

MAI 2016

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



*Louvain
édical*



FCU
UCL

**Congrès UCL
de Médecine Générale
19, 20 et 21 mai 2016**

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

Jeudi 19 mai

De 09h00 à 17h00

THÉRAPEUTIQUE

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

PÉDIATRIE

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

AMA : SOINS ET PRÉCARITÉ

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

CHIRURGIE

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

Samedi 21 mai

De 09h00 à 12h30

PNEUMOLOGIE

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

DIAGNOSTICS EN URGENCE

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

Vendredi 20 mai

De 09h00 à 17h30

ENDOCRINOLOGIE

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

AMA : PARLEZ-VOUS ADO ?

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

LE GENOU

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

SORTIE DE L'HÔPITAL

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

Lieu

UCL Bruxelles

Auditoires cliniques
Roi Baudouin B
Avenue Mounier
1200 Bruxelles

Informations et inscription :

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

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, A. PASQUET,
G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

- Étudiants, jeunes promus, Maccs : 55€ TVAC
- Médecins : 110€ TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ▶ Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63
E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



Sommaire

Mai 2016

THÉRAPEUTIQUE

Les anticoagulants oraux directs

Ph. Hainaut 253

Nouveautés 2016 en dyslipidémie

O.S. Descamps 259

Du bon usage clinique des immunosuppresseurs

F.A. Houssiau 271

PÉDIATRIE

Examen clinique en orthopédie pédiatrique : ce que le médecin généraliste doit savoir

M Mousny, A Renders 275

ENDOCRINOLOGIE

Pubertés précoces

V. Beauloye 279

SYMPOSIUM SATELLITE

« De l'identification de l'hypercholestérolémie familiale à son traitement par anticorps monoclonaux »

Hypercholestérolémie familiale

O.S. Descamps 283

Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants

O.S. Descamps 291

Sommaire

Mai 2016

LE GENOU

L'Examen Clinique du Genou

A. Deltour 299

SORTIE DE L'HÔPITAL

La réhabilitation améliorée ou le "Fast-Track" après chirurgie colorectale : 10 ans plus tard...

A. Hartman, D. Leonard, R. Bachmann, N. Abbes Orabi, Ch. Remue, A. Kartheuser
Au nom du groupe intermétiers Fast-Track 305

PNEUMOLOGIE

BPCO : de vraies nouveautés ?

E. Marchand 315

DIAGNOSTICS EN URGENCE

Docteur, je suis essoufflé : la physiologie respiratoire au service du médecin généraliste

F. Verschuren 321

« Docteur, j'ai mal de tête »

A. Jeanjean 329



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

Prévention de l'AVC/embolie systémique chez les patients atteints de FA non valvulaire

ELIQUIS®	5 mg x 56	81,11 €
ELIQUIS®	5 mg x 168	225,38 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 60	86,26 €
ELIQUIS®	2,5 mg x 168	225,38 €

SUPÉRIORITÉ

démontrée sur le critère
de l'**AVC/
EMBOLIE
SYSTÉMIQUE**
vs. warfarine²

SUPÉRIORITÉ

démontrée sur
le critère des
**SAIGNEMENTS
MAJEURS**
vs. warfarine²

www.eliquis.be

ELIQUIS® LE CHAÎNON MANQUANT

Choisissez **ELIQUIS®**, le **seul** inhibiteur de facteur
Xa ayant démontré une réduction supérieure du
risque d'AVC/embolie systémique **ET** significativement
moins de saignements majeurs vs. warfarine²

Eliquis®
apixaban

Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ELIQUIS® et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également fournir à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS®.

FA = fibrillation auriculaire

Références: 1. ELIQUIS®(apixaban), Résumé des Caractéristiques du Produit. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.

Date de préparation: février 2016 Code matériel: 160214/432BE16PR01973

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Eliquis 5 mg comprimés pelliculés, Eliquis 2,5 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg ou 2,5 mg d'apixaban. **Excipients à effet notable :** chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose ; chaque comprimé pelliculé à 2,5 mg contient 51,43 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé) • 5 mg : comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face • 2,5 mg : comprimés ronds, jaunes, gravés avec 893 sur une face et 2½ sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES :** **4.1 Indications thérapeutiques :** Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : • **Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) :** La posologie recommandée d'apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg. **Diminution de dose :** La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). Le traitement doit être poursuivi à long terme. • **Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (tEVEV) :** La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans ci-après : • Traitement de la TVP ou de l'EP : Schéma d'administration 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours (Dose maximale quotidienne : 20 mg) suivis de 5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 10 mg) • Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP : Schéma d'administration 2,5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne : 5 mg). La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie. **Oubli d'une dose :** en cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis immédiatement et poursuivre son traitement comme avant avec deux prises quotidiennes. **Relais de traitement :** Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément. **Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis :** Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Eliquis doit débuter dès que l'INR (international normalised ratio) est < 2. **Relais d'Eliquis par un AVK :** Le traitement par Eliquis doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis. La co-administration d'Eliquis et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. **Insuffisance rénale :** aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les recommandations suivantes s'appliquent : • pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tEVEV), apixaban devra être utilisé avec précaution • pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV - les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour - Les patients présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg doivent également recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. En l'absence de donnée clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min et chez les patients dialysés, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients. **Insuffisance hépatique :** Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (voir rubrique 4.3). Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/ aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Avant initiation du traitement par Eliquis, la fonction hépatique doit être évaluée. **Poids corporel :** • tEVEV aucun ajustement posologique n'est nécessaire • FANV aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2) **Cardioversion (FANV) :** Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité d'Eliquis chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie orale. Eliquis doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, les comprimés d'Eliquis peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 ml d'eau ou dans du jus de pomme à 5 %, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique. Les comprimés écrasés d'Eliquis sont stables dans l'eau, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures. **4.3 Contre-indications :** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Saignement évolutif cliniquement significatif • Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif • Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracrâniennes majeures • Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **4.8 Effets indésirables :** Résumé du profil de tolérance : La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 4 études cliniques de Phase III incluant plus de 15 000 patients : plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'EVEV (tEVEV), pour une exposition moyenne totale de 1,7 ans et 221 jours respectivement. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants : hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir ci-dessous pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication). Dans les études chez les patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3 % dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6% dans l'étude apixaban vs acide acétylsalicylique. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence de saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris un saignement du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76 % par an. L'incidence des saignements intraoculaires majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18 % par an. Dans les études tEVEV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6 % dans l'étude apixaban vs énoxaparine/warfarine, et de 13,3 % dans l'étude apixaban vs placebo. **Liste des effets indésirables** par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour la FANV et les tEVEV respectivement : **Affections du système immunitaire :** • Hypersensibilité, œdème allergique et anaphylaxie - NVAf, Peu fréquent • Prurit - NVAf, Peu fréquent - tEVEV, Peu fréquent* (*Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des tEVEV)) **Affections du système nerveux :** • Hémorragie cérébrale - NVAf, Peu fréquent - tEVEV, Rare **Affections oculaires :** • Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale) - NVAf, Fréquent - tEVEV, Peu fréquent **Affections vasculaires :** • Hémorragie, hématome - NVAf, Fréquent - tEVEV, Fréquent • Hémorragie intra-abdominale - NVAf, Peu fréquent **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** • Épistaxis - NVAf, Fréquent - tEVEV, Fréquent • Hémoptysie - NVAf, Peu fréquent - tEVEV, Peu fréquent • Hémorragie du tractus respiratoire - NVAf, Rare - tEVEV, Rare **Affections gastro-intestinales :** • Hémorragie gastro-intestinale - NVAf, Fréquent - tEVEV, Fréquent • Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale - NVAf, Peu fréquent • Hématochézie - NVAf, Peu fréquent - tEVEV, Peu fréquent • Hémorragie rectale, hémorragie gingivale - NVAf, Fréquent - tEVEV, Fréquent • Hémorragie rétro-péritonéale - NVAf, Rare **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** • Eruption cutanée - NVAf, Peu fréquent **Affections du rein et des voies urinaires :** • Hématurie - NVAf, Fréquent - tEVEV, Fréquent **Affections des organes de reproduction et du sein :** • Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale - NVAf, Peu fréquent - tEVEV, Peu fréquent **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** • Hémorragie au site d'administration - NVAf, Peu fréquent **Investigations :** • Sang occulte positif - NVAf, Peu fréquent - tEVEV, Peu fréquent **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** • Contusion - NVAf, Fréquent - tEVEV, Fréquent • Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision - NVAf, Peu fréquent - tEVEV, Peu fréquent. L'utilisation d'Eliquis peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH ; Royaume-Uni. **REPRESENTANT LOCAL :** Bristol-Myers-Squibb Belgium S.A./N.V. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/11/691/006-12, EU/1/11/691/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 18 Mai 2011. Date du dernier renouvellement : 14 Janvier 2016. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 14 Janvier 2016. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Eliquis®
apixaban



Bristol-Myers Squibb



LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Ph. Hainaut

Louvain Med 2016; 135 (5): 253-258

Les anticoagulants oraux directs (AODs) constituent une avancée significative dans le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire et de la maladie thromboembolique veineuse. Outre leur gestion simplifiée par l'absence de monitoring biologique et d'adaptation posologique, ils permettent une réduction des hémorragies les plus graves et en particulier des hémorragies intracrâniennes, par rapport aux anti-vitamines K. Les données cliniques extraites de la « vraie vie » confirment ces avantages mis en avant par les études cliniques randomisées.

NOUVEAUTÉS 2016 EN DYSLIPIDÉMIE

O.S. Descamps

Louvain Med 2016; 135 (5): 259-269

Cet article présente quelques avancées dans le domaine des dyslipidémies et en matière de prévention cardiovasculaire. Ces nouveautés intéressent les trois temps de la prévention, à savoir celui de la **prédiction** avec les dépistages de deux anomalies génétiques fréquentes mais souvent ignorées, (l'hypercholestérolémie familiale et la lipoprotéine(a)), celui de la **planification** avec l'émergence dans les recommandations d'une nouvelle cible appelée « cholestérol non HDL ou non HDL-C » à côté de la cible classique du « cholestérol LDL ou LDL-C », et celui de la **prescription**, avec la possibilité de combiner aux statines d'autres classes thérapeutiques.

DU BON USAGE CLINIQUE DES IMMUNOSUPPESSEURS

F.A. Houssiau

Louvain Med 2016; 135 (5): 271-274

L'auteur résume le mode d'action des principaux immunosuppresseurs utilisés en rhumatologie, leur posologie et leurs effets secondaires. L'accent est mis sur la surveillance du traitement par le médecin omnipraticien et la prévention des effets indésirables.

EXAMEN CLINIQUE EN ORTHOPÉDIE PÉDIATRIQUE : CE QUE LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE DOIT SAVOIR

M. Mousny, A. Renders

Louvain Med 2016; 135 (5): 275-278

L'orthopédie pédiatrique est de nos jours une spécialité à part entière, qui se distingue de l'orthopédie adulte tant par ses pathologies que par son approche clinique. Cet article décrit l'examen clinique orthopédique « global » tel qu'il est réalisé par les auteurs dans leur pratique quotidienne, en mettant l'accent sur les aspects plus pertinents pour le médecin généraliste, l'objectif étant que ce dernier sache distinguer le normal du pathologique. Seule l'évaluation clinique de l'enfant ayant acquis la marche est décrite, selon une chronologie permettant de gagner progressivement la confiance de l'enfant.

PUBERTES PRÉCOCES

V. Beauloye

Louvain Med 2016; 135 (5): 279-282

La puberté précoce (PP) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. C'est un problème particulièrement d'actualité puisque l'âge de début de la puberté semble s'abaisser. La PP est définie comme l'apparition de caractères sexuels secondaires s'accompagnant d'une accélération de croissance et d'une maturation osseuse, avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. Il faut distinguer la PP centrale mettant en jeu la sécrétion pulsatile de Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH), de la PP périphérique due à une sécrétion de stéroïdes sexuels par les gonades ou les surrénales. Le traitement de la PP centrale a été révolutionné par l'utilisation d'agonistes retard de la GnRH.

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

O.S. Descamps

Louvain Med 2016; 135 (5): 283-290

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies génétiques mortelles les plus fréquentes, touchant plus de 25.000 Belges. Elle est responsable de taux sévèrement élevés de cholestérol (> 300mg/dl) depuis la naissance et d'un risque dramatiquement précoce de complications vasculaires, cardiaques ou cérébrales dès l'âge de 30 ans chez les hommes, et 40 ans chez les femmes. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, idéalement commencé dès l'enfance, il est possible toutefois d'éviter toute complication cardiovasculaire.

LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE CLASSE D'HYPOLIPÉMIANTS

O.S. Descamps

Louvain Med 2016; 135 (5): 291-297

La découverte en 2003 d'une nouvelle protéine, la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9), impliquée dans le métabolisme des particules LDL a conduit au développement d'une nouvelle classe de médicaments extrêmement puissants pour abaisser le cholestérol. Ainsi, plusieurs anticorps monoclonaux capables d'inhiber le PCSK9 (évolocumab d'AMGEN, alirocumab de SANOFI/REGENERON et Bocozi cumab de PFIZER) en administration sous-cutanée mensuelle ou bimensuelle, permettent de réduire le cholestérol LDL de 45-75%, avec une très bonne tolérance et un bon profil de sécurité. Ceci ouvre la voie à une nouvelle stratégie thérapeutique pour aider les patients à atteindre leurs taux cibles de cholestérol LDL et compenser les limites d'utilisation des statines.

L'EXAMEN CLINIQUE DU GENOU

A. Deltour

Louvain Med 2016; 135 (5): 299-302

L'examen clinique permet de déterminer le type d'examen technique utile à l'élaboration du diagnostic. Il doit être systématique et sera influencé par l'anamnèse. Bien conduit, il permettra de faire 90% du diagnostic final.

LA RÉHABILITATION AMÉLIORÉE OU LE "FAST-TRACK" APRÈS CHIRURGIE COLORECTALE : 10 ANS PLUS TARD...

A. Hartman, D. Leonard, R. Bachmann, N. Abbes Orabi, Ch. Remue, A. Kartheuser;

Au nom du groupe intermétiers Fast-Track

Louvain Med 2016; 135 (5): 305-313

La réhabilitation améliorée après chirurgie, ou Fast-Track, est un concept introduit par Henrik Kehlet au Danemark durant les années nonante. C'est un programme qui a pour but de réduire l'impact du stress chirurgical en optimisant les soins en périodes pré-, per-, et postopératoires.

Notre objectif est de revoir, à la lumière de la littérature récente, les différentes mesures du programme de réhabilitation améliorée que nous utilisons depuis 10 ans dans notre unité de chirurgie colorectale.

BPCO : DE VRAIES NOUVEAUTÉS ?

E. Marchand

Louvain Med 2016; 135 (5): 315-319

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente et grevée d'une morbi-mortalité très importante.

Les recommandations internationales GOLD ont récemment proposé une nouvelle classification reposant non plus seulement sur la sévérité du trouble ventilatoire obstructif mais aussi sur les symptômes et le risque d'exacerbation.

La mise en évidence d'un risque accru de pneumonie associé à l'utilisation des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO souligne l'importance de réserver leur utilisation à des indications reconnues. Des études récentes ont démontré la sécurité d'un sevrage des corticostéroïdes inhalés hors de ces indications.

Le développement de combinaisons de bronchodilatateurs à longue durée d'action dans un inhalateur unique à amener à mieux étudier l'effet additif de ces médicaments.

En ce qui concerne le traitement des exacerbations, la tendance est à la réduction de la durée de la corticothérapie orale, un traitement de 5 jours à dose fixe étant actuellement considéré suffisant.

DOCTEUR, JE SUIS ESSOUFLÉ : LA PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE AU SERVICE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

F. Verschuren

Louvain Med 2016; 135 (5): 321-326

Cet article établit quelques-uns des liens fondamentaux entre la physiologie respiratoire de base et la pratique de la médecine clinique telle qu'elle se présente en consultation, quand un patient évoque des symptômes d'origine pulmonaire, ou quand ce patient cherche auprès de son médecin des explications au bon fonctionnement de ses poumons et de sa respiration.

« DOCTEUR, J'AI MAL DE TÊTE »

A. Jeanjean

Louvain Med 2016; 135 (5): 329-331

Les céphalées représentent un motif fréquent de consultation médicale, et s'intègrent dans des tableaux cliniques très variés. Un grand nombre de patients présentent des céphalées primaires, dont le diagnostic est posé à l'anamnèse et qui ne justifient aucun examen complémentaire. Toutefois, certains d'entre eux présentent des céphalées secondaires, engageant parfois leur pronostic vital et un bilan complémentaire est nécessaire, parfois en urgence, pour poser le diagnostic. Les principaux signaux d'alarme sont le caractère brutal de la céphalée, la céphalée d'apparition récente et d'augmentation croissante, les céphalées de la personne âgée et l'existence d'anomalies de l'examen neurologique.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Pradaxa 150 mg gélules Pradaxa 110 mg gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 150 ou 110 mg de dabigatran etexilate (sous forme de méliate).

