent) ; vomissements, nausée, bouche sèche (peu fréquent) - **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée (peu fréquent) ; syndrome de Stevens Johnson (SJS), syndrome de Lyell (fréquence indéterminée) - **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : myalgie (peu fréquent) - **Affections des organes de reproduction et du sein** : priapisme, Érection prolongée (fréquence indéterminée) - **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur thoracique, fatigue (peu fréquent) - **Investigations** : accélération des battements du cœur (peu fréquent) \* Troubles de l'oreille : Surdité subite. Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le sildénafil. **Surdosage** Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée. En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines. **Durée de conservation** 24 mois. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Apotex Europe B.V. - Darwinweg 20, 2333 CR Leiden - Pays-Bas **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sildenafil Apotex 25 mg, comprimés pelliculés : BE380983 - Sildenafil Apotex 100 mg, comprimés pelliculés : BE380974 - Sildenafil Apotex 50 mg, comprimés pelliculés : BE380983 - Sildenafil Apotex 100 mg, comprimés pelliculés : BE380992 **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2013



**SILDENAFIL APOTEX®, Générique de Viagra®**

MVG/14/2014

## DELAYED ONSET MUSCLE SORENESS (DOMS)

E. Theunissen, F. Lecouvet, J-M Vanmarsenille

**Certains traumatismes musculaires, liés à la réalisation d'activités sportives inhabituelles, peuvent avoir une expression retardée.**

**Ces DOMS (*Delayed Onset Muscle Soreness*) surviennent en général 24 à 72 heures après l'effort, sont essentiellement causés par un travail musculaire excentrique et évoluent favorablement en quelques jours.**

**Les cas cliniques présentés confirment que cette pathologie peut également toucher les membres supérieurs et qu'elle peut s'accompagner d'atteinte articulaire.**

### RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La réalisation d'activités sportives peut provoquer diverses lésions ostéo-articulaires et musculaires se manifestant par des douleurs, de la raideur et une impotence fonctionnelle.

Si cette dernière est retardée (24 à 72 heures), le diagnostic de DOMS peut être évoqué et sera confirmé par l'imagerie, en particulier la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Même si l'évolution est spontanément favorable, un traitement symptomatique et la réalisation d'exercices aérobie modérés peuvent favoriser la récupération.

### INTRODUCTION

La réalisation d'activités sportives peut être responsable d'un certain nombre de traumatismes. Parmi ceux-ci, les lésions musculaires occupent une place de choix. Celles-ci varient notamment en fonction de leur intensité allant d'une simple contracture à une déchirure musculaire avec ou sans formation d'hématome.

Parmi ces lésions musculaires, certaines sont d'apparition immédiate et transitoire (« muscle soreness ») (1)

et d'autres, en particulier les « Delayed Onset Muscles Soreness » (DOMS) présentent des caractéristiques particulières. Ces DOMS surviennent 24 à 72 heures après un effort, celui-ci comprenant notamment un travail musculaire excentrique (par exemple, une musculation spécifique en salle de fitness) et ce, d'autant plus que le sujet réalise un effort inhabituel. Aucune douleur d'apparition brutale en cours d'effort n'est mise en évidence. Cette symptomatologie atteint en général les membres inférieurs (par exemples, les quadriceps ou les ischio-jambiers). Les manifestations peuvent être un œdème, de la raideur articulaire, une douleur à la palpation et une réduction de la force musculaire. Dans certains cas sévères, heureusement rares, la symptomatologie peut évoluer vers un « Crush Syndrom » (1).

Différentes théories ont été évoquées pour expliquer la pathogénie du DOMS, notamment celle évoquant la présence de microlésions prolongées mais réversibles d'un petit nombre de myocytes (désorganisation des sarcomères), associée à un processus inflammatoire local expliquant en partie la symptomatologie rencontrée. D'autres hypothèses telles que l'accumulation d'acide lactique ou le spasme musculaire ont été énoncées mais restent controversées. Une seule théorie est sans doute insuffisante pour expliquer le processus, qui est probablement le fruit de ces différentes interactions (2,4,5).

La mesure préventive la plus efficace est la réalisation d'entraînements progressifs permettant une meilleure adaptation du muscle, en évitant les exercices intenses inhabituels.

L'évolution étant spontanément favorable en quelques jours, le traitement sera essentiellement symptomatique (repos, AINS,...) (1,2,5). Signalons par ailleurs que le stretching ne semble pas avoir d'effet significatif tant préventif que thérapeutique sur cette pathologie (8).

Nous vous présentons, dans cet article, deux cas de douleurs musculaires d'apparition retardée, en insistant sur le rôle de la RMN pour le diagnostic et le suivi (en général, disparition rapide des anomalies).

## CAS CLINIQUES

### Cas clinique n°1

Mademoiselle O. est une patiente de 27 ans employée de banque. Sportive, elle a interrompu ses activités durant quelques mois.

La reprise de ses activités se fait lors d'une séance intense de fitness. Le lendemain, elle décrit l'apparition d'une douleur localisée au niveau du genou droit. Le surlendemain, la douleur et l'impotence fonctionnelle sont majeures au niveau de la cuisse et du genou.

L'examen clinique confirme cette impotence avec une certaine augmentation de volume de la cuisse et apparition d'un épanchement au niveau du genou.

La biologie succincte permet d'exclure un syndrome inflammatoire.

La RMN met, quant à elle, en évidence une infiltration musculaire de la loge antérieure de la cuisse et un épanchement intra-articulaire de nature indéterminée avec de probables caillots en son sein.

(Figures 1a, 1b, 1c)

Une ponction articulaire confirme la nature hématiche de l'épanchement. La patiente bénéficie également d'un traitement anti-inflammatoire et anti-douleur associé au repos. L'évolution est rapidement favorable, en quelques jours, avec disparition de l'épanchement et de l'impotence fonctionnelle. La RMN réalisée un mois après l'exercice initial confirme la disparition de l'épaississement des fibres musculaires et de l'épanchement synovial.

(Figures 2a, 2b, 2c)

Aucune récurrence de la symptomatologie ne survient malgré la reprise des activités sportives.