FORME PHARMACEUTIQUE Gélule. Gélule composée d'une coiffe opaque bleu clair et d'un corps opaque de couleur crème de taille 0 ou 1, rempli de granules jaunâtres. La coiffe porte le logo imprimé de Boehringer Ingelheim, le corps est imprimé du code « R150 ou R110 ».

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FAV) et présentant un ou plusieurs facteurs(r) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II) ; diabète ; hypertension artérielle. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.

POSSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Possologie (prévention des AVC/ES liés à la FA, TVP/EP) Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FAVN associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA) La dose quotidienne recommandée de PRADAXA est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP) La dose quotidienne recommandée de Pradaxa est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour.

Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé. La dose quotidienne chez les patients de 80 ans ou plus doit être de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population. L'insuffisance rénale étant fréquente chez les patients âgés (>75 ans), la fonction rénale doit être évaluée en calculant la ClCr avant l'initiation d'un traitement par Pradaxa afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Au cours du traitement, la fonction rénale doit également être évaluée au minimum une fois par an chez les patients traités par Pradaxa et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques pour lesquelles la fonction rénale pourrait être altérée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments par exemple) (voir rubrique « Contre-indications »).

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa® 150mg x 180 caps - 110mg x 180 caps : 240,83€

Pradaxa® 150mg x 60 caps - 110mg x 60 caps : 86,26€

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Protection prouvée¹

NOUVEAU

**POSSIBILITÉ DE PROLONGER LE REMBOURSEMENT
POUR LA TVP ET L'EP AU-DELÀ D'UN AN***

www.pradaxa.be



**PRÉVENTION
TEVp
EN ORTHOPÉDIE**

**PRÉVENTION
DES AVC
EN FA[§]**

**TRAITEMENT
DE LA TVP/EP**

**PRÉVENTION DE
LA RÉCIDIVE
DE LA TVP/EP**



**Boehringer
Ingelheim**

* Chez les patients à haut risque de récurrence
§ FA non-valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque (voir RCP)
1. Connolly et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876

daflon[®] 500 MICRONISÉ

PRIX PUBLIC
(= à charge du patient)

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



120
COMPRIMÉS

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE
DE RÉFÉRENCE¹
POUR UN TRAITEMENT
EFFICACE



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, oedème, troubles trophiques. Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie **Maladie veineuse** : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. **Maladie hémorroïdaire** : crise aiguë : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours **traitement de fond** : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le traitement par phlébotrope ne doit pas être poursuivi pendant plus de trois mois sans ré-évaluation de la symptomatologie. L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant et compte tenu de l'importante expérience acquise sur le produit depuis sa commercialisation, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant le premier trimestre de grossesse. Allaitement : On ne sait pas si la fraction flavonoïque purifiée micronisée / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Daflon 500mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucun effet n'a été rapporté avec Daflon 500 mg. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de vertiges, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). **Tableau des effets indésirables** Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$) fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : rare : vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastrointestinales** : fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent : colite. – Fréquence indéterminée* : douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : rare : prurit, rash, urticaire – fréquence indéterminée* : oedème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement oedème de Quincke. * Expérience rapportée après la commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de

déclaration : **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@faggafmps.be **Luxembourg**: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C05 CA 53 **En pharmacologie** : Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : - au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse, - au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire, - au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **En pharmacologie clinique** : Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. **- Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacitance, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. **- Activité veinotonique** : Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. **- Activité microcirculatoire** : Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique** : Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : - la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, - la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectivé par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou léthal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycérol, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014

LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Ph. Hainaut, MD, Ph.D

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS (DOACs)

Direct oral anticoagulants (DOACs) offer significant benefits for the treatment of nonvalvular atrial fibrillation and venous thromboembolism. These agents are simpler to use than others, as they do not require routine laboratory monitoring and dose adjustment. Moreover, DOACs have been shown to reduce severe bleedings, and especially intracranial bleedings, as compared to vitamin K antagonists. Real-life clinical data confirmed these benefits that had previously been shown in randomized clinical trials.

KEYWORDS

Direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, venous thromboembolism

Les anticoagulants oraux directs (AODs) constituent une avancée significative dans le traitement de la fibrillation auriculaire non valvulaire et de la maladie thromboembolique veineuse. Outre leur gestion simplifiée par l'absence de monitoring biologique et d'adaptation posologique, ils permettent une réduction des hémorragies les plus graves et en particulier des hémorragies intracrâniennes, par rapport aux anti-vitamines K. Les données cliniques extraites de la « vraie vie » confirment ces avantages mis en avant par les études cliniques randomisées.

INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux et parentéraux sont largement utilisés dans différentes situations : fibrillation auriculaire, traitement aigu et prévention secondaire de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, prothèses valvulaires mécaniques, prévention thromboembolique en post-opératoire ou en situation médicale aiguë. Plusieurs de ces indications requièrent une anticoagulation de longue durée, pour lesquelles une alternative aux AVK est souhaitable. En effet, malgré leur efficacité, les AVK sont d'utilisation complexe :

- ▶ multiples interactions alimentaires et médicamenteuses, modifiant leur biodisponibilité et leur métabolisme ;
- ▶ métabolisation influencée par des polymorphismes génétiques ;
- ▶ fenêtre thérapeutique étroite, réduisant leur praticabilité et leur efficacité ;
- ▶ nécessité d'un monitoring régulier et contraignant.

Les anticoagulants oraux directs (AODs), encore appelés DOACs (Direct Oral Anticoagulants) ou NOACs (Non anti-vitamin K Oral Anticoagulants) offrent plusieurs avantages théoriques :

- ▶ dose fixe, grâce à une biodisponibilité stable et une très large fenêtre thérapeutique ;
- ▶ pas de nécessité d'un monitoring régulier ;
- ▶ pas d'interaction alimentaire ;
- ▶ réduction drastique des interactions médicamenteuses ;
- ▶ profil efficacité-sécurité équivalent ou supérieur aux AVK dans les principales indications.

INDICATIONS ET POSOLOGIE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Tableau 1. Indications et posologie des AODs (mai 2016)

	Chirurgie Orthopédique Majeure	Fibrillation Auriculaire non valvulaire	Thrombose Veineuse profonde Embolie pulmonaire
Dabigatran Pradaxa®	220 mg 1x (150 mg 1x) ¹	150 mg 2x (110 mg 2x) ¹	HBPM 5-7 j 150 mg 2x (110 mg 2x) ¹
Rivaroxaban Xarelto®	10 mg 1x	20 mg 1x (15 mg 1x) ²	15 mg 2x 3 sem 20 mg 1x (15 mg 1x) ³
Apixaban Eliquis®	2,5 mg 2x	5 mg 2x (2,5 mg 2x) ⁴	10 mg 2x 1 sem 5 mg 2x
Edoxaban Lixiana® (disponible fin 2016)		60 mg 1x (30 mg 1x) ⁵	HBPM 5-7 j 60 mg 1x (30 mg 1x) ⁵

¹ : > 80 ans, verapamil, clairance créatinine 30-49 ml/min

² : clairance créatinine 30-49 ml/min (15-29 ml/min)

³ : clairance créatinine 30-49 ml/min (15-29 ml/min), risque hémorragique élevé

⁴ : si 2 critères présents : créatininémie > 1,5 mg/dl, > 80 ans, ≤ 60 kg

⁵ : inib. p-gp, clairance créatinine 30-49 ml/min, ≤ 60 kg.

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Les AODs appartiennent à deux classes : les inhibiteurs directs de la thrombine (anti-IIa) et les inhibiteurs directs du facteur Xa (anti-Xa). Le tableau 2 reprend leurs principales caractéristiques pharmacocinétiques (1-3).

Soulignons la part variable de l'élimination rénale selon les agents, l'administration 1 ou 2 fois par jour guidée par les résultats des études de phase II (rapport efficacité/sécurité), l'intervention de la p-gp et du cytochrome 3A4 dans l'élimination du médicament, cibles de quelques interactions médicamenteuses importantes.

Tableau 2. Caractéristiques pharmacocinétiques des AODs

	Dabigatran etexilate Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Cible	IIa	Xa	Xa	Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non	Non
Biodisponibilité	6.5%	80% (avec repas)	66%	60%
Cmax	2-4h	2-4h	3-4h	1-3h
Demi-vie	12-17h	7-11h	8-15h	9-11h
Administration	2x/j	1x/j	2x/j	1x/j
Élimination rénale	80%	33%	25%	50%
Métabolisation Excrétion	p-gp	CYP3A4 + p-gp	CYP3A4 + p-gp	(CYP3A4) + p-gp

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES AODs

Lorsqu'elles sont connues, les variations de concentration des AODs sont indiquées en pourcentage (Tableau 3). Généralement des modifications inférieures à 50% n'ont pas d'implication clinique et ne nécessitent pas de modification posologique de l'AOD. Les contre-indications et les réductions de posologie sont également mentionnées.

PRINCIPALES INDICATIONS DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

Nous détaillons les deux indications majeures des AODs : la prévention des AVC et embolies systémiques en présence d'une fibrillation auriculaire et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire).

1. Fibrillation auriculaire non valvulaire

La FA constitue l'indication majeure des AODs en raison de sa prévalence et parce qu'elle impose une anticoagulation de très longue durée, souvent chez des patients âgés et polymédiqués, pour lesquels l'efficacité des AVK est difficile à maintenir et entachée d'un risque hémorragique élevé. Tout patient porteur d'une FA avec un $CHA_2DS_2-VASC \geq 1$ doit idéalement être anticoagulé. Le risque hémorragique doit être évalué en parallèle (score Hasbled ou Hemorrhages).

Les AODs ne peuvent être administrés que dans la fibrillation auriculaire non valvulaire, ce qui exclut les patients porteurs d'une prothèse valvulaire mécanique ou d'une

Tableau 3. Principales interactions médicamenteuses des AODs (adapté de EhRA guidelines (4)).

	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	EdoxabanLixiana®
Inhibiteurs Protéase (VIH, hépatite C)	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication
Rifampicine Carbamazepine Phénytoïne	- 66% Contre-indication	- 50% Contre-indication	- 54 % Contre-indication	- 35%
Verapamil	+ 12-180% dose réduite	Interaction faible	?	+ 53%
Diltiazem	-	Interaction faible	+ 40%	?
Amiodarone	+ 12-60%	Interaction faible	?	-
Ketocon-, itracon-, voricon-, posaconazole	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	?
Fluconazole	?	+ 42%	?	?
Cyclosporine Tacrolimus	Contre-indication	+ 50%	?	+ 73%
Clarithro- Erythromycine	+ 15-20%	+ 30-54%	?	+ 90% dose réduite

sténose mitrale modérée à serrée. Les patients de ces deux derniers groupes doivent être anticoagulés par AVK.

Le critère d'efficacité de l'anticoagulant est la prévention des AVC et des embolies systémiques. Les données de cette méta-analyse (5) reprenant les quatre RCTs de grande ampleur permettent de comparer l'efficacité et la sécurité des AODs par rapport à la warfarine (AVK).

Analysés de manière globale, les AODs démontrent une efficacité significativement supérieure à la warfarine, en termes de prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques. Les résultats varient selon les études mais le résultat global est nettement en faveur des AODs (Figure 1).

D'autre part, les AODs permettent une réduction significative des accidents hémorragiques les plus graves, par rapport à un traitement classique par AVK (Figure 2).

On peut déterminer que ce gain d'efficacité et de sécurité est principalement lié à la réduction des AVC hémorragiques et des hémorragies intracrâniennes (figure 3). C'est bien là l'avancée majeure des AODs par rapport aux AVK ; cet avantage concerne également les patients avec un traitement par AVK bien équilibré par rapport à l'INR cible.

En revanche, il existe une augmentation des saignements muqueux, en particulier digestifs sous AODs par rapport à la warfarine.

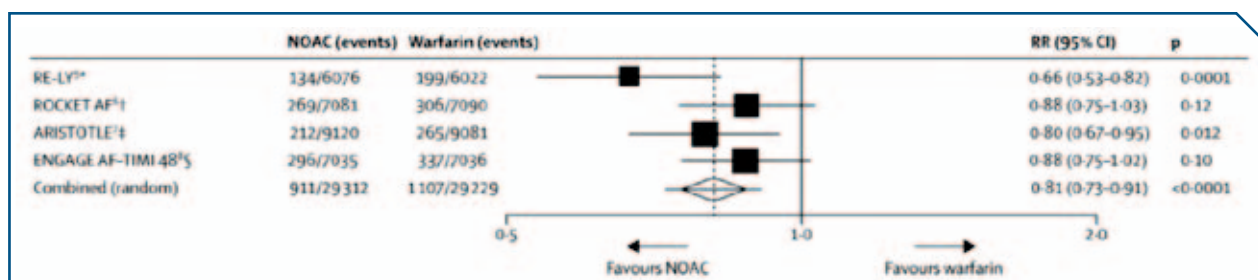


Figure 1. AVC ou embolies systémiques sous AOD (NOAC) ou warfarine, d'après la méta-analyse de Ruff CT et al. (5)
(RE-LY : dabigatran ; ROCKET AF : rivaroxaban ; ARISTOTLE : apixaban ; ENGAGE AF-TIMI : edoxaban)

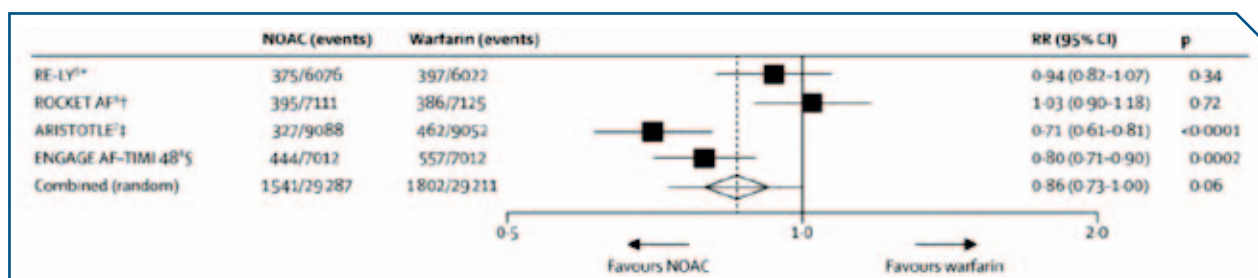


Figure 2. Hémorragies majeures, d'après la méta-analyse de Ruff CT et al. (5)
(RE-LY : dabigatran ; ROCKET AF : rivaroxaban ; ARISTOTLE : apixaban ; ENGAGE AF-TIMI : edoxaban)

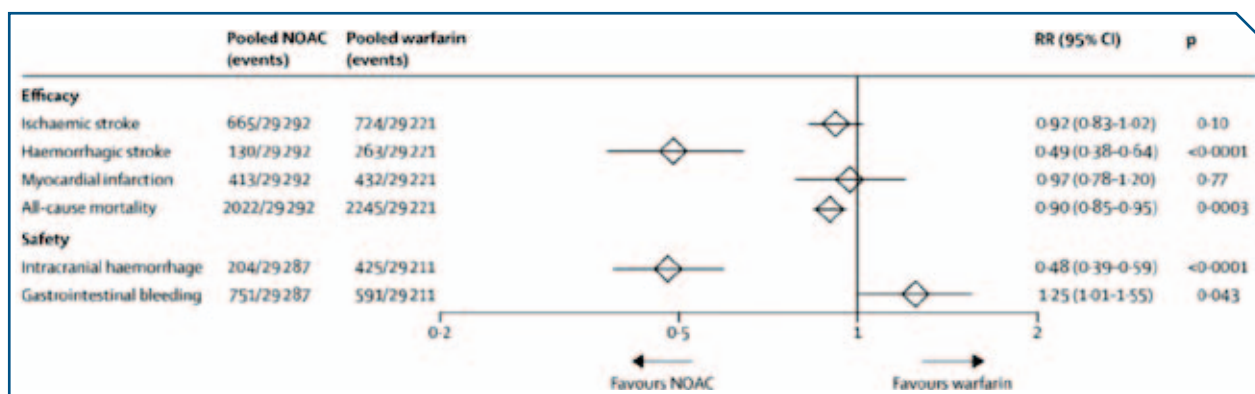


Figure 3. D'après la méta-analyse de Ruff CT *et al.* (5)

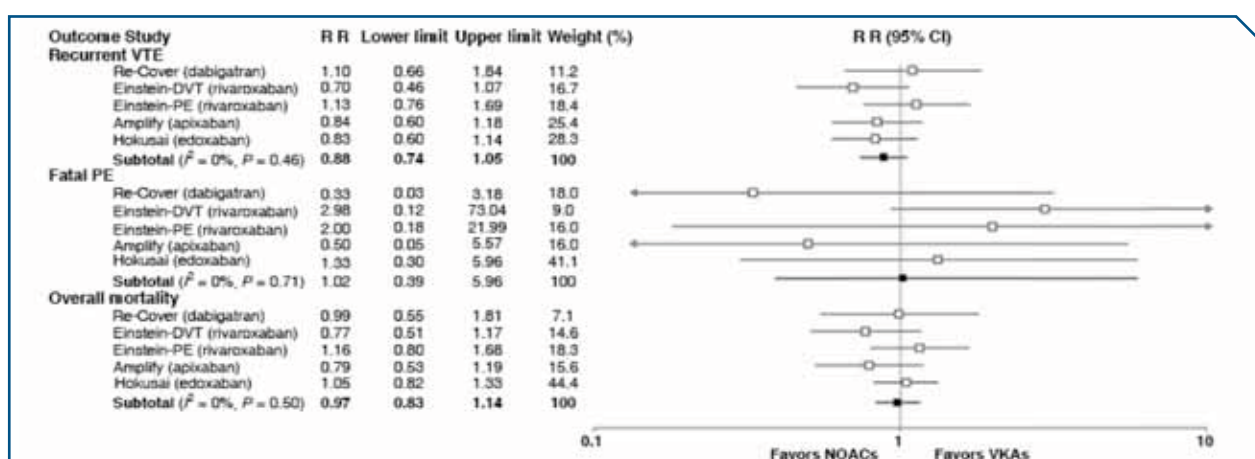


Figure 4. Efficacité des AODs, d'après la méta-analyse de van der Hulle *et al.* (6)

Tableau 4. Modalités d'administration et posologie des AODs dans la TVP et EP. La posologie réduite en fonction des critères rappelés dans le tableau 1 figure entre parenthèses.