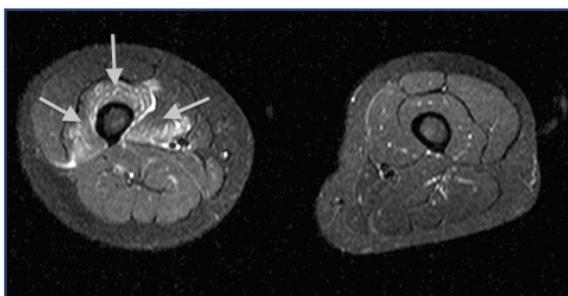
**Figure 1a** ► Coupe frontale T2 genou droit

Œdème marqué et aspect épaissi des fibres des muscles vaste médial et vaste latéral (flèches).



**Figure 1b** ► Coupe sagittale T2 genou droit

Tuméfaction articulaire liquidienne « non pure » au sein du récessus synovial supra-rotulien du genou (flèche) (signal intermédiaire suggérant une participation hémorragique).



**Figure 1c** ► Coupe transverse STIR comparative des deux cuisses

Œdème marqué du muscle vaste intermédiaire et de la portion adjacente des muscles vaste médial et vaste latéral.



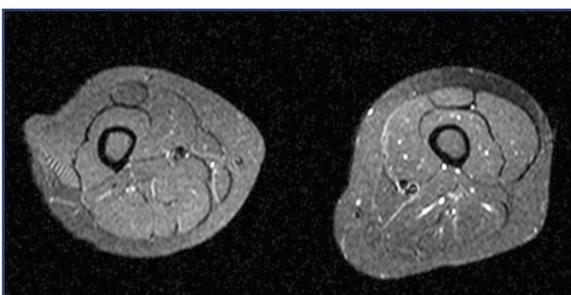
**Figure 2a** ▶ Coupe frontale T2 genou droit après 1 mois

Régression complète des anomalies musculaires précédemment objectivées.



**Figure 2b** ▶ Coupe sagittale T2 genou droit après 1 mois

Résolution complète de l'épanchement



**Figure 2c** ▶ Coupe transverse STIR comparative des deux cuisses après 1 mois.

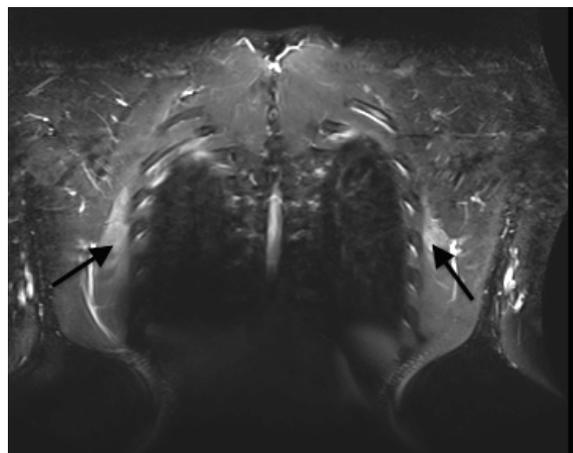
Régression complète des anomalies précédemment objectivées.

## Cas clinique n° 2

Monsieur P. est un étudiant âgé de 27 ans.

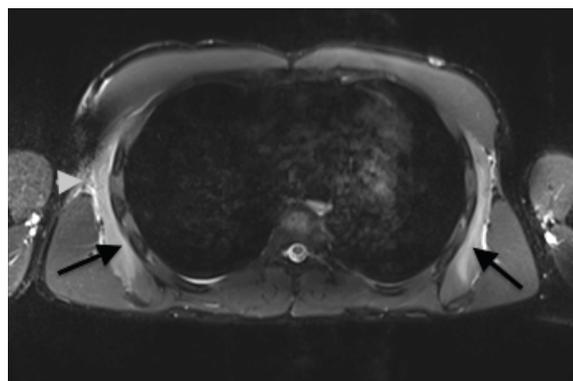
Sportif, il découvre une discipline nouvelle (« crossfit exercise ») nécessitant notamment des chutes faciales répétées avec réception au niveau des mains.

Deux jours après ces exercices, il développe une tuméfaction au niveau du creux axillaire et du pectoral droit sans que celle-ci ne s'accompagne d'une symptomatologie douloureuse significative. La RMN met en évidence un infiltrat œdémateux du grand dentelé. L'évolution spontanée est favorable en quelques jours avec disparition de la symptomatologie. (Figures 3a, 3b)



**Figure 3a** ▶ Coupe frontale STIR thorax

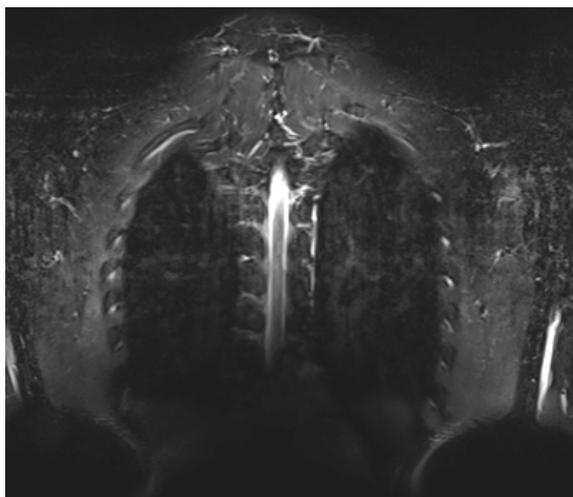
Oedème et tuméfaction bilatérale et symétrique des muscles grands dentelés entre leurs insertions scapulaires et pariétales thoraciques (flèches).



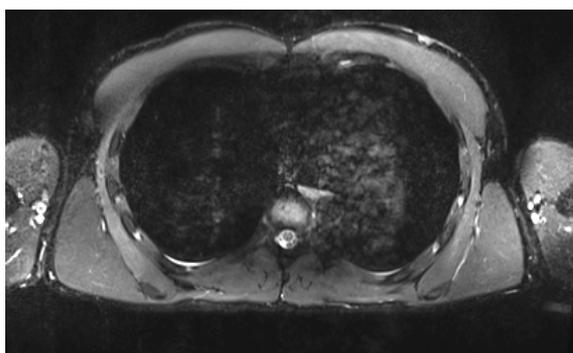
**Figure 3b** ▶ Coupe transverse STIR du thorax

Oedème et tuméfaction bilatérale et symétrique des muscles grands dentelés entre leurs insertions scapulaires et pariétales thoraciques (flèches). On note l'existence d'un oedème associé au sein de la graisse hypodermique axillaire, nettement plus marquée à droite (tête de flèche).

Une RMN de contrôle (15 jours) confirme la nette régression de l'infiltration œdémateuse. (Figures 4a, 4b)



**Figure 4a** ► Coupe frontale STIR thorax après 15 jours



**Figure 4b** ► Coupe transverse STIR du thorax après 15 jours d'évolution

**Figure 4 (a, b)** ► Suivi par les mêmes séquences de la RMN après 15 jours : régression pratiquement complète des anomalies de signal des muscles et tissus mous adjacents.

## DISCUSSION

La biologie n'a que peu d'intérêt diagnostique. Le taux de CK est en effet extrêmement variable après un exercice et donc un indicateur peu utile dans l'évaluation de l'importance d'une lésion musculaire (5,7).

Les examens radiologiques (US et RMN) sont des examens de choix pour évaluer les lésions musculaires, permettant de les classer et d'en estimer l'étendue ou les possibles complications.

Dans l'évaluation des DOMS, où les lésions se manifestent essentiellement par un œdème musculaire

aspécifique (9), la RMN est de loin la plus efficace grâce à sa meilleure sensibilité à cet œdème, mais également du fait d'une meilleure résolution des petites lésions situées en profondeur (7,9).

Dans notre premier cas clinique, la RMN a permis une détection des lésions associées à hauteur du genou (hémarthrose).

La RMN permet donc un diagnostic positif en une seule étape diagnostique en répondant aux questions du clinicien et parfois aux exigences des patients (entre autre, les sportifs de haut niveau) (10).

Pour rappel, un muscle normal présente un signal intermédiaire en T1 et T2 à la RMN, les septa gras étant responsables de l'aspect marbré des images.

Les DOMS n'entraînent pas de modification du signal T1.

Par contre, il existe un hypersignal en T2 et STIR (*Short TAU Inversion Recovery*) causé par l'œdème musculaire.

Certains ont également expérimenté l'évaluation de ces DOMS par thermographie infra-rouge, technique se basant sur les échanges de chaleur entre les muscles et la peau. Cette technique pourrait évaluer efficacement les DOMS dans les 24 premières heures mais reste actuellement expérimentale (11). L'évolution spontanée est favorable avec une disparition de la symptomatologie en quelques jours. Il semble néanmoins que l'activité physique aérobie modérée puisse, grâce à l'activation du flux sanguin, améliorer la force musculaire et dès lors favoriser la récupération après la survenue de DOMS (12).

## CONCLUSIONS

Parmi les traumatismes musculaires, les DOMS occupent une place particulière pour diverses raisons. Ces lésions musculaires « retardées » surviennent après un effort inhabituel, comprenant en général des exercices excentriques et atteignent plus souvent les membres inférieurs. Enfin, l'évolution est spontanément favorable en quelques jours avec un simple traitement symptomatique.

Les cas cliniques présentés permettent d'une part de confirmer l'atteinte des membres supérieurs (grand dentelé) et d'autre part d'associer à ces DOMS des atteintes articulaires (hémarthrose). L'examen de la littérature n'a néanmoins pas permis de mettre en évidence d'autres atteintes articulaires.

Enfin, nos cas cliniques permettent de confirmer la place de choix de la RMN dans l'évaluation de ces lésions.

## RÉFÉRENCES

1. American College of Sports Medicine. 2011. [www.acsm.org](http://www.acsm.org)
2. Lewis PB, Ruby D, Bush-Joseph CA. Muscle Soreness and Delayed-Onset Muscle Soreness. *Clin Sports Med* 2012; 31: 255-262.
3. Almekinders LC. Anti-inflammatory treatment of muscular injuries in sport. An update of recent studies. *Sports Med* 1999; 28(6):383-8.
4. Coudreuse JM, Dupont P, Nicol C. Delayed post effort muscle soreness. *Ann Readapt Med Phys* 2004; 47(6):290-8.
5. Cheung K, Horne P, Maxwell L. Delayed onset muscle soreness: treatment strategies and performance factors. *Sports Med* 2003; 33(2):145-64.
6. Elsayes KM, Lamiae M, Sharif A, Tatty WG, Habit IF, Rubin DA. Value of magnetic resonance imaging in muscle trauma. *Curr Probl Diagn Radiol* 2006; 35(5); 206-12.
7. Evans GF, Haller RG, Wylrick PS, Parkay RW, Feckenstein JL. Submaximal delayed onset muscle soreness correlations between MR Imaging findings and clinical measures. *Radiology* 1998; 208(3); 815-20.
8. Herbert RD, de Noronha M. Stretching to prevent or reduce muscle soreness after exercise. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4) : CD004577.
9. Megliola A, Eutropi F, Scorzell A, Gammacorta D, De Marchi A, De Filippo M, Faletti C, Ferrari FS. Ultrasound and magnetic resonance imaging in sports-related muscle injuries. *Radiol Med*. 2008; 111(6) : 836-45.
10. Ryback LD, Tomiani M. Magnetic resonance imaging of sports related muscles injuries. *Top Magn reson imaging* 2003; 14(2);209-19.
11. Al-Nakhli HH, Petrofsky JS, Laymon MS, Berk LS. The use of thermal infra-red to detect delayed onset muscle soreness. *J Vis Exp* 2012; 22;(59): pii: 3551. doi: 10.3791/3551.
12. Tufano JJ, Brown LE, Coburn JW, Tsang KKW, Cazes VL, LaPorta JW. Effect of aerobic recovery intensity on delayed-onset muscle soreness and strength. *J Strength Cond Res* 2012;26(10): 2777-82.

## SUMMARY

Certain muscle traumas brought about by unusual physical activities may exhibit a delayed expression. This delayed onset muscle soreness usually occurs 24 to 72 hours after exercise and is essentially caused by eccentric muscle work, evolving within a few days.

The presented clinical cases show that this condition may also involve the upper limbs and be accompanied by joint damage.

## KEY WORDS

Muscle, sport, delayed onset onset muscle soreness (DOMS).