	Phase aiguë	Phase intermédiaire 3-6 mois	Phase prolongée (prévention secondaire)
Dabigatran Pradaxa®	HBPM dose curative 5 – 7 jours	150 mg 2x/jour (110 mg 2x/jour)	150 mg 2x/jour (110 mg 2x/jour)
Rivaroxaban Xarelto®	15 mg 2x/jour 3 semaines	20 mg 1x/jour (15 mg 1x/jour)	20 mg 1x/jour (15 mg 1x/jour)
Apixaban Eliquis®	10 mg 2x/jour 1 semaine	5 mg 2x/jour	2,5 mg 2x/jour
Edoxaban Lixiana®	HBPM dose curative 5 – 7 jours	60 mg 1x/jour (30 mg 1x/jour)	60 mg 1x/jour (30 mg 1x/jour)

du même traitement. Là aussi, la comparaison s'est faite par rapport au comparateur historique, soit l'administration initiale d'une héparine relayée par un AVK.

Les modalités du traitement sont différentes selon les AODs : administration d'une HBPM initiale pendant 5-7 jours avant de débiter l'AOD pour le dabigatran et l'edoxaban, ou utilisation d'emblée de l'AOD avec une posologie majorée en début de traitement pour le rivaroxaban et l'apixaban (Tableau 4).

L'efficacité est évaluée par le taux de récurrences d'accidents thromboemboliques veineux sous traitement anticoagulant. Cette méta-analyse (6) confirme une efficacité des AODs comparable à celle du traitement classique.

Par contre, en comparaison du traitement classique par AVK, les AODs démontrent une réduction significative du risque hémorragique, en particulier des saignements majeurs, des saignements sur un site critique, des hémorragies intracrâniennes ou encore des hémorragies mortelles (6).

2. Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

Ces deux facettes de la maladie thromboembolique veineuse souvent associées chez le même malade bénéficient

SWITCH AVK OU HBPM VERS AOD

Si le patient est traité par AVK, les AODs peuvent être débutés d'emblée si INR ≤ 2,5; si l'INR est > 2,5, il est

nécessaire de révérier l'INR dans les jours suivants avant de débuter un AOD.

Si le patient est traité par HBPM, l'AOD est débuté au moment où la dose suivante d'HBPM aurait du être administrée : 12 heures après la dernière administration si le patient est traité par un schéma 2x/j ou 24 heures après la dernière administration si le patient est traité par un schéma 1x/jour.

SWITCH AOD VERS AVK

On commence l'AVK à la dose habituelle et on poursuit l'AOD jusqu'à obtention d'un INR ≥ 2 . Dans le cas du rivaroxaban, l'INR sera prélevé à distance de la prise du rivaroxaban (≥ 12 heures) pour éviter l'influence du rivaroxaban sur l'INR.

ARRÊT AOD AVANT CHIRURGIE OU PROCÉDURE INVASIVE

Tableau 5 : arrêt des AODs avant chirurgie ou procédure invasive.

Pour le dabigatran			
Fonction rénale (Clairance Créatinine ml/min)	Demi-vie (h)	Arrêt dabigatran avant chirurgie	
		Risque hémorragique normal	Chirurgie majeure ou risque hémorragique élevé
≥ 80	~ 13	≥ 24 heures	≥ 48 heures
50 - 79	~ 15	≥ 36 heures	≥ 72 heures
30 - 50	~ 18	≥ 48 heures	4 jours

Pour le rivaroxaban, apixaban et edoxaban		
Fonction rénale (Clairance Créatinine ml/min)	Risque hémorragique normal	Chirurgie majeure ou risque hémorragique élevé
≥ 30 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h
15-30 ml/min (slt rivarox- et apixaban)	≥ 36 h	≥ 48 h

Rappelons que certaines procédures mineures ne réclament pas l'arrêt des anticoagulants ; dans ce cas, on conseillera toutefois de réaliser le soin à distance de la prise du médicament.

Grâce à leur action rapide et limitée (≤ 24 heures), les AODs ne réclament pas de bridging par HBPM. Si l'hémostase post-opératoire le permet, l'AOD peut être repris 24 ou 48 heures après la procédure ; en cas de risque hémorragique persistant ou différé, on peut couvrir la période critique soit par une HBPM à dose prophylactique, soit par un AOD prescrit à dose prophylactique.

AODs ET INSUFFISANCE RÉNALE

Tableau 6 : AODs et insuffisance rénale.

Fonction rénale (Clairance Créatinine ml/min)	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
≤ 15 ml/min	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication	Contre-indication
15 - 29 ml/min	Contre-indication	15 mg 1x	2,5 mg 2x	Contre-indication
30 - 49 ml/min	110 mg 2x	15 mg 1x	5 mg 2x 2,5 mg 2x si ≥ 80 ans ou ≤ 60 kg	30 mg 1x
> 50 ml/min	150 mg 2x	20 mg 1x	5 mg 2x	60 mg 1x

MONITORING

Un des principaux avantages des AODs est de ne pas requérir de monitoring biologique. Toutefois, dans certaines situations particulières (hémorragie, échec du traitement, doute sur la compliance, poids extrêmes), il peut s'avérer utile de mesurer l'effet anticoagulant obtenu. Dans ce cas, il importe de connaître la posologie utilisée et le délai écoulé entre la dernière prise et le prélèvement. Le test de coagulation sera spécifique à l'agent utilisé : Hemoclot (temps de thrombine dilué) pour le dabigatran, activité anti-Xa par test chromogénique pour les inhibiteurs directs du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban).

HÉMORRAGIES – NEUTRALISATION DES AODS

L'attitude face à une hémorragie ne diffère pas de celle appliquée lors d'une anticoagulation par AVK ou HBPM :

- ▶ en fonction de la sévérité, omission d'une ou plusieurs doses de l'AOD. Rappelons qu'en fonction de leur cinétique, le retour à une hémostase suffisante se produit dans les 24 heures dans la majorité des situations ;
- ▶ mesures habituelles de support volémique, de transfusion et d'hémostase locale (y compris endoscopique) si possible ;
- ▶ les situations nécessitant une neutralisation de l'AOD ne sont rencontrées que dans 1 à 2% de l'ensemble des hémorragies ;
- ▶ dans cette dernière situation, on peut neutraliser l'action des AODs par :
 - Moyens non spécifiques : concentrés facteurs de coagulation (PPSB,...)
 - Moyens spécifiques (antidotes).

Tableau 7. AODs et agents neutralisants.

Agent	Structure	Mécanismes	Neutralisation	Disponibilité
Idarucizumab Prax-bind®	Fab humanisé	Liaison haute affinité dabigatran	5000 mg IV neutralisation complète	2016
PRT064445 Andexanet®	F. Xa recombinant humain sans activité procoagulante	Liaison haute affinité Anti-Xa Heparine-AT	Bolus + perfusion Neutralisation > 90%	2017-2018
PER977 Arixaparine®	Molécule synthétique	Liaison covalente Anti-IIa Anti-Xa HBPM, HNF Fondaparinux	Bolus Neutralisation	?

LES AODs DANS LA VRAIE VIE

Plusieurs registres ont publié des données sur l'efficacité et la sécurité des AODs utilisés dans la pratique clinique en dehors des grands essais randomisés. À la différence des RCTs, il n'y a pas de critère strict d'inclusion ou d'exclusion et la prescription d'un AOD ou d'un AVK est évidemment laissée à l'arbitrage du prescripteur. Beaucoup de ces études n'incluent pas de comparateur. On peut néanmoins en tirer certaines conclusions:

- ▶ lorsqu'il y a comparaison entre AOD et AVK, l'efficacité et la sécurité comparées sont très voisines des RCTs même si les chiffres absolus sont différents parce que les populations étudiées sont différentes, p.ex. plus âgées ou plus fragiles ;
- ▶ lorsqu'il n'y a pas de comparateur, la fréquence des événements thrombotiques ou hémorragiques sont proches des valeurs attendues en fonction des RCTs et de la population étudiée.

CONCLUSION

Les AODs offrent de nombreux avantages en terme de facilité d'utilisation tout en offrant un profil efficacité-sécurité équivalent ou supérieur aux AVK selon les indications et les agents. Cette facilité d'utilisation devrait permettre de mieux rencontrer les besoins en termes d'anticoagulation notamment chez les nombreux patients en FA qui ne sont pas anticoagulés malgré leur profil de risque. Une connaissance de la pharmacocinétique et des quelques interactions médicamenteuses de ces nouveaux agents est nécessaire à leur manipulation adéquate. Les résultats des registres de données obtenues en pratique clinique confirment pleinement leur intérêt dans une prise en charge optimale de l'anticoagulation de nos patients.

RÉFÉRENCES

1. P. Hainaut. Les nouveaux anticoagulants oraux. In: *Athérosclérose-Athérombose*, 205-238, TransMed Medical Communications, 2013.
2. Boehringer Ingelheim. Summary of Products Characteristics: Pradaxa (Dabigatran Etexilate). *Eur Med Agency* 2008; 1-10.
3. Bayer. Rivaroxaban. A practical guide. Available at : http://www.thrombosisguidelinesgroup.be/sites/default/files/Rivaroxaban%20Practical%20Guide%20V1%200_06-07-2012.pdf
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M *et al.* Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015 Oct;17(10):1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31
5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014 ; 383 : 955-62.
6. van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL *et al.* Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 320-8.

Correspondance

Pr. PHILIPPE HAINAUT, MD, PH.D
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Médecine interne
 Maladie thromboembolique veineuse
 Université Catholique de Louvain
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles

NOUVEAUTÉS 2016 EN DYSLIPIDÉMIE

O.S. Descamps

Dyslipidemia: What's new in 2016?

This article describes several advances made in the dyslipidemia and cardiovascular prevention fields. These novelties pertain to the three steps of prevention: **prediction** including screening for two common, but often ignored, genetic abnormalities, namely familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a) levels, **planning** with the emergence in recommendations of a new target called "non-HDL cholesterol or non-HDL-C" in addition to the conventional "LDL-cholesterol or LDL-C" target, and **prescription** with the possible option of combining statins with other therapeutic classes.

KEYWORDS

Cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL-cholesterol, lipoprotein(a), familial hypercholesterolemia, genetics, atherosclerosis

Cet article présente quelques avancées dans le domaine des dyslipidémies et en matière de prévention cardiovasculaire. Ces nouveautés intéressent les trois temps de la prévention, à savoir celui de la **prédiction** avec les dépistages de deux anomalies génétiques fréquentes mais souvent ignorées, (l'hypercholestérolémie familiale et la lipoprotéine(a)), celui de la **planification** avec l'émergence dans les recommandations d'une nouvelle cible appelée « cholestérol non HDL ou non HDL-C » à côté de la cible classique du « cholestérol LDL ou LDL-C », et celui de la **prescription**, avec la possibilité de combiner aux statines d'autres classes thérapeutiques.

INTRODUCTION

La prise en charge de la prévention des maladies cardiovasculaires (Figure 1) s'effectue en trois temps (1, 2, 3). Le premier temps est celui de **prédiction** du risque, l'objectif ici étant d'identifier, parmi tous les patients, ceux qui ont les plus hauts risques de développer dans les dix prochaines années un incident cardiovasculaire. C'est sur ces patients en particulier que porteront nos efforts en priorité. Le second temps est celui de **la planification**, chez ces patients, d'objectifs (ou cibles) thérapeutiques raisonnables et utiles (souvent orientés selon les recommandations publiées les plus récentes). Le troisième temps est celui de la **prescription** des traitements médicamenteux nécessaires pour réaliser ces objectifs, le choix dépendra de leur puissance, disponibilité, coût et possibilité de remboursement. Outre ces patients prioritaires, il est important de rappeler que la **promotion** de la santé cardiovasculaire s'adresse à tous et consiste à délivrer les conseils nécessaires pour améliorer le style de vie et l'alimentation.

Nous nous intéresserons ici à quelques aspects de ces trois temps qui ont connus quelques développements ces derniers mois. Nous évoquerons ainsi, l'optimisation de la **prédiction** en présence d'antécédents familiaux avec les dépistages de deux anomalies génétiques fréquentes mais souvent ignorées, l'émergence dans notre **planification** d'une nouvelle cible appelée « cholestérol non HDL » (« Non HDL-C ») à côté de la cible classique du cholestérol LDL (« LDL-C »), et enfin en matière de **prescription**, nous présenterons les nouvelles avancées thérapeutiques à combiner au traitement classique par les statines.

PRÉDICTION : MIEUX PRÉDIRE AVEC LA GÉNÉTIQUE

Il ne s'agit pas ici de faire la promotion de tests génétiques mais plutôt d'évoquer deux entités génétiques souvent ignorées mais pourtant, fréquentes, faciles à dépister. Elles sont aussi très importantes à identifier car elles s'accompagnent d'une prise en charge particulière, à savoir plus précoce et plus intensive que ne le laisserait supposer le profil apparent de risque et débordant le cadre de la simple prévention individuelle en sollicitant un dépistage étendu à la famille.

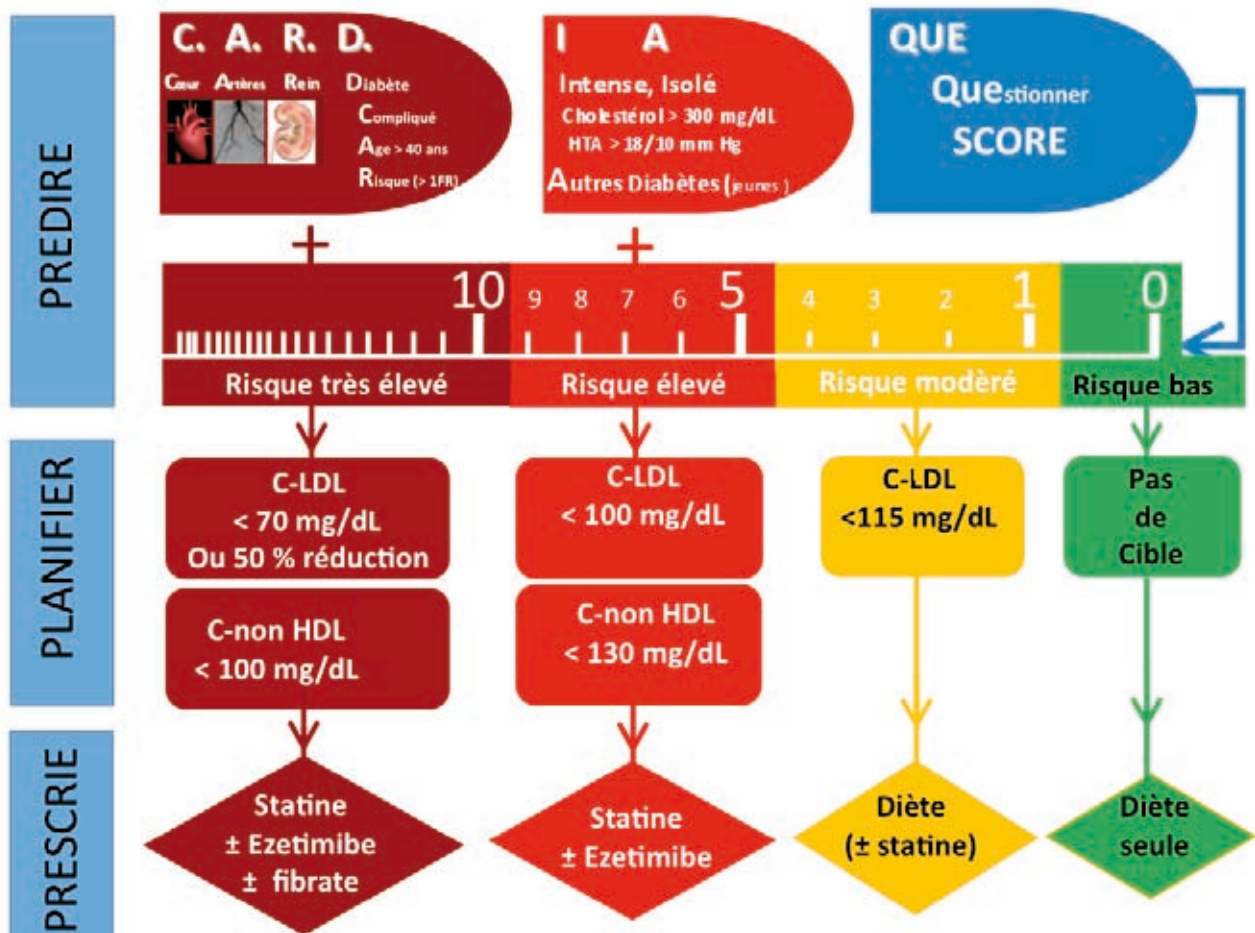


Figure 1. Algorithme de la prise en charge en prévention cardiovasculaire

2.1. La lipoprotéine (a)

2.1.1. Qu'est-ce que c'est ?

La lipoprotéine (a) (prononcer « lipoprotéine petit a », abrégée « Lp(a) ») est une particule LDL sur laquelle est greffée une protéine sécrétée par le foie appelée « apolipoprotéine(a) » [apo(a)] (4). Le nombre de particules LDL associées avec cette apo(a) va dépendre de la production de cette protéine qui dépend elle-même de sa taille (qui varie entre 300 et 800 kDa) selon la raison suivante : plus la taille de l'apo(a) est petite, plus le foie est capable d'en synthétiser en un temps donné et donc grand sera le nombre de particules LDL converties en Lp(a) et donc plus élevé sera le taux de Lp(a) (5,6) (Figure 2). Ainsi, les taux plasmatiques de Lp(a) varient de manière extrême dans la population (entre 0, et plus de 200 mg/dL, soit un rapport de plus de 1000 fois) avec une distribution très asymétrique puisque la majorité ont des taux bas. La taille de l'apo(a) est essentiellement déterminée génétiquement à partir du nombre de répétitions (entre 2 et 40) d'une certaine partie de la séquence de la protéine (le sous-type 2 du kringle IV). Ainsi chez un individu, le taux de Lp(a) est stable au cours de la vie à l'exception de la survenue d'insuffisance hépatique (où la Lp(a) diminue car produite dans le foie), d'une insuffisance rénale (où la Lp(a) s'élève car éliminée par filtration glomérulaire) ou d'un syndrome néphrotique (où la Lp(a) augmente par hypersynthèse hépatique protéique)

2.1.2. Conséquences cliniques d'un taux élevé de Lp(a)

Contrairement aux particules nues de LDL, la Lp(a) est moins bien éliminée par le récepteur aux LDL, entraînant leur séjour plus long dans la circulation, et donc un risque plus grand d'oxydation et de dépôt dans les parois artérielles. Il s'ensuit un risque cardiovasculaire plus élevé.

Les études épidémiologiques montrent que chaque incrément de 3,5 fois en taux de Lp(a) augmente les risques de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral ischémique respectivement de 13% et de 10% (7). Un lien de cause à effet a aussi été bien établie avec la sténose valvulaire aortique chez la personne âgée (8), mais aussi avec la maladie thromboembolique, les accidents ischémiques cérébraux et les thromboses du sinus caverneux chez l'enfant (9). Un taux de Lp(a) > 90 mg/dL est associé à un risque trois fois plus élevé de sténose valvulaire aortique.

Un taux très élevé de Lp(a) peut expliquer parfois pourquoi un traitement par une statine ne donne pas la réponse attendue. Il ne s'agit en réalité que d'une pseudo-résistance. En effet, la Lp(a) contribue pour une partie du taux de cholestérol-LDL (taux de cholestérol porté par la Lp(a) = 30% du taux de Lp(a) exprimé en masse (mg/dL)). Comme la Lp(a) n'est pas éliminée par la voie du LDL récepteur qui est celle amplifiée par les statines, celles-ci ne réduiront que la fraction « non Lp(a) » du taux de LDL-C. D'où l'impression d'une plus faible réponse qu'espérée (10).

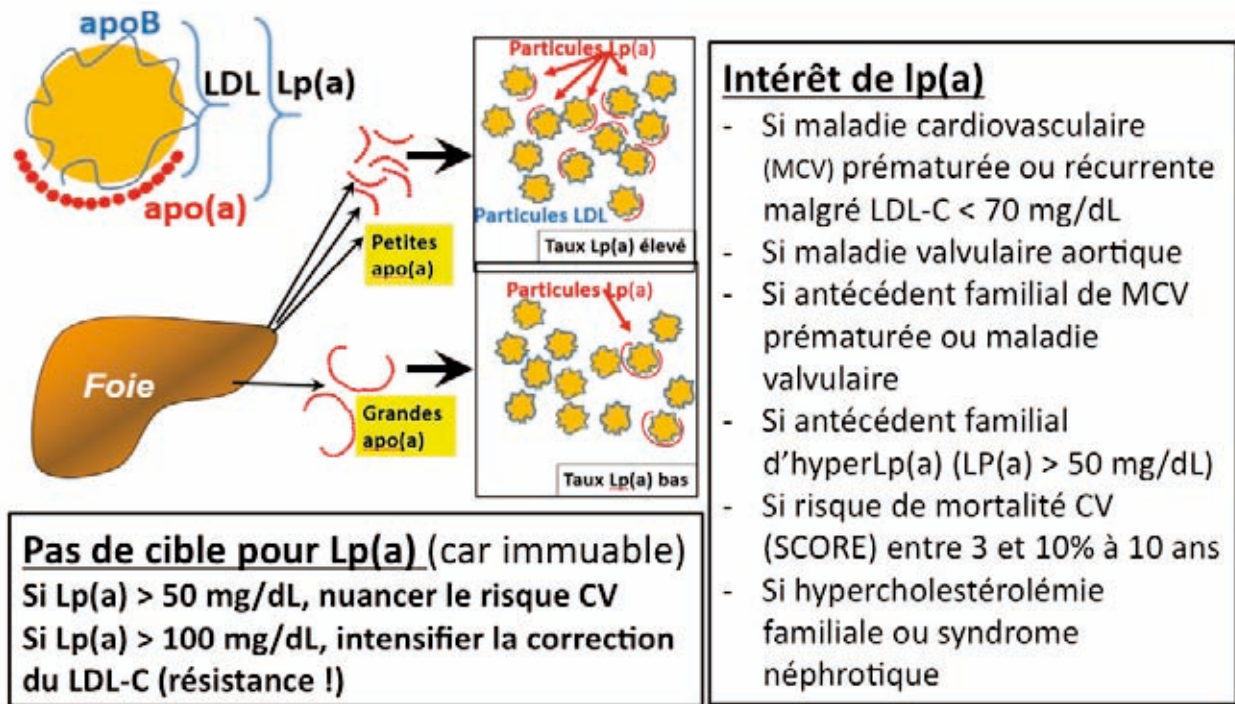


Figure 2. Lipoprotéine(a) et son intérêt en pratique

2.1.3. Problèmes dans notre pratique

Dans la population, 20% des individus présentent un taux de Lp(a) supérieur à 50 mg/dL, considéré comme s'associant à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires (11). Or doser la lipoprotéine(a) n'est pas une habitude dans notre pays. L'analyse est pourtant disponible dans la plupart des laboratoires belges, et bien que non remboursée, elle ne coûte pas cher et ne doit se réaliser qu'une seule fois dans la vie (vu le taux très stable). Si toutes les techniques ne sont pas équivalentes (l'idéal étant un dosage de Lp(a) insensible à la grande variabilité de sa composition), ces variations inter-laboratoires sont peu importantes en pratique.

2.1.4. Comment améliorer notre pratique ?

Un dosage de Lp(a), à ne réaliser qu'une seule fois au cours de la vie, doit être envisagé chez des patients atteints de maladie cardiovasculaire ou de sténose valvulaire aortique et chez les membres de leurs familles mais aussi en cas d'hypercholestérolémie familiale ou de suspicion de résistance aux statines (Figure 2).

Une fois un taux élevé de Lp(a) découvert chez un individu, vu le déterminisme génétique, il est conseillé de réaliser un dépistage familial.

2.1.5. Quelles conséquences sur la prédiction, la planification et la prescription en prévention cardiovasculaire

Les traitements actuels tels que statines, ézétimibe ou fibrates ne diminuent pas significativement les concentrations de Lp(a). Ainsi donc, en présence d'un taux élevé de Lp(a), notre seul recours est d'abaisser plus

encore le taux de LDL-C et de corriger plus intensivement les autres facteurs de risque. Un taux élevé de Lp(a) contribue en effet à faire passer le risque cardiovasculaire estimé d'un patient de « modéré » à « élevé » ou d'« élevé » à « très élevé » (Figure 2). Il s'ensuit que la cible de LDL-C en est affectée.

Selon leur disponibilité future, des traitements tels que la LDL aphasèse (technique semblable à la plasmaphérese mais qui filtre les particules LDL et Lp(a)) (12, 13) ou les anticorps monoclonaux humains contre la protéine PCSK9 (anti-PCSK9) (14) permettront d'agir plus directement sur la Lp(a). D'autres thérapeutiques sont en cours de développement telles que l'inhibition de la synthèse de l'apoB ou de l'apo(a) par des oligonucléotides anti-sens, les analogues des hormones thyroïdiennes, les inhibiteurs de la MTP ou de la CETP (4).

2.2. Hypercholestérolémie familiale

2.2.1. Qu'est-ce que c'est ?

L'hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote (Figure 3) est caractérisée par un taux très élevé de cholestérol LDL (taux de C-LDL deux fois supérieur aux taux habituels) depuis la naissance produisant une athéromatose prématurée et même le dépôt de cholestérol dans divers tissus produisant l'apparition des xanthômes tendineux et des arcs cornéens prématurés (15). Cette élévation du taux de LDL-C est la conséquence d'un défaut d'épuration des LDL, elle-même causée par la présence d'une mutation sur un des allèles des gènes codant soit pour le récepteur aux LDL, soit pour l'apolipoprotéine B ou soit encore la protéine PCSK9 (12).



Y penser devant

- Si taux très élevé de LDL-C chez adulte (>190 mg/dl) ou enfant (> 130 mg/dL)
- Si maladie cardiovasculaire (MCV) prématurée (avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes).
- Si antécédents familiaux d'hypercholestérolémie chez un adulte ou un enfant
- Si antécédents familiaux de MCV précoce
- Si présence d'arc cornéen avant 45 ans, de xanthélasmas ou de xanthômes tendineux

Cible de LDL-C

- Chez l'enfant (dès 8-10 ans): < 130 mg/dL.
 Chez l'adulte : (cible de population générale)
- < 100mg/dl en prévention primaire
 - < 70mg/dl en prévention secondaire

Figure 3. Hypercholestérolémie familiale. Quand la rechercher ?

2.2.2. Conséquences cliniques

En l'absence de traitement avant 50 ans, 50% des hommes et 30% des femmes développent un problème cardiaque (contre 5% chez les personnes sans HF).

2.2.3. Quel est le problème dans notre pratique ?

L'HF est fréquente (1/400), touchant 25.000 Belges mais tout porte à croire qu'on ignore le diagnostic dans bon nombre de cas et que le traitement est commencé trop tardivement et/ou insuffisamment puissant (13).

2.2.4. Comment le solutionner ?

Ce déficit de diagnostic pourrait être évité par une **meilleure prise de conscience** de cette éventualité (Figure 3) devant des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce ou devant un taux de cholestérol très élevé (LDL > 190mg/dl chez l'adulte ou > 130mg/dl chez l'enfant ; pour rappel : les taux moyens « normaux » dans la population belge sont 130 mg/dl chez l'adulte et 90 mg/dL chez l'enfant < 13 ans).

Une **bonne connaissance des critères diagnostiques cliniques** de la maladie (Tableau 1) facilitera son identification. La démonstration d'une mutation fonctionnelle sur le gène du LDLR, APOB ou PCSK9 prouvera de manière univoque l'existence d'une HF (attention ! Un test génétique négatif n'exclut pas une HF, car sa sensibilité est d'environ 80 %).

Enfin c'est une maladie autosomale dominante (transmission de parents à enfants est de 50%) dont

les complications cardiovasculaires surviennent précocement, ce qui rend indispensable **un dépistage familial plus systématique** incluant les enfants.

2.2.5. Quelles conséquences sur la prédiction, la planification et la prescription en prévention cardiovasculaire

Le développement de complications cardiovasculaires dès la trentaine rend indispensable un traitement précoce (16,17). D'où la nécessité de commencer une bonne prise en charge dès le plus jeune âge. Ainsi, il est idéal de commencer un régime hypocholestérolémiant dès l'âge de 2 - 4 ans (13), et puis de prescrire une statine dès l'âge de 8-10 ans. À partir de cet âge, l'objectif est d'obtenir une réduction du **LDL-C en dessous de 130 mg/dL** avec un traitement léger que l'enfant apprendra à s'approprier avec l'aide des parents. Puis une fois **l'adulte**, les cibles de LDL-C deviennent semblables à celles de tout patient dont le risque cardiovasculaire est considéré comme « élevé », soit **LDL-C en dessous de 100mg/dl**. Le pronostic cardiovasculaire d'une personne avec une HF peut être amélioré et pourrait atteindre celui de toute autre personne si le taux de LDL-C est ramené au niveau des valeurs plus raisonnables dès le plus jeune âge. En cas de problème cardiaque ou de diabète, la cible sera un **LDL-C en dessous de 70mg/dl**. Chez l'adulte, il faudra avoir recours à des statines puissantes généralement à doses élevées (rosuvastatine 20-40 mg et atorvastatine 20 - 80 mg) et souvent en association avec l'ézétimibe (Ezetrol®), et dans les combinaisons fixes avec la simvastatine [Inegy®] ou avec l'atorvastatine [Atozet®]). Malgré cela, arriver à

Tableau 1. Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale chez l'adulte selon le 'Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH' (DLCN).

Le diagnostic est basé sur le nombre total de points obtenus: "certain" si > 8 points; "probable" si 6-8 points; "possible" si 3-5 points. Un **test génétique** est préconisé dès lors que le score > 5.

CRITÈRES	POINTS
ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	
Un membre du premier degré avec maladie cardiovasculaire précoce (H < 55 ans; F < 60 ans) ou un membre du premier degré avec LDL-C > 190mg/dl	1
Un membre du premier degré avec des xanthomes tendineux ou des arcs cornéens ou un enfant de moins de 18 ans avec LDL-C > 135mg/dl	2
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS	
Patient avec maladie coronarienne précoce (H < 55 ans; F < 60 ans)	2
Patient avec maladie vasculaire cérébrale ou périphérique précoce	1
EXAMEN CLINIQUE	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
TAUX DE LDL-C (AVANT TOUT TRAITEMENT)	
LDL-C ≥ 330mg/dl	8
LDL-C entre 250 et 329mg/dl	5
LDL-C entre 190 et 249mg/dl	3
LDL-C entre 150 et 189mg/dl	1
TEST GÉNÉTIQUE	
Mutation sur le gène codant pour le LDL-R, l'ApoB ou la PCSK-9	8

H: homme ; F: femme.

de tels taux cibles de LDL-C, en partant de taux de base aussi élevés que ceux rencontrés dans l'HF, reste difficile actuellement. L'arrivée des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 est très prometteuse pour ces patients.

CIBLES THÉRAPEUTIQUES

3.1. Le HDL : un marqueur de risque mais pas un acteur de risque et donc pas une cible !

Le HDL-C est élément qui nuance significativement le risque cardiovasculaire. En Belgique, sa valeur permet de nuancer à partir d'un multiplicateur le risque cardiovasculaire calculé à partir des 5 facteurs de risque classiques (âge, sexe, tabagisme, cholestérol total, tension artérielle systolique (18) (Figure 4).

Toutefois, être un « marqueur » de risque n'implique pas nécessairement d'être un « acteur » causal. Cette différence entre « acteur » et marqueur » se retrouve avec d'autres paramètres tels que la CRP (ou même l'infarctus lui-même qui est en soi un marqueur du risque). Un marqueur indique simplement la présence d'un processus d'athérosclérose (c'est un effet non une cause de ce processus) ou d'un autre acteur qui n'est peut-être pas mesurable (c'est alors la conséquence du facteur causal). Agir sur ce marqueur, n'aura aucun effet sur le processus (Figure 5).