Correspondance :  
**Dr J.-M. VANMARSENILLE**

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
Tél: +32 2 764 16 50

E-mail: [jean-marie.vanmarsenille@uclouvain.be](mailto:jean-marie.vanmarsenille@uclouvain.be)

# UNI DIAMICRON® 60mg



Un traitement de choix  
pour les diabétiques de type 2

Jusqu'à  
2 cp  
au petit  
déjeuner



**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, sécable gravé sur les deux faces; «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** La dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour, (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg:** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières: Sujets âgés:** UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Patients insuffisants rénaux:** chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse); il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés; - diabète de type 1; - pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; - insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; - traitement par le miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiant, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez ces patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS:** **risque d'hypoglycémie - contre-indiqué:** miconazole; **déconseillés:** phénylbutazone, alcool; **précaution d'emploi:** autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hypoglycémie - déconseillé:** danazol; **précaution d'emploi:** chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. **Majoration de l'effet anticoagulant** (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** **grossesse:** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **Allaitement:** contre-indiqué. **APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: **Hypoglycémies:** Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** • Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). • Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépatobiliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effet de classe: comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **SURDOSAGE:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS:** UNI DIAMICRON 60mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. **PRÉSENTATIONS:** boîtes de 30 ou 90 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57. 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 07/2012. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 09/2012 \*Pour une information complète se référer au RCP

## ENTRE IMPUNITÉ ET TOLÉRANCE ZÉRO, DES ANCIENS AUX NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

C.HERMANS

Alors que les nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) sont de mieux en mieux validés et accessibles dans un nombre croissant d'indications, il ne se passe pas une semaine sans que ces nouvelles molécules et le Pradaxa® en particulier ne fassent l'objet de mises en garde répétées dans notre pays. Les critiques concernent les risques hémorragiques, l'absence d'antidote et de disponibilité de monitoring biologique. Elles contrastent avec les conclusions des études, les guidelines internationales, et la réalité du terrain et de la pratique quotidienne.

Même si elles peuvent être critiquées, les études ont démontré des résultats très positifs et indiscutables sur le rôle des NACOs comme agents anticoagulants de choix, notamment chez les patients en fibrillation auriculaire. Avec plus de cinq ans de recul d'utilisation, le Pradaxa® en particulier a prouvé sur le terrain l'efficacité que l'étude RELY avait démontrée. Le rôle d'un antidote doit être apprécié à sa juste valeur, à savoir permettre une réversibilité rapide en cas de traumatisme ou de geste invasif non programmé. Les antidotes perdent toutefois souvent leur bénéfice en cas d'hémorragie installée, notamment intracérébrale, une complication indiscutablement plus fréquente avec les AVKs qu'avec les NACOs. Quant au monitoring, il est inhérent à la prescription des AVKs dont l'effet est totalement imprévisible, ce qui a d'ailleurs motivé le développement de molécules alternatives agissant directement sur la coagulation. Dans toutes les études, les NACOs ont été prescrits sans monitoring biologique en démontrant des bénéfices indiscutables.

Les mises en garde concernant les NACOs contrastent avec la quasi « impunité » dont jouissent les anticoagulants actuels, notamment les AVK dont les hémorragies semblent être acceptées comme une fatalité. Plus personne ne semble s'émouvoir des multiples accidents hémorragiques désastreux sous AVKs, de la qualité souvent médiocre du monitoring, du manque de standardisation des schémas d'initiation et d'adaptation des doses. Les HBPMs n'y échappent pas, elles qui sont parfois prescrites abusivement à doses thérapeutiques pour des périodes prolongées et chez des personnes très âgées à

risque majeur d'accumulation compte tenu d'une dysfonction rénale. La mauvaise qualité des données de la pharmacovigilance de ces accidents hémorragiques sous AVKs et HBPMs, témoin d'une certaine banalisation, ne permet pas d'évaluer la taille du problème mais tout laisse soupçonner son ampleur dont chaque clinicien est bien conscient.

Chez un patient, jamais traité par AVK et candidat à une anticoagulation, le recours à un NACO semble s'imposer comme le traitement de choix. Certes, il faut être prudent et vigilant, en s'assurant de l'absence de contre-indication, mettre en balance les risques et les bénéfices inhérents à l'anticoagulation, assurer une éducation constante et un suivi régulier du patient. C'est à ce prix que les NACOs sont au mieux valorisés. C'est d'ailleurs ce qui semble se passer dans notre pays dont les salles d'urgence ne regorgent pas d'accidents hémorragiques sous NACOs, preuve que le corps médical est de plus en plus éduqué à gérer de façon appropriée ces traitements innovants. Certes, des améliorations sont bienvenues. Des antidotes ont leur place et seront utiles. Des tests biologiques permettront probablement de mieux identifier encore les posologies les plus appropriées chez certains patients. En médecine générale, les praticiens doivent jouer un rôle majeur dans le suivi attentif et l'éducation de leurs patients, une mission bien plus gratifiante que les contrôles souvent peu satisfaisants des INRs.