De multiples preuves s'accumulent depuis quelques années pour renvoyer le HDL-C au simple rôle de marqueur plutôt que de celui d'acteur des maladies cardio-vasculaires. D'une part, les études génétiques ont démontré que la présence de variants génétiques susceptibles d'augmenter le taux de HDL-C depuis la naissance ne sont pas associés à une réduction des maladies cardiovasculaires. D'autre part,

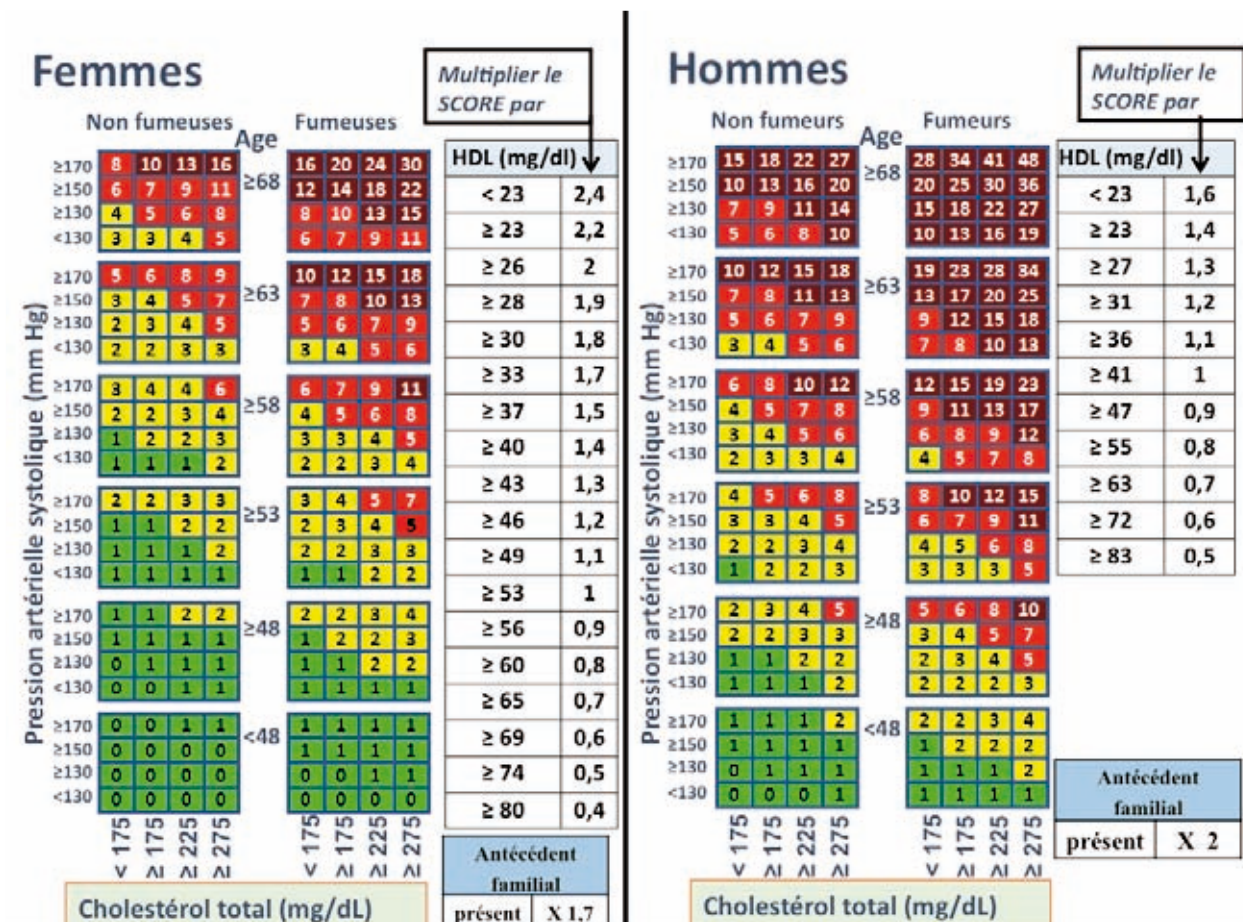


Figure 4. Nuancer le risque cardiovasculaire du SCORE BELGE avec le taux de cholestérol HDL (HDL-C) (adapté de Descamps OS. Louv Med 2013 ;132 (7) :1-4).

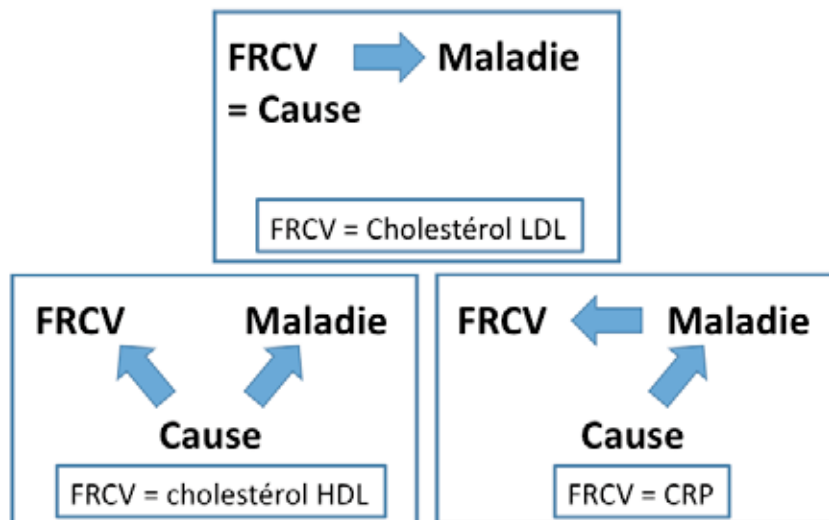


Figure 5. Facteur, marqueur et acteur de risque cardiovasculaire

Un facteur associé (statistiquement) au risque cardiovasculaire (FRCV) peut-être une cause (acteur) de l'athérosclérose (exemple : le cholestérol LDL) ou bien une conséquence (marqueur) de l'athérosclérose (CRP qui signe la présence de l'inflammation dans l'athérosclérose) ou d'un autre facteur causal (le HDL-C qui signe la présence d'autres facteurs métaboliques tels que l'insulino-résistance, l'hypertriglycéridémie, la surcharge pondérale ou l'inactivité physique qui sont causaux). Seule une amélioration d'un facteur causal apportera un bénéfice cardiovasculaire.

de multiples médicaments associés à une augmentation du HDL-C n'ont pas montré de bénéfice cardiovasculaire : la niacine (ou acide nicotinique) qui augmentait de 20% dans l'étude HPS2-THRIVE (19), les médicaments de la classe de « trapib », dont le dernier en date, l'évacetrapib qui augmentait pourtant le HDL-C de 130% dans l'étude ACCELERATE (20).

3.2. Le cholestérol LDL plus que jamais !

En terme de traitement, on a vu se clarifier la « théorie du cholestérol LDL », selon laquelle l'excès de particules LDL est la cause de l'athérosclérose et que l'athérosclérose peut être prévenue en réduisant son facteur étiologique principal, le LDL. Cette théorie (non plus une hypothèse) est confortée par de multiples observations épidémiologiques et génétiques ainsi que les études interventionnelles avec les statines (21) et plus récemment avec l'ézétimibe (22, 23). Les premières montrent qu'un taux élevé de cholestérol LDL [LDL-C] ou le portage de variants génétiques susceptibles de causer une élévation (même minime) du taux de LDL-C sont associés à un risque plus grand de maladies cardiovasculaires au cours de la vie. Les dernières montrent que la réduction du taux de LDL-C associée à des traitements médicamenteux résulte en une réduction proportionnelle des événements cardiovasculaires.

En matière d'intervention pour réduire le risque CV **chez les patients à risque élevé, la première étape est donc de réduire le taux de LDL-C en dessous de 100 mg/dl (24). Chez les patients à risque dit très élevé (diabétiques, coronariens, insuffisants rénaux ou SCORE > 10%), il faudra descendre plus bas en dessous de 70 mg/dl ou au moins réduire le taux de LDL-C de 50%.**

Dans le futur, il est possible que les prochaines recommandations nous annoncent l'intérêt de réduire le taux de LDL-C à moins de 50 (voire 25) mg/dl chez des patients à très haut risque (par exemple des patients cumulant une hypercholestérolémie familiale, un diabète ou une insuffisance rénale avec une histoire personnelle de maladie cardiovasculaire). Ceci est déjà suggéré dans l'étude IMPROVE-IT (voir plus bas), mais il faudra toutefois attendre la confirmation de ce bénéfice par d'autres études pour en faire une règle.

3.3. Le Non HDL Cholestérol devient important !

Même lorsque le LDL-C est corrigé, il persiste parfois sur le profil lipidique un taux élevé de triglycérides (TG) et/ou un taux bas de cholestérol HDL (HDL-C), pour lesquels la question se pose de l'utilité de les corriger. On a vu le peu de preuve qu'augmenter le HDL-C apporte un bénéfice. De plus, il faut admettre que, sans l'appui de médicaments plus puissants, le taux de HDL-C est à peine modifiable par les traitements actuels (les fibrates l'augmentent de 15-20% soit 4 à 6 mg/dl pour un HDL-C de 30 mg/dl). Les taux de triglycérides (TG) restent actuellement un bon candidat thérapeutique, principalement parce qu'ils sont présents dans le VLDL qui sont eux aussi athérogènes. Toutefois,

les taux de TG sont très variables et résultent souvent en frustration dans l'appréciation de la réponse thérapeutique. Ainsi les dernières recommandations ont-elles suggéré une nouvelle cible utile appelée « cholestérol non HDL [Non HDL-C] » (21) et qui est le résultat d'un simple calcul : Cholestérol non HDL-C = cholestérol total – HDL-C (Figure 6). Ce paramètre résume (selon la formule de Friedewald) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL ; ce dernier (VLDL-C) étant particulièrement élevé en présence d'un HDL-C bas et de TG élevés notamment dans le diabète.

3.4. Comment l'utiliser dans notre pratique ?

Dans tous les cas où les taux de triglycérides (TG) restent élevés et/ou les taux de cholestérol HDL (HDL-C) restent bas malgré la correction du LDL-C selon la cible recommandée, plutôt que de viser des taux « idéaux de TG et de HDL-C avec toutes les frustrations que cela implique, l'attitude recommandée est de calculer le cholestérol non HDL (Non HDL-C) et de prescrire les traitements utiles à lui faire atteindre ses cibles (Figure 6).

Chez les patients considérés à « risque cardiovasculaire élevé », même si le taux de LDL-C a pu être corrigé en dessous de 100 mg/dl, on recommande de tenter de **réduire aussi le taux de cholestérol non HDL en dessous à 130 mg/dL.** Chez **les patients considérés à risque cardiovasculaire « très élevé »,** même si le taux de LDL-C a pu être abaissé en dessous de 70 mg/dl, on recommande de tenter de **réduire le taux de cholestérol non HDL en dessous de 100 mg/dl.** L'abaissement du cholestérol non HDL nécessitera l'association à la statine déjà prescrite de l'ézétimibe (pour réduire plus encore la fraction LDL-C du non HDL-C) ou un fibrate (qui baisse le TG et donc la fraction VLDL-C du non HDL-C). Les fibrates ont bien démontré leur efficacité sur le bénéfice cardiovasculaire chez les patients diabétiques (25).

Le calcul du non HDL-C prend également tout son intérêt chez les patients dont le taux de LDL-C n'est pas mesurable (lorsque le taux de TG est supérieur à 400 mg/dl). Dans l'impossibilité d'évaluer notre efficacité sur base du taux de LDL-C, on peut le faire à partir du taux de non HDL-C.

PRESCRIPTION

Selon la théorie du LDL cholestérol, toute réduction du cholestérol LDL s'accompagne d'une réduction du risque cardiovasculaire, proportionnellement à l'importance de la réduction du LDL-C.

4.1. Les statines toujours en première ligne

La méta-analyse des études d'intervention avec les statines (« Cholesterol Treatment Trialists ou CTT méta-analyse », 170.000 participants de 26 études d'intervention) démontre que **chaque abaissement de 40 mg/dl résulte en une réduction d'environ 20% de l'incidence des événements cardiovasculaires à 4-5 ans** (Infarctus du myocarde, mortalité cardiaque, AVC).

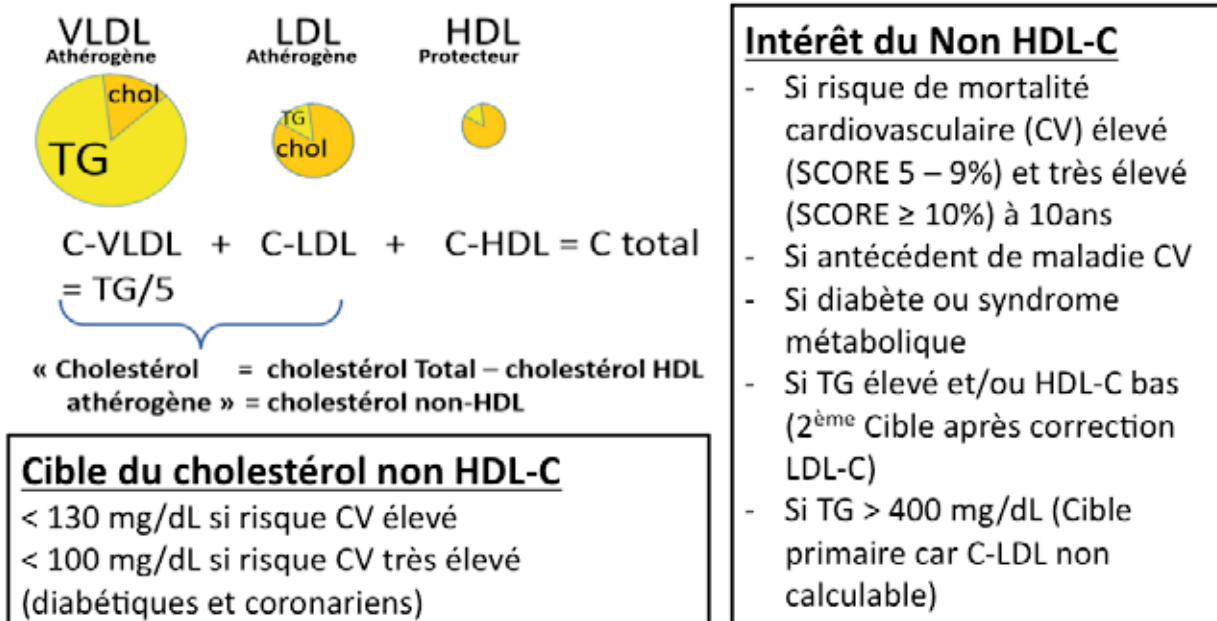


Figure 6. Cholestérol non HDL (Non HDL-C) et son intérêt en pratique

Le « non HDL cholestérol » est le résultat d'un simple calcul : cholestérol non HDL = cholestérol total – HDL-C. C'est aussi selon la formule de Friedewald (formule communément utilisée en laboratoire pour calculer le cholestérol LDL : cholestérol LDL = cholestérol total – cholestérol HDL – cholestérol VLDL (=TG/5)) la somme des deux fractions potentiellement athérogènes du cholestérol : cholestérol-LDL + cholestérol VLDL.

4.2. L'ézétimibe à combiner pour atteindre les cibles

L'addition d'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol, à une statine permet d'obtenir une réduction additionnelle du LDL cholestérol de 20 à 25%. Ensembles ils permettent d'obtenir les réductions de plus de 50% du taux de LDL-C comme cela est nécessaire en prévention chez les patients à risque très élevé (Figure 7).

Dans l'étude IMPROVE-IT (18144 patients à très haut risque CV), l'addition d'ézétimibe chez des patients dont le taux de LDL-C était déjà considérablement abaissé (70 mg/dL) par la statine a permis une baisse supplémentaire de 16 mg (soit les 20% d'effet hypocholestérolémiant de l'ézétimibe) et une réduction observée des événements CV de 6,4% en analyse « intention-to-treat » (tous patients même ayant abandonné le traitement) et de 7,8% en analyse « on-treatment » (seulement ceux ayant suivi le traitement) : pourcentages cohérents avec la courbe CTT, où une baisse de 16 mg/dl prédit un bénéfice de 8% sur le risque cardiovasculaire (26, 27, 28).

Récemment, une nouvelle combinaison fixe a été commercialisée, l'Atozet® (atorvastatine plus ézétimibe) permettant à la fois une synergie d'activité sur la réduction du LDL cholestérol et des maladies cardiovasculaires en même temps qu'une amélioration de l'adhérence au traitement (réduit le nombre de prises médicamenteuses) (29).