**Professeur Cedric HERMANS**

Cliniques universitaires saint-Luc  
Service d'hématologie  
B-1200 Bruxelles



## « La femme dans tous ses éclats »

17 Mai 2014



Auditoire G / Avenue Mounier - 1200 Bruxelles

**9.00** Accueil et inscription

**9.30** Introduction

Prof. P. Saussoy, Dr. A. Verroken

### ACTUALITÉS EN BIOLOGIE, PREMIÈRE PARTIE

Modérateurs: Prof. D. Latinne, Dr. V. Costigliola

**9.40** Immuno-hématologie de la femme enceinte

**10.00** Prof. V. Deneys, CHU Mont-Godinne

**10.00** Papillomavirus, approche diagnostique

**10.20** Prof. E. Marbaix et Mr. Y. Guiot, UCL St-Luc

**10.20** Hypertension et pré-éclampsie, quelle place pour les biomarqueurs?

**10.40** Ass. Pharm. Biol. F. Derlet, Arlon

**10.40** Questions / Réponses

**10.50**

**10.50** Pause café

### ACTUALITÉS EN BIOLOGIE, DEUXIÈME PARTIE

Modérateurs: Prof. P. Wallemacq, Prof. A. Mourin

**11.20** Bilan d'infertilité

**11.40** Prof. M.M. Dolmans, UCL St-Luc

**11.40** Prise en charge de la jeune femme thrombo-embolique

**12.00** Prof. A. Penalzoza, UCL St-Luc

**12.00** Quand 2 X ne suffisent pas

**12.20** Prof. M.F. Vincent et Prof M.C. Nassogne, UCL St-Luc

**12.20** Questions / Réponses

**12.30**

**12.30** Lunch et Posters

**13.30**

### « YOUNG SCIENTISTS COMMUNICATION »

**13.30** Présentation orale de 3 abstracts sélectionnés

**14.00**

### INNOVATIONS EN BIOLOGIE

Modérateurs: Dr. L. Boon-Falleur, Prof. Y. Sznajder

**14.00** Le juste prescrire en biologie

**14.20** Pharm. Biol. C. Fillée, UCL St-Luc

**14.20** Autoimmunité et prescription rationalisée

**14.40** Prof. J.P. Tomasi, UCL St-Luc

**14.40** Prédisposition et traitement du cancer du sein

**15.00** Prof. N. Janin, UCL St-Luc

**15.00** Le regard de l'industrie

**15:20** Mr. H. Hellincks, UNAMEC

**15:40** Table ronde et discussion

**16:00**

**16.00** Conclusions et remise du prix de la meilleure présentation orale « young scientist »

Prof. M. Delmée, UCL St-Luc

## UN PROFESSEUR HORS DU COMMUN NOUS A QUITTÉS

R. Krémer



**Pr Michel Lechat (1927-2014)**

Dès sa jeunesse, Michel est apparu original et très personnel, pas très bien vu des Jésuites, mais très apprécié par les franciscains de Marche-en-Famenne. En fin des études de médecine, il a décidé de faire un stage au Congo, et a payé le voyage à ses frais. Le docteur Kivits lui conseilla de s'intéresser à la lèpre. Michel décida aussitôt d'aider ces infirmes souvent négligés. Après des stages dans la léproserie du Dr Hemerijckx au Kasai et dans le centre antilépreux de la Croix-Rouge dans les Uélé, il obtient son diplôme de médecin et de médecine tropicale et est nommé directeur de la léproserie de Yonda, une des plus grandes du Congo. Après avoir réorganisé une administration désuète et rajeuni la plupart des sœurs, il étudie la transmission mal connue de la lèpre. Son épouse le rejoint : le mariage religieux a lieu à la léproserie. Ils y resteront 7 ans. Michel envisage la création d'un petit hôpital avec chirurgie, physiothérapie et centre de formation ; il ne sera achevé que quelques mois avant l'indépendance. Malgré des conditions difficiles, il fait des recherches sur des problèmes pratiques : le diagnostic du type multi-bacillaire contagieux, ainsi que les mutilations et la perte de la sensibilité cutanée. Il en fait une thèse sous les conseils de Jean Lederer, en collaboration avec son épouse qui dactylographiait le texte et dessinait les lésions.

Il envisageait de rejoindre Lovanium quand il fut contacté par le docteur Doull, un épidémiologiste américain du Johns Hopkins, qui lui suggéra de présenter sa thèse à New-York, puis de travailler à Johns Hopkins. Il y est parti avec son épouse et ses trois enfants, et fut engagé dans la John Hopkins School of Hygiene and Public Health.

À 33 ans, après un tel parcours, il était évident qu'une brillante carrière ne pouvait que s'offrir à lui.

Après un master et un doctorat en santé publique à Johns Hopkins, l'OMS lui offre une place d'épidémiologiste régionale basée à Mexico et englobant en outre Cuba, Haïti et la République Dominicaine. Il est allé fréquemment à Cuba, peu après l'arrivée de Fidel Castro, et s'y est occupé du dépistage de la lèpre, de prévention du tétanos, de soins matériels et infantiles. Beaucoup de médecins ayant quitté le pays, il fut amené à donner des cours de médecine, dans le couvent de Notre-Dame du Sacré-Cœur réquisitionné.

Le travail à l'OMS était assez bureaucratique. C'est pourquoi il répondit positivement à une lettre de Michel Woitrin qui lui proposait de participer à la mise sur pied de la nouvelle école de santé publique de



l'UCL, surtout dans le domaine de l'épidémiologie : le retour à l'Alma Mater après 15 ans.

Le travail était passionnant : les cours d'abord, mais aussi la recherche, comme le projet Eurocat concernant les malformations congénitales, leur prévalence chez les nouveau-nés, notamment après Tchernobyl. Il s'intéressa ensuite aux catastrophes naturelles, comme le typhon du Pakistan occidental et créa un centre de recherche en épidémiologie des désastres.

Le travail de Michel est exceptionnel, mondial, humaniste, varié certes, mais centré sur l'épidémiologie et la santé au sens large.



Il a été honoré par le titre de Baron et la participation au jury du prix international Roi Baudouin pour le développement, pendant 17 ans.

À la fin d'une interview, j'ai posé deux questions un peu audacieuses.

*Si ta vie était à refaire?*

« J'ai été comblé par le choix de la lèpre agrémentée d'épidémiologie ou de l'épidémiologie enjolivée de lèpre. Mais si je pouvais refaire ma vie, je choiserais, « urgentiste », un bien vilain mot pour désigner ce qui, de l'extérieur me paraît une des plus belles spécialisations médicales : de la science, de l'expérience, de l'intuition, de la pertinence, de la décision, de l'opiniâtreté, de l'altruisme, jadis on aurait dit de l'amour. »

*Et si tu devais choisir un pays pour y vivre ?*

« Tout compte fait, après tout, je me trouve très bien en Belgique. »

Michel est un exemple dont notre université peut être fière. Il tenait peu compte de l'argent ou des honneurs, mais surtout de la qualité de son travail et de l'aide aux déshérités.

Nos condoléances vont d'abord à Madame Lechat-Dasnoy, dont la participation a été constante et essentielle dans la vie et le travail de son époux, mais également aux enfants et petits-enfants de ce couple qui partageait un même idéal.

# medical publishing

...our knowledge is your success!

## CONTACTEZ-NOUS !

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

## Nos services

### Medical writing

Rédaction de publications médicales en anglais

### Medical editing

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

### Medical translation

Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

## Quelques références

### Facultés de médecine

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

### Journaux

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



Dr Gabrielle

**CREMER CONSULTING**

## CREMER CONSULTING SARL

Dr Gabrielle Cremer  
14 rue Sleidan · F-67000 STRASBOURG  
Tél. +33 3 88 35 14 72  
info@cremerconsulting.com  
www.cremerconsulting.com

## PSYCART, DU PHARMACEUTIQUE À L'ASSOCIATIF...

Françoise Rolain, Secrétaire Générale, PsycArt asbl

L'asbl PsycArt a été constituée en juillet 2013, alors que le concept PsycArt, bien connu quant à lui des professionnels de la santé, soufflait ses 15 bougies.

Créé en 1998 par la société pharmaceutique Lundbeck ([www.lundbeck.be](http://www.lundbeck.be)), PsycArt organise chaque année une exposition mettant en évidence les créations d'artistes atteints de troubles psychiatriques ou neurologiques. Ciblant au départ un public spécialisé, ces expositions visent aujourd'hui principalement à attirer l'attention des médias et du grand public sur la réalité de la maladie mentale, souvent tronquée dans l'imaginaire collectif. Organisées sous forme d'expositions-ventes, elles assurent des rentrées financières précieuses aux ateliers accueillant ces artistes. Ces ateliers ne sont souvent que partiellement subsidiés, et donc constamment à la recherche de fonds leur permettant de pouvoir fonctionner.

Au cours des années, le succès et la réputation de PsycArt n'ont cessé de croître, s'exportant bien au-delà des milieux médicaux. Le projet a notamment été récompensé lors des prix Caius remis par Prométhéa, qu'il remporte à deux reprises en 1999 et 2012.



Prix Caius 2012

C'est grâce à cette volonté d'ouverture vers le grand public et vers les milieux culturels, voulant offrir aux artistes Outsiders l'opportunité de se faire connaître également dans les milieux Insiders et poursuivant ainsi son objectif de déstigmatisation, que PsycArt a pris la forme d'asbl.

Outre la s.a. Lundbeck assurant la présidence, l'asbl est constituée de 6 administrateurs provenant du monde (socio)culturel: thérapeutes créatifs travaillant en milieu psychiatrique, coordinateur d'atelier, responsable de galerie d'art contemporain... Cette ouverture à un réseau de professionnels était primordiale pour assurer l'évolution des actions de PsycArt.

Disposant d'un réseau important de contacts au sein de la plupart des institutions psychiatriques belges, PsycArt s'est également fixé comme mission à court terme, de constituer un réseau de professionnels provenant de toute la Belgique et du Grand-Duché de Luxembourg. Ce réseau permettra de réaliser des actions de grande ampleur, mais également de soutenir de nombreuses initiatives régionales.



### Une œuvre d'art est une œuvre d'art... Peu importe qui l'a créée

Bien au-delà de l'apport financier, l'objectif principal de PsycArt est avant tout la déstigmatisation des artistes qu'elle soutient. D'une part, en encourageant et valorisant toutes expressions créatives d'artistes atteints d'une affection neurologique ou psychiatrique et en permettant à ces artistes d'être acteurs de leur projet ; d'autre part en améliorant le regard de la société sur ces personnes par le biais de l'expression artistique.

### Activité artistique en atelier... ou Art-thérapie... PsycArt, un hors-lieu...

Dans le débat entre Activité artistique et Art-Thérapie, PsycArt ne prend pas position et se revendique « hors-lieu ». Ne devrions-nous pas tout simplement nous demander quel est le potentiel fabuleux de l'art ? On ne parle pas ici d'une vertu thérapeutique servant à guérir ou à soigner. Mais de l'art qui met en mouvement, au moment névralgique, qui permet de reprendre confiance en soi et de faire un pas dans la vie.

Bien qu'intangible, la plus-value de la pratique d'une activité artistique dans une prise en charge globale en santé mentale est bien réelle. L'atelier artistique offre à ces personnes fragilisées la possibilité de reprendre une place dans la société, et ce de manière progressive ; tout d'abord par la rencontre d'autres personnes ayant également connu un parcours difficile, dans un lieu rassurant, sans aucune dimension thérapeutique (l'encadrement des ateliers étant le plus souvent assuré par des artistes intervenants, non liés au corps médical) ; ensuite en offrant la possibilité de recréer des liens avec le monde extérieur (par des rencontres inter-ateliers, des visites d'exposition, la possibilité d'exposer soi-même, une reprise de contact avec des proches invités lors de vernisages...).

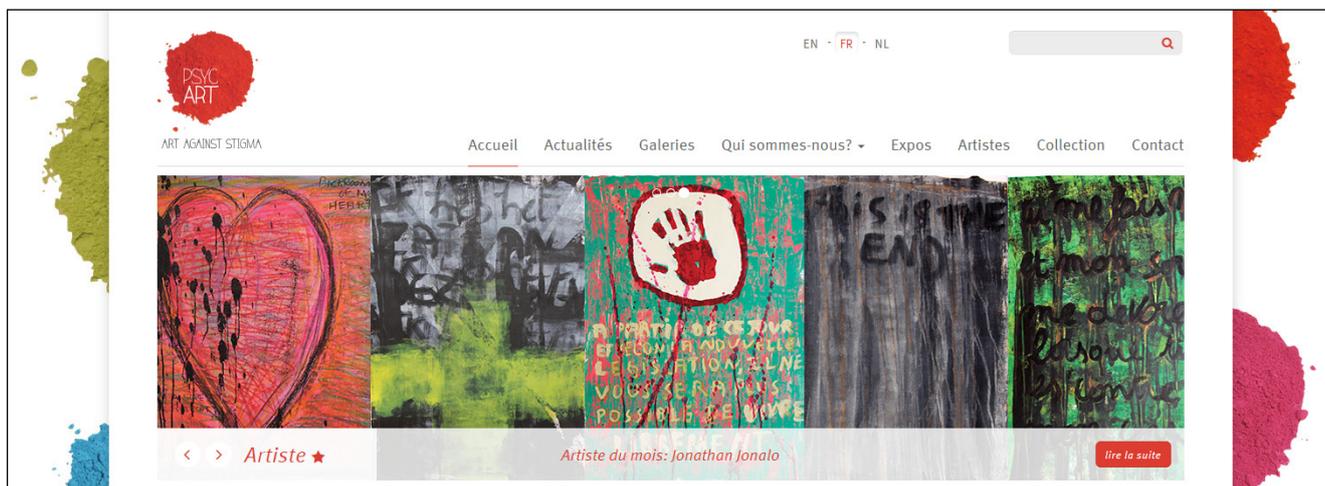
Et c'est là même que PsycArt trouve sa place. Là où l'atelier doit s'arrêter. En marge de l'institution, en équilibre entre réinsertion sociale et culture. Un premier pas vers l'extérieur....