4.3. Les autres ?

Tout médicament qui diminue le LDL-C s'accompagne-t-il toujours d'un bénéfice cardiovasculaire. C'est la question que l'on peut se poser après les résultats décevants des médicaments, « inducteurs d'élévation de HDL-C » tels que la niacine et les « Trapib » qui réduisaient aussi de manière très significative (20% et plus) le taux de LDL-C. L'effet neutre observé peut signifier une toxicité compensant l'effet bénéfique de la chute du LDL-C ou alors il se peut que le mécanisme causant la baisse du LDL-C ait son importance. En effet, contrairement aux statines et à l'ézétimibe, leur mécanisme d'élévation du LDL-C est indépendant du récepteur aux LDL. Ainsi peut-on se demander si l'augmentation de l'expression des récepteurs aux LDL n'est pas essentielle aux bénéfices en terme de prévention ?

4.4. Un nouveau candidat : les anticorps monoclonaux anti-PCSK9

Une nouvelle classe thérapeutique ciblant le PCSK9 est à la veille d'être mise sur la marché pour la prise en charge des hypercholestérolémies (12, 30). Le principe est né des résultats des études génétiques: à côté des mutations du PCSK-9 dites « gain de fonction », associées à certaines formes d'HF, des mutations destructrices (mutations « perte de fonction ») sont associées à des taux bas de LDL-C et un risque très faible de maladie coronarienne

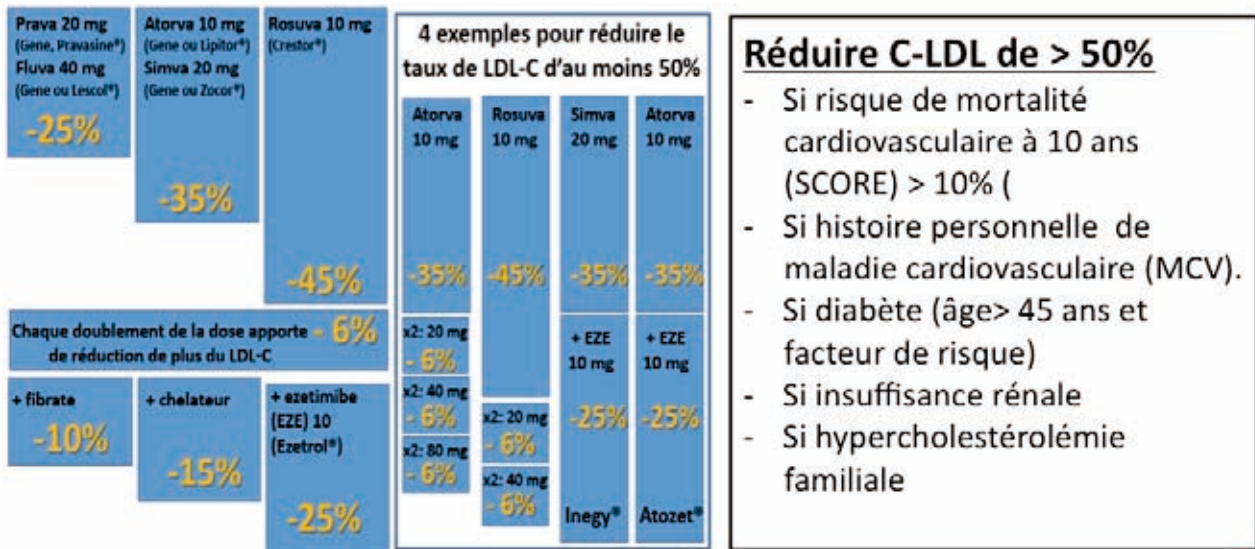
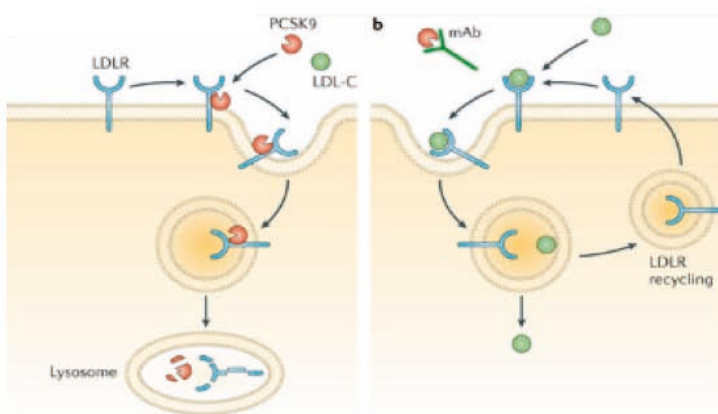


Figure 7. Comment réduire le cholestérol LDL (LDL-C) d'au moins 50%



Indications potentielles

- Hypercholestérolémie familiale (hétérozygotes et homozygotes)
- Patients à risque très élevé avec LDL-C encore trop élevé (coronariens, ...)
- Intolérants aux statines

Caractéristiques

- Trois produits : Praluent® (Alirocumab de SANOFI), Repatha® (Evolocumab d'AMGEN) et Bococizumab (Pfizer)
- Injection sous-cutanée 1 à 2 X par mois
- Réduction de 45 à 65 % du C-LDL (réduit aussi le Lp(a) de 25%)
- Très bon profil de tolérance et de sécurité
- Etude de prévention cardiovasculaire en cours

Figure 8. Anticorps anti-PCSK9. Mécanisme d'action, caractéristiques et indications potentielles

Les indications potentielles sont indiquées à titre de propositions mais sont en discussion à l'INAMI en ce qui concerne leur remboursement.

(31). Quelques individus ont même un déficit complet du PCSK9 associés à des taux extrêmement bas de LDL-C (< 20 mg/dL), sans aucun handicap particulier ni problème de santé (32). Le mécanisme par lequel le PCSK9 régulent l'expression du récepteurs aux LDL commencent à être de mieux en mieux compris (Figure 8). Ce mécanisme ainsi que les observations ci-dessus suggèrent que l'inhibition du PCSK9 apparait comme une nouvelle stratégie possible et sûre pour abaisser le taux de LDL-C.

Une telle inhibition est actuellement possible grâce à l'injection par voie sous-cutanée (1 – 2 X par mois) d'anticorps monoclonaux entièrement humanisés et dirigés contre la protéine PCSK9: **evolcumab** (Amgen), **alirocumab** (Sanofi) et **bococizumab** (Pfizer) (Figure 8). Dans de vastes programmes d'études, ces traitements permettaient de réduire significativement de 45% à 65 % des taux de LDL-C et ainsi d'atteindre chez une grande majorité de patients les cibles thérapeutiques (< 70 mg/dl en prévention secondaire ou < 100 mg/dl en prévention primaire). Ils montraient aussi une très bonne tolérance et une sécurité très satisfaisante.

Ils constituent une belle promesse d'espoir pour des cas bien particuliers de patients à très haut risque CV, qui présentent des taux de LDL-C encore particulièrement élevés malgré les doses optimales des traitements classiques et chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale. Bien que leurs utilisations soient déjà approuvées dans ces indications par la FDA et l'EMA, les discussions pour le futur remboursement INAMI est toujours en cours à l'heure actuelle.

CONCLUSIONS

Nous avons parcouru différentes nouveautés dans le domaine des dyslipidémies. Toutes ouvrent des perspectives nouvelles pour certains de nos patients. Ces évolutions concourent aussi à nous sensibiliser sur la nécessité d'une prise en charge plus optimale, plus réaliste et surtout plus bénéfique pour les patients qui nous visitent.

RÉFÉRENCES

- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
- Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012; 131(4): 157-165.
- Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131(4):1 66-176.
- Descamps OS, La lipoprotéine (a) : renaissance d'un facteur de risque cardiovasculaire. *Louvain Med* 2015; 134 (7): 349-360.
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, Duba HC, Kemmler HG, Seitz C. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458 – 466.
- Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher A, Brewer HB. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest* 1994; 93: 2758–2763.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–23.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein (a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 470–477.
- Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F *et al.* Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008; 118: 1373-82.
- Descamps OS. Pseudo-Résistance aux statines. Intérêt de doser Le taux de La Lipoprotéine (a). *Louvain Med* 2015; 134 (8): 409-417.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray k *et al.* Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–53.
- Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E *et al.* Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229-39.
- Berthold Hk, Descamps OS, Gouni Berthold I. lipoprotein apheresis in isolated hyperlipoproteinemia(a): a validated treatment or an illusion of validity? *Eur J Clin Invest* 2013 ;43(1): 108-12.
- Descamps OS, De Backer G, Balligand JL, Scheen AJ, Persu A, Ducobu J, *et al*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le LDL-cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133(8): 566-576.
- Descamps O.S. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5) : 283-290.
- Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, *et al.* Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011;218(2):272-80.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, *et al* ; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90.

RÉFÉRENCES

- 18 Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4.
- 19 HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013;34(17):1279-91.
- 20 ACCELERATE investigators. Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition With Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01687998>
- 21 Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 ; 376, 1670-1681.
- 22 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
- 23 Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézetimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *J Cardiol* 2015. 27 (1) : 15-19.
- 24 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Louvain Med* 2012;131(4): 157-165.
- 25 Descamps OS, Hermans M. Quelles leçons tirer de l'étude ACCORD-Lipid (association statine et fénofibrate) pour les patients diabétiques et dyslipidémiques ? *Louvain Med* 2010; 129 (4): 138-146.
- 26 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al.*; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-97.
- 27 Descamps OS, De Backer G, Scheen AJ, Balligand J-L, Ducobu J, Radermecker RP, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis. Étude « IMPROVE-IT » : bénéfice de l'ajout d'ézetimibe à une statine pour prévenir les maladies cardiovasculaires, commentaire de la Société Belges d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club. *Louvain Med* 2014; 133 (10): 692-701.
- 28 Descamps OS. Implication pratique des résultats de l'étude IMPROVE-IT: l'association ézetimibe et statine en prévention cardiovasculaire. *J Cardiol* 2015. 27 (1) : 15-19.
- 29 Descamps OS. ATOZET®, combinaison fixe d'atorvastatine et d'ézetimibe ce que cela va changer «from A to Z. *Louvain Med* 2016; 135 (1): 1-11
- 30 Descamps OS. Les inhibiteurs du PCSK9, une nouvelle classe d'hypolipémiant. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5): 291-297.
- 31 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
- 32 Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, *et al.* Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79(3):514-23.

Correspondance

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont
Département de Médecine Interne
7100 Haine Saint-Paul
Tel 064/23 31 67
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com



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

LIPITOR® - TOTALIP®

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



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



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lipitor 10 mg comprimés pelliculés - Lipitor 20 mg comprimés pelliculés - Lipitor 40 mg comprimés pelliculés - Lipitor 80 mg comprimés pelliculés - Totalip 10 mg comprimés pelliculés - Totalip 20 mg comprimés pelliculés - Totalip 40 mg comprimés pelliculés - Totalip 80 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 10 mg contient 27,25 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 20 mg contient 54,50 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 40 mg contient 109,00 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé pelliculé de Lipitor/Totalip 80 mg contient 218,00 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm avec la mention « 10 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm avec la mention « 20 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm avec la mention « 40 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm avec la mention « 80 » gravée sur une face et « ATV » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie : Lipitor/Totalip est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. Lipitor/Totalip est également indiqué pour diminuer les taux de total-C et de LDL-C chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. Prévention des maladies cardiovasculaires : Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Avant de commencer un traitement par Lipitor/Totalip, le patient doit suivre un régime alimentaire hypercholestérolémiant standard, ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par Lipitor/Totalip. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-C, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte) :** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant généralement atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote :** Le traitement par Lipitor/Totalip doit 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 une fois par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires :** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du (LDL-) cholestérol fixés par les recommandations en vigueur. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Lipitor/Totalip doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Patients âgés :** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique :** **Hypercholestérolémie :** L'utilisation pédiatrique doit uniquement être mise en oeuvre par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. Mode d'administration : Lipitor/Totalip est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quel que soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Lipitor/Totalip est contre-indiqué chez les patients : - Présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale. - Chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables (voir rubrique 4.6). **Effets indésirables :** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par Lipitor; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Fréquent : nasopharyngite. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Rare : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : hyperglycémie. Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. Affections psychiatriques : Peu fréquent : cauchemars, insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. Affections oculaires : Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleur abdominale haute et basse, éructation, pancréatite. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : oedème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Fréquent : myalgie, arthralgie, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrasante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, oedème périphérique, fatigue, pyrexie. Investigations : Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant Lipitor/Totalip. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Lipitor/Totalip. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous Lipitor/Totalip, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par Lipitor/Totalip (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** La base de données clinique de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalées. Affections gastro-intestinales : Fréquent : douleur abdominale. Investigations : Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine. Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certains statines : - Troubles sexuels. - Dépression. - Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.4). - Diabète sucré : la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes) : 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 - 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 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23 juin 1997 - Lipitor 80 mg : 11 mars 2002 - Date de renouvellement de l'autorisation : 30 mars 2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 06/2015. Sous prescription médicale.

DU BON USAGE CLINIQUE DES IMMUNOSUPPRESSEURS

F.A. Houssiau

Optimal use of immunosuppressive drugs

The mechanism of action of the most commonly prescribed immunosuppressive drugs, as well as their dosage and adverse effects, are highlighted in this article, with particular emphasis on toxicity prevention and treatment monitoring by general practitioners.

KEYWORDS

Immunosuppressive drugs, inflammatory rheumatic diseases, systemic rheumatic diseases

What is already known about the topic?

Immunosuppressive drugs, and more specifically targeted biotherapies, have revolutionized the therapeutic management of inflammatory and systemic rheumatic diseases. However, in light of these drugs' costs and adverse effects, they must be prescribed on a rational basis.

What does this article bring up for us?

This article summarizes the key points to be considered by practitioners when prescribing immunosuppressive drugs, especially regarding adverse effect prevention and monitoring.

L'auteur résume le mode d'action des principaux immunosuppresseurs utilisés en rhumatologie, leur posologie et leurs effets secondaires. L'accent est mis sur la surveillance du traitement par le médecin omnipraticien et la prévention des effets indésirables.

Que savons-nous à ce propos ?

Les immunosuppresseurs, en particulier les biothérapies ciblées, ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des rhumatismes inflammatoires et systémiques. Leur prescription doit rester raisonnée, en raison de leur coût et de leurs effets indésirables.

Que nous apporte cet article ?

L'essentiel de ce qu'un omnipraticien doit savoir concernant le maniement des immunosuppresseurs, en particulier la prévention et la surveillance des effets secondaires.

Toutes les spécialités, y compris bien entendu la médecine générale, sont confrontées à des patients consommant des immunosuppresseurs (IS). Le but des lignes qui suivent n'est pas d'en discuter les indications mais d'en rappeler le mode d'action, la posologie habituelle, leurs effets secondaires et leur prévention.

GLUCOCORTICOÏDES

La majorité des effets bénéfiques des glucocorticoïdes (GC) sont dus à leurs effets transrépresseurs, c'est-à-dire à l'effet inhibiteur qu'exerce le complexe GC/récepteur cytosolique sur la liaison de NFκB aux *NFκB binding sites* des promoteurs de gènes codant pour des protéines inflammatoires. À l'inverse, leurs effets néfastes sont dus principalement à leurs effets transactivateurs, c'est-à-dire aux effets directs du complexe GC/récepteur cytosolique sur les *glucocorticoid responsive elements* des promoteurs de gènes impliqués, par exemple, dans le métabolisme glucidique. L'espoir de développer des GC dissociés, pourvus d'effets transrépresseurs mais dépourvus d'effets transactivateurs, ne se sont pas encore concrétisés. Il est inutile de dire ici qu'il faut utiliser les GC à la dose la plus faible possible pendant le temps le moins long possible. Trop souvent encore, les patients cortisonés ne sont pas immunisés contre l'influenza et le pneumocoque, n'ont pas bénéficié d'une ostéodensitométrie et ne reçoivent pas des sels de calcium et des suppléments de vitamine D3. La prévention de la myopathie cortisonique, qui affecte surtout les personnes âgées, requiert d'emblée un programme de rééducation locomotrice. À l'inverse, les risques d'ulcérations gastro-duodénales ont été exagérés et ne justifient pas de prévention primaire par des inhibiteurs de la pompe à protons. Quant au diabète cortico-induit, il

survient rarement et presque toujours chez des individus prédisposés par d'autres facteurs de risques. Les ostéonécroses, si fréquentes lors de l'utilisation de fortes doses de GC, ne peuvent malheureusement pas être adéquatement prévenues.

MÉTHOTREXATE

Les effets du méthotrexate (MTX), utilisé à doses rhumatologiques, ne sont pas liés à son effet anti-folate mais bien à une augmentation des concentrations d'adénosine, un anti-inflammatoire «naturel». Il s'administre une fois par semaine à la dose de 10 à 25 mg, *per os* ou par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, à doses rapidement progressives, avec par exemple des incréments de 5 mg toutes les deux semaines. Des suppléments d'acide folique sont typiquement prescrits le lendemain (10 mg), pour diminuer la toxicité muqueuse. L'effet secondaire de loin le plus fréquent de la médication est un malaise général (pas uniquement digestif) qui dure 24 à 36 heures après la prise de la médication et contre lequel il n'y a que peu de parades. On parvient parfois à en limiter l'importance en prescrivant le MTX en plusieurs prises séparées de 12 heures (bien entendu sur une période totale de 24 heures) plutôt qu'en une prise unique pour la totalité de la dose. La présence d'une insuffisance rénale est une contre-indication absolue du moins relative et exige une réduction de la posologie. Un souhait de grossesse est une contre-indication absolue au vu de la tératogénicité de la médication. Le MTX doit être interrompu chez la femme qui exprime un souhait de grossesse 3 mois avant l'arrêt de la contraception. Il n'y a pas d'argument pour interrompre le MTX chez l'homme qui souhaite procréer. Il convient de vérifier les tests hépatiques et l'hémogramme quelques semaines après chaque augmentation de la posologie et tous les 3 à 6 mois en dose de croisière. La prescription simultanée de co-trimoxalole est déconseillée. Il faut conseiller de réduire au maximum la consommation d'alcool. Aux doses utilisées en rhumatologie, le MTX est peu immunosuppresseur (en termes de risques infectieux), en tout cas utilisé seul (ce qui est rarement le cas). Il n'empêche que nous conseillons aussi la vaccination anti-influenza et anti-pneumococcique.

AZATHIOPRINE

Ce grand classique reste un très bon immunosuppresseur, utilisé fréquemment pour permettre une épargne cortisonique quand l'immunosuppression doit être prolongée, à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/jour. Il reste un standard thérapeutique dans la maladie de Crohn et les connectivites. L'azathioprine (AZA) est transformée en 6-mercaptopurine et ensuite métabolisée par plusieurs systèmes enzymatiques (très complexes) qui génèrent les métabolites actifs (acide thiosinique et acide thioguanilique appelés les 6-thioguanines *via* l'hypoxanthine guanyl phosphoribosyl transférase) et inactifs [6-méthylmercaptopurine *via* la thiopurine méthyltransférase (TPMT) et acide 6-thiourique *via* la xanthine oxydase (XO)]. Les 6-thioguanines

s'incorporent à l'ADN et provoquent des liaisons entre les acides nucléiques et les protéines de la chromatine, perturbant ainsi la division cellulaire. Les patients complètement déficients en TPMT (1 individu sur 300 à l'état homozygote) font toujours une agranulocytose sur AZA car les métabolites actifs s'accumulent. Ceci justifie probablement le génotypage de la TPMT avant la mise en route du traitement, malgré son coût élevé. On comprend aussi que la prescription simultanée d'allopurinol (un inhibiteur de la XO) augmente les concentrations de métabolites actifs et donc la toxicité de l'AZA.

La place de l'AZA se situe dans le traitement immunosuppresseur de maintenance au long cours. Parce qu'il faut plusieurs semaines de traitement pour observer un effet maximal, l'AZA n'est pas utilisée comme traitement d'induction dans les maladies autoimmunes. Les GC (*cf. supra*) et la cyclophosphamide (*cf. infra*) sont les molécules de choix dans cette indication.

L'effet secondaire principal de l'AZA est une intolérance digestive (nausées et vomissements) qui survient chez 10 à 15% des patients, chez qui la médication doit être interrompue. Nous avons déjà signalé les accidents hématologiques (d'ailleurs pas uniquement liés à une déficience en TPMT). Une hépatite typiquement cholestatique est plus rare mais justifie la réalisation de tests hépatiques réguliers. Des verrues cutanées disséminées ne sont pas exceptionnelles lors de l'utilisation prolongée de l'AZA et le risque de cancer cutané est majoré, comme celui de lymphome. Les infections herpétiques ne sont pas inhabituelles, comme avec tous les autres IS, en particulier les GC. Un des grands avantages de l'AZA est qu'elle peut être utilisée pendant la grossesse car elle est dépourvue d'effets tératogènes.

MYCOPHÉNOLATE MOFETIL

Le mycophénolate mofetil (MMF) est une pro-drogue qui est transformée en acide mycophénolique (MPA), le métabolite actif qui inhibite l'inosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH), une enzyme clé dans la synthèse *de novo* des purines, constituants essentiels des acides nucléiques. Bloquer l'IMPDH revient donc à perturber le cycle mitotique. Parce que les lymphocytes sont plus dépendants de la voie *de novo* que d'autres cellules, ils sont théoriquement plus sensibles au MMF, assurant donc une certaine sélectivité immunologique à l'inhibition. Le MMF, généralement prescrit à la dose de 2-3 g/jour, a aujourd'hui largement remplacé l'AZA dans la prévention du rejet des greffes et, par analogie, est présenté comme un immunosuppresseur plus puissant que l'AZA. Peu d'études ont cependant comparé les deux molécules dans ses indications rhumatologiques, avec d'ailleurs des résultats différents en fonction des pathologies. Le MMF est peut-être supérieur à l'AZA dans la néphropathie lupique mais est moins efficace dans les vasculites à ANCA.

Les effets secondaires du MMF, outre une susceptibilité accrue aux infections comme pour tous les immunosuppresseurs, sont relativement rares. En début de traitement, la molécule peut provoquer des diarrhées, généralement passagères et contrôlées par un étalement maximal des prises pendant la journée. Une hépatite biologique peut survenir, de même qu'une anémie, particulièrement chez les insuffisants rénaux. Le MMF est extrêmement tératogène avec des malformations oro-faciales (fentes palatines, anotie, etc.) et fréquentes (ad 10% des cas). Il ne peut donc en aucun cas être administré pendant les 4 premiers de la grossesse et doit être interrompu quelques semaines avant l'arrêt de la contraception. Dans ces cas, nous remplaçons fréquemment le MMF par de l'AZA.

CYCLOPHOSPHAMIDE

Les indications de cet agent alkylant se font heureusement beaucoup plus rares. La molécule n'est quasiment plus utilisée que par voie intraveineuse, en milieu hospitalier donc, dans les atteintes rénales ou neurologiques du lupus érythémateux disséminé, dans les vasculites à ANCA ou dans les atteintes interstitielles pulmonaires associées aux connectivites, comme la sclérose systémique ou les dermato(poly)myosites. La dose de CY administrée par voie IV dépend notamment du nadir de la leucocytose mesuré au 10-14^{ième} jour de traitement. La collaboration avec le médecin omnipraticien est donc essentielle.

INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE

Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN, cyclosporine, tacrolimus) ont révolutionné la prévention du rejet de greffe, qui consiste aujourd'hui en une combinaison de MMF et d'ICN (avec de petites doses de GC dans les cas de transplantations rénales). Étonnamment, les ICN sont peu utilisés dans les maladies autoimmunes, malgré leur effet inhibiteur sur la production d'IL-2, une cytokine-clé dans l'activation des lymphocytes T. Nos collègues dermatologues prescrivent la cyclosporine dans certains psoriasis sévères ou de *pyoderma gangrenosum*, à la dose de 2,5-3,0 mg/kg/j. Les effets secondaires nombreux des ICN (*tremor*, hypertrophie gingivale, insuffisance rénale fonctionnelle, hirsutisme, dyslipidémie) justifient une prescription raisonnée. Le tacrolimus est généralement mieux toléré. Les ICN sont autorisés pendant la grossesse.

BIOTHÉRAPIES CIBLÉES

Comme dans d'autres spécialités médicales, les biothérapies ont révolutionné la prise en charge des rhumatismes inflammatoires et systémiques. Elles sont indiquées chez les malades présentant une maladie active et évolutive ne répondant pas aux traitements de première ligne. Le Tableau 1 résume les principales caractéristiques des molécules aujourd'hui disponibles, dans des indications reconnues. Au-delà, ces molécules peuvent être très utiles dans d'autres maladies réfractaires aux traitements immunosuppresseurs conventionnels mais elles restent difficilement accessibles dans notre pays.

Tableau 1. Biothérapies dans les maladies rhumatismales inflammatoires et systémiques

	Rituximab	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab	Abatacept	Tocilizumab	Belimumab	Ustekinumab
Nom déposé	MabThera	Remicade Inlectra Remzima	Enbrel	Humira	Cimzia	Simponi	Orencia	RoActemra	Benlysta	Stelara
Type molécule	mAb	mAb	rec. sol	mAb	mAb	mAb	CTLA4-Ig	mAb	mAb	mAb
Cible	Ly B CD20	TNF- α	TNF- α et LT	TNF- α	TNF- α	TNF- α	Ly T	IL6-R	BLyS	p40 (IL-12/23)
Indications	PR GPA	PR RPSO SPA	PR RPSO SPA PJ	PR RPSO SPA PJ	PR RPSO SPA	PR RPSO SPA	PR PJ	PR PJ	LED	RPSO
rhumatologiques	IV	IV	SC	SC	SC	SC	IV/SC	IV/SC	IV	SC
Voie d'admin.	6 mois	8 sem	1 sem	2 sem	2 sem	1 mois	1 mois/sem	1 mois/sem	1 mois	3 mois

*: La fréquence d'administration est différente pour certaines molécules en début de traitement; mAb: anticorps monoclonal; rec.sol.: récepteur soluble; Ly: lymphocytes; LT: lymphotoxine; IL: interleukine; R: récepteur; BLyS: B lymphocyte stimulator; PR: polyarthrite rhumatoïde; GPA: granulomatose avec polyangéite; RPOS: rhumatisme psoriasique; SPA: spondylarthrite ankylosante; PJ: polyarthrite juvénile; LED: lupus érythémateux disséminé; IV: intraveineux; SC: sous-cutané; sem: semaine.

Un bilan pré-thérapeutique est indispensable. Il faut s'assurer, par l'anamnèse, de l'absence d'antécédent de cancer (en particulier récent), d'infection active, de tuberculose, de grossesse, qui sont des contre-indications, en tout cas relatives, à leur emploi. Une intradermo-réaction à la tuberculine et une radiographie du thorax sont requises, par la loi pour la majorité des molécules, avant de les prescrire. Elles doivent être négatives. Si une tuberculose-infection est dépistée, un traitement préventif par isoniazide doit être prescrit pendant 6 mois. Si une tuberculose-maladie est détectée, elle doit être traitée classiquement, avant la mise-en-route de l'agent biologique (en tout cas le traitement anti-tuberculeux doit le précéder). Plus important encore, il faut, même si la loi ne le prévoit pas, s'assurer de l'absence d'infection par les virus des hépatites, en particulier de l'hépatite B, sous peine de réactivation extrêmement sévère lors de la prescription de la biothérapie, en particulier avec les anti-TNF et le rituximab. Le risque existe même pour les patients considérés comme guéris, porteurs d'anticorps anti-HBs et anti-HBc, imposant une surveillance régulière des tests hépatiques.

Les effets secondaires fréquents des biothérapies sont *i)* des réactions allergiques au site d'injection pour les formes sous-cutanées et systémiques pour les formes intraveineuses; *ii)* une susceptibilité accrue aux infections

bactériennes (pulmonaires, cellulites et arthrites septiques surtout), mycobactériennes, mycéliennes et virales, rarement opportunistes (germes intracellulaires en particulier, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*) mais aussi pathogènes banals (*Streptococcus pneumoniae* par exemple); et *iii)* l'apparition de lésions psoriasiformes (un effet qualifié de "paradoxal") avec tous les anti-TNF.

S'il ne semble pas que le risque de cancer *de novo* soit majoré par les biothérapies, leur prescription à des patients aux antécédents néoplasiques reste délicate endéans les 5 ans et doit être discutée au cas par cas. Il faut se méfier en particulier des antécédents de mélanome (on connaît l'importance du système immunitaire dans son éradication) et, probablement, de cancer mammaire, quoique des données probantes manquent.

En cas d'infection sévère, il faut interrompre la biothérapie et ne la reprendre que quand elle est maîtrisée, en tenant compte de la demi-vie de l'agent biologique. Il est prudent de ne pas administrer la biothérapie avant une intervention chirurgicale programmée, à nouveau en fonction de la pharmacocinétique, en prenant comme marge de sécurité 2 à 3 fois le temps de demi-vie.

Correspondance

Pr. FRÉDÉRIC A. HOUSSIAU

Université catholique de Louvain
Pôle des maladies rhumatismales
inflammatoires et systémiques
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Rhumatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

EXAMEN CLINIQUE EN ORTHOPÉDIE PÉDIATRIQUE : CE QUE LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE DOIT SAVOIR

M. Mousny¹, A. Renders²

Clinical evaluation in pediatric orthopedic practice: What should the general practitioner know?

Nowadays, pediatric orthopedics is considered a fully-fledged specialty, which differs from adult orthopedics in terms of both the pathologies encountered and the clinical approach. This article describes the "general" orthopedic clinical evaluation as performed by the authors in their daily practice. A particular emphasis is placed on the clinical aspects that may help general practitioners distinguish the normal from the pathological. Of note is that this article only addresses clinical assessment of walking-age children, in a timely fashion that is believed to progressively favor patient compliance.

KEYWORDS

Clinical examination,
pediatric orthopedics

L'orthopédie pédiatrique est de nos jours une spécialité à part entière, qui se distingue de l'orthopédie adulte tant par ses pathologies que par son approche clinique. Cet article décrit l'examen clinique orthopédique « global » tel qu'il est réalisé par les auteurs dans leur pratique quotidienne, en mettant l'accent sur les aspects plus pertinents pour le médecin généraliste, l'objectif étant que ce dernier sache distinguer le normal du pathologique. Seule l'évaluation clinique de l'enfant ayant acquis la marche est décrite, selon une chronologie permettant de gagner progressivement la confiance de l'enfant.

L'orthopédie pédiatrique est de nos jours une spécialité à part entière, qui se distingue de l'orthopédie adulte tant par ses pathologies que par son approche clinique. Cet article décrit l'examen clinique orthopédique « global » tel qu'il est réalisé par les auteurs dans leur pratique quotidienne, en mettant l'accent sur les aspects plus pertinents pour le médecin généraliste, l'objectif final étant que ce dernier sache quand rassurer et quand référer chez le spécialiste. La chronologie de l'examen clinique décrit est propre aux auteurs. Cet examen devra évidemment être adapté en fonction du motif de consultation et de la pathologie recherchée. Seule l'évaluation clinique de l'enfant ayant acquis la marche sera décrite, l'examen clinique du nouveau-né et nourrisson ayant des particularités qui ne seront pas abordées. Quelques pathologies seront évoquées afin de bien distinguer le normal du pathologique, et illustrer la notion qu'il faut aussi savoir regarder ailleurs que là où la symptomatologie est la plus manifeste, pour pouvoir poser un diagnostic.

L'examen clinique est commencé patient en position debout, puis se termine patient en position couchée, l'objectif étant de gagner progressivement la confiance de l'enfant. Le caractère ludique de cet examen est important pour s'assurer la collaboration maximale du patient. L'examen débute par l'évaluation de la taille et du poids, afin de positionner le patient sur les courbes de croissance staturo-pondérale. Il faut distinguer la taille assise de la taille debout, car la cinétique de croissance des membres inférieurs n'est pas la même que celle du segment supérieur. Si on veut se faire une idée plus précise de la croissance rachidienne, le patient est mesuré en position assise. La colonne représente 60% de la taille assise, 20% étant attribué au segment céphalique et 20% au bassin. Même si le motif de consultation semble bien ciblé sur une région anatomique, il est important d'évaluer globalement le patient. Cette « évaluation globale » se fera tout au long de l'examen. Ainsi, on regardera bien le faciès de l'enfant, certains signes pouvant mettre sur la voie d'un syndrome particulier. La trophicité musculaire sera également évaluée, de même que la position adoptée naturellement par l'enfant, tant en position assise pendant l'anamnèse qu'en position debout. Il faudra aussi être à l'affût de tout signe cutané susceptible d'orienter le diagnostic. Par exemple, tout stigmate cutané (touffe de poils, tache vasculaire, tache pigmentée, etc.) sur la ligne médiane du rachis doit faire suspecter un dysraphisme sous-jacent. La présence de nombreuses « taches café au lait » peut être le signe d'une neurofibromatose.