## SITE INTERNET

Découvrez le tout nouveau site de PsycArt : [www.psycart.eu](http://www.psycart.eu).

Une rubrique « Artistes » permet à chaque artiste PsycArt de créer sa propre page. Tous ont donné leur accord pour cette publication et peuvent décider d'y figurer en leur nom propre ou d'utiliser un pseudonyme.

Une rubrique « Actualités » invite les artistes PsycArt et les acteurs de terrains (professionnels travaillant au sein d'ateliers artistiques en santé mentale) à communiquer leurs propres événements.



## A L'AGENDA

La prochaine exposition PsycArt aura lieu du 7 au 15 juin au Beffroi d'Alost (Grote Markt – 9300 Aalst). Vous pourrez y découvrir 11 artistes provenant de toute la Belgique.

En 2015, PsycArt proposera deux événements importants à l'agenda de Mons 2015, Capitale Européenne de la Culture ([www.mons2015.eu](http://www.mons2015.eu)) :

- **MONSens**, au BAM (Beaux-Arts de Mons) de juin à septembre 2015 : Une exposition qui s'articulera autour de deux volets : « L'art brut d'hier et d'aujourd'hui » (qui illustrera l'évolution du regard et de l'appréciation des créations issues des marges des circuits de l'art) et « Interaction » (résultat d'ateliers organisés durant deux ans par des artistes professionnels avec les résidents d'institutions spécialisées).

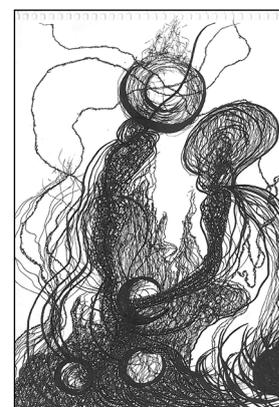
- L'exposition **PsycArt 2015**, qui aura lieu au mois de juin au Château d'Havré se verra vitrine des ateliers artistiques organisés au sein des institutions membres des plates-formes hennuyères de concertation pour la santé mentale.



Beffroi d'Alost (Grand Place)



Arshadi Koveh, Bruxelles



Mireille Dubois, Bruxelles

## CONTACT :

Françoise Rolain, secrétaire générale de l'asbl PsycArt – 0474/54 01 38 – [info@psycart.eu](mailto:info@psycart.eu)

Pour être tenu informé de notre actualité : inscrivez-vous à la newsletter sur notre site internet ou suivez-nous sur Facebook (<https://www.facebook.com/Psycart.be>)

# MY FAMILY OFFICE

INDEPENDENT WEALTH ADVISORS

## De l'intérêt de travailler avec un partenaire résolument du côté du client

### Qui sommes-nous ?

**My Family Office** est une équipe à taille humaine de professionnels issus du monde économique et financier. Exclusivement dévolue à ses clients, elle les aide dans la supervision de leurs portefeuilles / actifs financiers et l'organisation de leur patrimoine.

Notre rôle est de veiller à ce que tous les prestataires en charge de votre patrimoine travaillent de manière harmonieuse au service de **sa préservation**, de **son développement** et de **vos intérêts**.

Pour remplir cet objectif, nous vous aidons, **en toute indépendance**, à sélectionner et à coordonner les prestataires (*banquiers, gestionnaires, assureurs, fiscalistes, notaires, experts-comptables, ...*) les plus appropriés pour répondre à vos attentes.

### Que faisons-nous ?

Après avoir diagnostiqué votre situation tant privée que professionnelle, vos contraintes et vos objectifs patrimoniaux, **My Family Office** vous seconde pour déterminer ou affiner votre stratégie.

En pratique, nous nous proposons d'établir un état des lieux des **vos actifs mobiliers** :

- ▶ Inventaire de vos portefeuilles, analyse de leur profil de risque, de leurs performances passées et de leur structure tarifaire ;
- ▶ Détermination du profil consolidé souhaité et vérification de son adéquation avec la réalité de vos portefeuilles ;
- ▶ Conseils en matière de réallocation de certains actifs et de rationalisation de la répartition de vos avoirs et spécialisation des mandats auprès des différents gérants ;

Dans un second temps, nous supervisons l'exécution à long terme de la stratégie retenue en vous aidant à la faire évoluer selon votre propre contexte. Trimestriellement, un rapport consolidé de l'ensemble de vos portefeuilles financiers et la comparaison des performances de ceux-ci avec le marché vous est fourni.

Ce **tableau de bord de vos actifs** est à la base des discussions pour aborder certaines thématiques patrimoniales :

- ▶ Mode de détention, définition d'une stratégie de structuration ou de transmission de vos biens ;
- ▶ Supervision et coordination de la gestion du patrimoine familial, analyse des crédits en cours ou à conclure, ...
- ▶ Philanthropie et investissement social ;
- ▶ Assistance dans la détention de vos œuvres d'art, de vos collections.

Grâce à une **approche impartiale** garantie par notre **indépendance** (nous ne sommes rémunérés que par nos clients) nous travaillons uniquement à la défense de **vos intérêts**. Dès lors, nous sommes en mesure de vous conseiller de **façon totalement neutre** dans un univers dans lequel nous disposons d'une grande expertise.

Nous sommes également à l'affût des modifications réglementaire ou fiscales qui pourrait avoir un impact sur votre patrimoine.

### Pourquoi nous contacter ?

Vous êtes spécialisé dans un domaine professionnel particulier, la finance est importante pour vous mais ne parle pas votre langage. Vous souhaitez un conseiller totalement indépendant pour vous aider à construire des solutions à partir de vos besoins, alors contactez-nous !

**Véritable architecte de votre patrimoine, My Family Office rationalise  
votre actif le plus précieux : le TEMPS !**

CONTACTS

**Rodolphe de Changy**

+352 26.26.26.86 • +352 621.325.110 - 2, rue de l'Eau • L-1449 Luxembourg  
rdc@myfamilyoffice.lu • www.myfamilyoffice.lu

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

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

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)



Le titre sera accompagné de **mots-clefs et « key words »** et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. En note de bas de page, on mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s).

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

Il sera accompagné **d'un résumé circonstancié de 100 mots maximum et d'un « summary »**,

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

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

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

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

Les **références bibliographiques (maximum 30)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

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

Exemple : Hermans C, Heidbüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etexilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. *Louvain Med* 2012; 131 (1): 5-10.

**Citations de livres** : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

**Citations de chapitres** : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

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

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

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

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

## INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65

Fax. 32 2 764.52.80

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

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

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

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)



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

The text is to be typed in **1.5** line spacing, paginated and submitted by email.

It is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 words and by a summary in English.**

It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

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

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

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

**Bibliographical references (maximum 30)** are to be numbered **by order of appearance** in the text.

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

Example: Hermans C, Heidbüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etexilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. Louvain Med 2012; 131 (1): 5-10.

**Citing books:** Buysschaert M. Diabétologie clinique. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

**Citing chapters:** Buysschaert M. Autres diabètes. In: Diabétologie clinique, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

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

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

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

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

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

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief  
of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65  
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

**COVERAM**<sup>®</sup>

**COVERSYL**<sup>®</sup>*PLUS*

**COVERSYL**<sup>®</sup>

***Preterax***<sup>®</sup>



# Que disent vos patients BPCO à propos de leurs matins ?



Conditionnements	PP
50 µg (30 gél.)	€ 44,36
50 µg (90 gél.)	€ 107,10

LE NOUVEL ANTICHOLINERGIQUE

# SEEBRI® BREEZHALER® 1X/JOUR

PUISSANT. RAPIDE. 24 HEURES.\*



FORMULAIRE DE REMBOURSEMENT SUR [WWW.MYBF.BE](http://WWW.MYBF.BE)

NOUVEAU

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Dénomination du médicament:** Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **Composition et forme:** Chaque gélule contient 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 microgrammes de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 55 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalant à 44 microgrammes de glycopyrronium. Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 23,6 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Poudre pour inhalation en gélule. Gélules transparentes de couleur orange contenant une poudre blanche et portant le code produit « GPL 50 » imprimé en noir au-dessus d'une ligne noire et le logo de la société (©) imprimé en noir sous la ligne. **Indications thérapeutiques:** Seebri Breezhaler est indiqué chez l'adulte en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Posologie et mode d'administration:** Posologie. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Seebri Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise le plus tôt possible. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. Populations particulières. **Sujets âgés.** Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Aucune étude n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium étant éliminé essentiellement par voie rénale, il n'est pas attendu d'augmentation importante de l'exposition systémique chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Seebri Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. Mode d'administration. Voie inhalée. Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif et l'administration du médicament. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** Synthèse du profil de sécurité. L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent est une sécheresse buccale (2,4%). La majorité des cas de sécheresse buccale rapportés ont été considérés comme possiblement liés au médicament et bénins, aucun cas sévère n'a été rapporté. Les autres effets anticholinergiques rapportés peu fréquemment sont la rétention urinaire. Des effets gastro-intestinaux incluant gastro-entérite et dyspepsie ont également été observés. Les effets indésirables en rapport avec la tolérance locale ont été : irritation de la gorge, rhinopharyngite, rhinite et sinusite. **Résumé des effets indésirables.** Les effets indésirables rapportés pendant les six premiers mois des deux études pivots de phase III conduites individuellement sur une durée de 6 et 12 mois sont présentés par classe de système d'organes MedDRA. Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Effets indésirables rapportés dans la base combinée à 6 mois.** **Infections et infestations.** Nasopharyngite<sup>1)</sup> : fréquent. Rhinite : peu fréquent. Cystite : peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Hyperglycémie : peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie : fréquent. **Affections du système nerveux.** Céphalée<sup>2)</sup> : fréquent. Hypoesthésie : peu fréquent. **Affections cardiaques.** Fibrillation auriculaire : peu fréquent. Palpitations : peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Congestion au niveau des sinus : peu fréquent. Toux productive : peu fréquent. Irritation de la gorge : peu fréquent. Epistaxis : peu fréquent. **Affections gastro-intestinales.** Sécheresse buccale : fréquent. Gastro-entérite : fréquent. Dyspepsie : peu fréquent. Caries dentaires : peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Eruption cutanée : peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Douleurs des extrémités : peu fréquent. Douleur thoracique musculo-squelettique : peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires.** Infection urinaire<sup>3)</sup> : fréquent. Dysurie : peu fréquent. Rétention urinaire : peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Sensation de fatigue : peu fréquent. Asthénie : peu fréquent. **1) Plus fréquent avec le glycopyrronium qu'avec le placebo uniquement dans la base de données de 12 mois. 2) Observé plus fréquemment avec le glycopyrronium qu'avec le placebo chez le sujet âgé >75 ans uniquement.** Description spécifique des effets indésirables : Dans la base regroupant les données à 6 mois, la fréquence de la sécheresse buccale a été respectivement de 2,4% avec Seebri Breezhaler versus 1,1% avec le placebo, celle de l'insomnie de 1,0% versus 0,8% et celle de la gastro-entérite de 1,4% versus 0,9%. La sécheresse buccale a été rapportée essentiellement pendant les 4 premières semaines de traitement, avec une durée médiane de 4 semaines chez la majorité des patients. Dans 40% des cas toutefois, les symptômes ont persisté pendant la période complète de 6 mois. Aucun nouveau cas de sécheresse buccale n'a été rapporté pendant les mois 7 à 12. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **Titulaire et numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12, 5AB, Royaume-Uni, EU/1/12/788/001-006. **Délivrance:** médicament soumis à prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 18.12.2013.

\*Seebri® Breezhaler® 1x/jour, un nouvel anticholinergique à action rapide agissant dans les 5 mins dès la première dose (jour 1), et ce pendant 24 h.<sup>1,3</sup>

**Références:** 1. Seebri® Breezhaler® SmPC 28/09/2012. 2. D'Urzo et al., *Respir Res.* 2011; 12:156. 3. Kerwin et al. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-1114. Pour plus d'information concernant Seebri® Breezhaler®, veuillez consulter la notice scientifique.

BE1402173132-7/02/2014

NOVARTIS

THE LABEL  
Pharmas

Conditionnements	Prix public	Intervention patient
50 µg (30 gél.)	€ 44,36	€ 11,47
50 µg (90 gél.)	€ 107,10	€ 14,70

Once Daily  
**seebri®**  
**breezhaler®**  
glycopyrronium bromide inhalation powder