En position debout, l'équilibre du bassin est évalué en prenant comme points de repère les crêtes iliaques et les articulations sacro-iliaques, ou les épines iliaques antérosupérieures. Si une obliquité pelvienne sur inégalité de longueur des membres inférieurs est mise en évidence avec un aspect de courbure rachidienne, cette inégalité doit être corrigée en positionnant une compensation sous le membre inférieur le plus court (figure 1). S'il s'agit d'une attitude scoliotique, ce test ou le fait d'asseoir le patient permettra la correction de la déviation rachidienne. S'il s'agit d'une véritable scoliose, la déviation rachidienne persistera. Il faut noter qu'une inégalité de longueur des membres inférieurs peut n'avoir aucune répercussion sur la statique rachidienne. L'évaluation globale de la statique rachidienne, patient vu de dos, recherchera une asymétrie. Toute asymétrie est suspecte, que ce soit au niveau des épaules, des omoplates, des flancs. On demande ensuite au patient de réaliser une flexion antérieure du tronc, genoux en extension (test en flexion antérieure du tronc d'Adam). Dans cette position, la colonne est regardée à jour frisant. Si une gibbosité apparaît (correspondant à la saillie des côtes ou de la musculature d'un seul côté), une scoliose doit être suspectée. Cette gibbosité peut être évaluée en degrés à l'aide d'un scoliomètre. Il faut veiller à ce que le patient garde les genoux en extension. Si le patient a des muscles ischio-jambiers courts, ce test peut être difficilement réalisé et créer l'aspect d'une fausse gibbosité. Chez l'enfant jeune, ce test n'est généralement pas possible. La recherche d'une gibbosité se fait en regardant la colonne « à jour frisant », enfant debout, depuis le haut. La souplesse du rachis est évaluée par le test en inclinaison latérale (figure

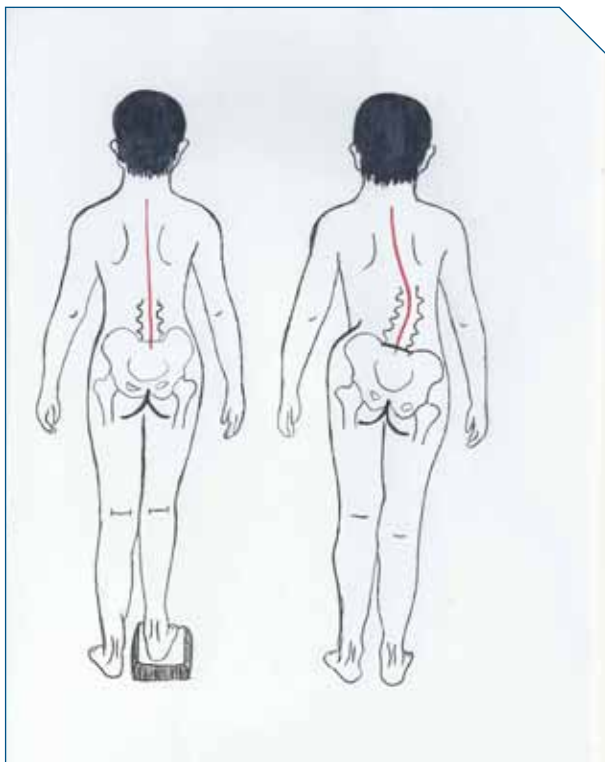


Figure 1. La correction de la bascule pelvienne liée à l'inégalité de longueur des membres inférieurs permet la correction de l'attitude scoliotique.

2). Des contractures musculaires responsables d'un rachis raide doivent faire rechercher une pathologie sous-jacente. Chez l'enfant jeune, ce test peut s'avérer difficile et est alors remplacé par le test en traction vers le haut. Le rachis est ensuite examiné de profil, afin d'évaluer les courbures sagittales c à d la lordose cervicale, la cyphose thoracique et la lordose lombaire. Si une anomalie est notée, il est essentiel d'en évaluer la réductibilité en demandant au patient de se tenir bien droit. Il s'agit le plus souvent d'une accentuation de la cyphose thoracique. Si elle est facilement réductible, cela signifie que l'origine est posturale. Si elle est raide, une pathologie sous-jacente devra être recherchée. Des déformations thoraciques (musculaires, costales) et sternales (pectus excavatum, pectus carinatum) seront également recherchées. L'examen se porte ensuite sur les membres inférieurs et commence par l'évaluation statique globale. La connaissance de l'évolution de cette statique avec la croissance est importante. A la naissance, le nourrisson présente un *genu varum* qui se corrige progressivement pour atteindre l'axe neutre vers l'âge de deux ans. Un *genu valgum* apparaît ensuite progressivement, avec un maximum atteint vers l'âge de trois à quatre ans, pour ensuite se corriger progressivement et atteindre sa valeur adulte définitive vers sept ans. Chez l'enfant plus grand, lorsque qu'un aspect de *genu varum* s'associe à un strabisme rotulien convergent, il faut suspecter un « faux » *genu varum* lié à la présence d'une antéversion fémorale accentuée. Dans ce cas, la correction de la convergence rotulienne par une rotation externe des deux membres inférieurs corrige l'aspect de *genu varum* (figure 3). Un problème doit être suspecté en cas d'asymétrie entre les deux membres inférieurs, ou lorsque le *genu varum/valgum* est très important, ou encore lorsqu'il y a une discordance entre la statique objectivée et l'âge du patient. Au niveau des arrière-pieds, l'axe est neutre ou en très léger valgus. La marche à vitesse normale est ensuite évaluée : posture globale du patient, angle de pas, déroulement du pas. Si possible, on demandera également au patient de marcher sur la pointe des pieds, puis sur les talons. L'examen podoscopique permettra d'étudier la statique plantaire. La souplesse des pieds sera évaluée par la position digitigrade qui doit permettre une varisation des arrière-pieds et un creusement de l'arche plantaire interne.



Figure 2 : Test en inclinaison latérale pour apprécier la souplesse du rachis.

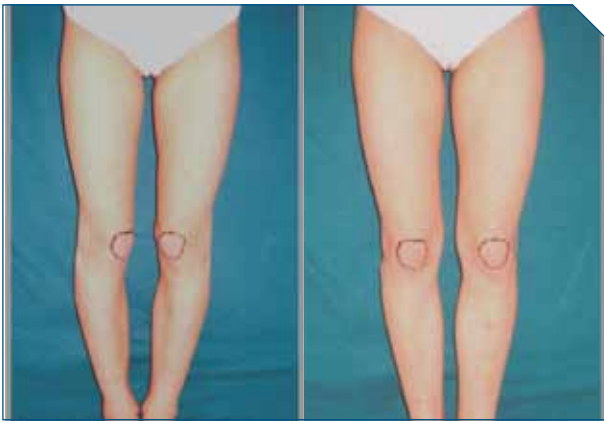


Figure 3 : aspect de « faux » genu varum avec strabisme rotulien convergent dont la correction par la mise en rotation externe des deux membres inférieurs permet de diminuer l'aspect de genu varum.



Figure 4 : Evaluation des muscles ischiojambiers par mesure de l'angle poplité.

Chez le petit enfant, la réalisation d'une torsion tibiale externe ou d'une hyperextension du gros orteil peut remplacer ce test. Les pieds plats valgus sont physiologiques avant l'âge de quatre ans. Chez l'enfant plus âgé, ils sont le plus souvent souples et bénins. Les facteurs favorisant sont l'obésité, l'hyperlaxité, la présence de tendons d'Achille courts ainsi qu'une antéversion fémorale accentuée. Face à des pieds plats raides, non correctibles en position digitigrade, il faut suspecter une pathologie sous-jacente, principalement la présence d'une synostose. Un pied creux varus doit toujours faire rechercher une pathologie neurologique sous-jacente (dysraphisme médullaire, maladie de Charcot-Marie-Tooth, etc.).

L'examen se poursuit, patient en position assise pour tester la mobilité des différentes articulations au niveau des membres supérieurs. Deux types de mobilité peuvent être testées : mobilité active (par action volontaire du patient) et mobilité passive (mouvement réalisé par le médecin sans intervention du patient). Il existe de façon physiologique un léger cubitus valgus d'environ 12°. L'examen clinique des membres supérieurs sera guidé par le motif de consultation.

En décubitus dorsal, l'axe des membres inférieurs est évalué en position corrigée. La mobilité des différentes



Figures 5a-b : Une antéversion fémorale accentuée se manifeste par un déséquilibre des rotations au bénéfice de la rotation interne (photo a).

articulations est évaluée. Au niveau des membres inférieurs, l'examen sera à nouveau guidé par la plainte initiale. Seuls les tests utiles au médecin généraliste seront décrits ici. En étudiant la mobilité des articulations, une laxité ligamentaire et cutanée peut également être recherchée. En position de flexion de hanches et genoux, pieds à plats sur la table, les genoux doivent normalement être à la même hauteur. L'angle poplité est évalué en réalisant une extension forcée du genou, hanche fléchie à 90° (figure 4). Le membre opposé est en extension. Il faut vérifier que le patient ne « triche » pas en réalisant une lordose lombaire. Ce test permet de mettre en évidence une éventuelle rétraction des muscles ischiojambiers, cause fréquente de douleurs. Un angle poplité compris entre 0° et 30° peut être considéré comme normal. Une rétraction du muscle soléaire et/ou des muscles gastrocnémiens sera recherchée en réalisant une flexion dorsale forcée de la cheville, tout en réalisant une extension progressive du genou initialement fléchi. La flexion dorsale doit atteindre au minimum la position neutre (zéro degré). Si un équin (flexion plantaire non réductible de la cheville) est déjà présent genou fléchi, le muscle soléaire est rétracté. Si l'équin apparaît alors que l'on réalise l'extension du genou, les muscles gastrocnémiens sont rétractés. Lors de ce test, il est important de tenir le talon en varus, la fuite du talon en valgus

pouvant masquer une rétraction du tendon d'Achille. Au niveau des pieds, la bissectrice du talon passe normalement entre le deuxième et le troisième orteil. Si cette ligne passe au-delà (vers les orteils externes), un métatarsus adductus doit être suspecté. L'examen se termine en décubitus ventral. Cette position peut être utile pour étudier la réductibilité d'une hypercyphose thoracique, en demandant au patient de redresser le tronc sans l'aide des mains. Une rétraction des muscles quadriceps (rectus femoris) est recherchée en fléchissant le genou au maximum, le patient devant normalement être capable de toucher sa fesse avec son pied (test d'Ely). Lors de ce test, il faut veiller à ce que le patient ne soulève pas la fesse. L'évaluation de l'antéversion fémorale se fait par l'étude des rotations de la hanche. Un excès d'antéversion se manifestera par une prédominance de la rotation interne sur la rotation externe (Figures 5a-b). A la naissance, le nourrisson présente une antéversion fémorale accentuée qui va progressivement diminuer avec l'âge, la valeur adulte étant généralement acquise vers l'âge de 10 ans. Les enfants présentant une antéversion fémorale accentuée adoptent souvent facilement la position assise « en M ». La torsion tibiale est évaluée par l'angle formé entre l'axe de la cuisse et l'axe du pied tenu en flexion neutre (Figure 6).

Un examen neurologique sera réalisé en fonction de la pathologie suspectée. On profitera également de l'examen clinique pour évaluer discrètement le stade de développement pubertaire du patient (caractères sexuels secondaires selon les stades de Tanner) afin de le positionner le plus précisément possible sur sa courbe de croissance et évaluer la croissance résiduelle au niveau du rachis et des membres inférieurs. L'examen clinique sera peaufiné en fonction d'une éventuelle pathologie suspectée.

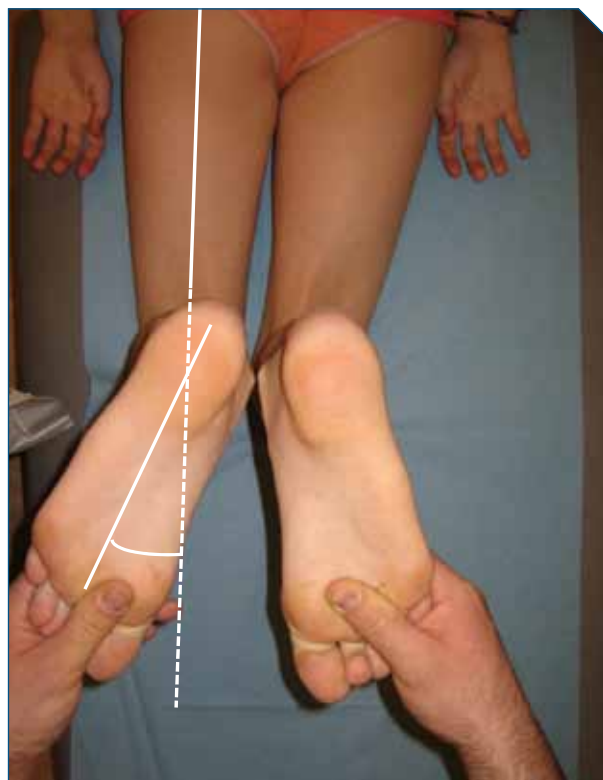


Figure 6 : Angle cuisse-pied permettant d'évaluer la torsion tibiale.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Poser le bon diagnostic implique parfois de regarder ailleurs que là où la symptomatologie est la plus manifeste.

Les déformations rachidiennes s'installant souvent progressivement, sans plainte douloureuse, il est conseillé de toujours examiner le rachis de l'enfant, quel que soit le motif de consultation.

AFFILIATIONS

¹ Service d'orthopédie et traumatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles

² Service de médecine physique, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles

Correspondance

Pr. MARYLINE MOUSNY

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'orthopédie et traumatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

PUBERTES PRÉCOCES

V. Beauloye

Precocious puberty

Precocious puberty (PP) is a most common condition encountered in pediatric endocrinology practice. Articles reporting on increasingly early pubertal development have recently been published in the lay press, thus resulting in numerous questions from parents regarding their children's pubertal development. PP can be defined as the onset of secondary sexual characteristics, along with accelerated growth and bone maturation, occurring earlier than usual, e.g., prior to the age of 8 years in girls and 9 in boys. PP etiologies can be divided into gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-dependent and GnRH-independent causes. GnRH-dependent PP, often referred to as central PP, is usually treated using GnRH-agonists.

KEYWORDS

Puberty, Tanner stages, GnRH agonists

What is already known about the topic?

The average age of the appearance of the breasts girl's is lowered in recent years. Endocrine disruptors and the increasing prevalence of obesity in pediatric age could be responsible for this phenomenon.

What does this article bring up for us?

This article provides an update on the definition, differential diagnosis and management of precocious puberty

La puberté précoce (PP) est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. C'est un problème particulièrement d'actualité puisque l'âge de début de la puberté semble s'abaisser. La PP est définie comme l'apparition de caractères sexuels secondaires s'accompagnant d'une accélération de croissance et d'une maturation osseuse, avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. Il faut distinguer la PP centrale mettant en jeu la sécrétion pulsatile de Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH), de la PP périphérique due à une sécrétion de stéroïdes sexuels par les gonades ou les surrénales. Le traitement de la PP centrale a été révolutionné par l'utilisation d'agonistes retard de la GnRH.

Que savons-nous à ce propos ?

L'âge moyen de l'apparition des seins chez la petite fille s'est abaissé au cours de ces dernières années. Des perturbateurs endocriniens ainsi que l'augmentation de la prévalence de l'obésité en âge pédiatrique pourraient être responsables de ce phénomène.

Que nous apporte cet article ?

Cet article permet de faire le point sur la définition, le diagnostic différentiel et la prise en charge d'une puberté précoce.

INTRODUCTION

La puberté précoce est un des motifs les plus fréquents de consultation en Endocrinologie pédiatrique et impose au clinicien une triple démarche. D'abord, il faut préciser si la puberté est réellement précoce, problème particulièrement d'actualité tant aux Etats-Unis qu'en Europe où l'âge de la puberté semble progressivement avancer. Ensuite, il faut rechercher la cause de la puberté précoce en sachant que les pubertés précoces tumorales, si elles sont rares, restent une priorité diagnostique. Enfin, il faudra savoir poser les bonnes indications du traitement par les agonistes de la Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH).

DEFINITION DE LA PUBERTE PRECOCE

La puberté est cette période de la vie où le corps se transforme conduisant à la capacité de reproduction. Elle débute en moyenne vers 11 ans chez la fille et vers 12 ans chez le garçon. Les différentes séquences de développement ont été classées en cinq stades par Tanner. Ceux-ci permettent d'apprécier où en est un jeune dans son développement et sont repris dans le tableau 1.

Tableau 1. Les différents stades du développement selon Tanner

Stade	Développement mammaire (M) (fille)	Pilosité pubienne (P)	Organes génitaux externes (G) (garçon)
1	Prépubère	Absence	Prépubère
2	Bourgeon mammaire Soulèvement du sein et aréole Elargissement de l'aréole	Quelques poils longs pigmentés	Pigmentation du scrotum Pas de développement de la verge Augmentation de volume du scrotum et des testicules
3	Elargissement de l'aréole et du sein (leurs contours ne sont pas distincts)	Poils noirs, bouclés, plus denses et épais, clairsemés	Allongement de la verge Progression du développement du scrotum et des testicules
4	Elargissement de l'aréole et du mamelon qui forment une saillie en avant, au-dessus du plan du sein	Poils de type adulte mais moins étendus	Allongement et élargissement de la verge Développement du gland Pigmentation plus prononcée du scrotum
5	Sein adulte Aréole et sein sur le même plan	Poils de type adulte Extension à la partie interne des cuisses	Verge et scrotum de type adulte

Chez la fille :

- ▶ le premier signe de puberté chez la fille est l'apparition d'un développement mammaire (M2:8-13 ans). Celui-ci s'accompagne d'une accélération de croissance et d'une avance de la maturation osseuse ;
- ▶ le développement de la pilosité pubienne puis axillaire ;
- ▶ les règles surviennent en moyenne 2 ans après le début du développement mammaire (10-16 ans).

Chez le garçon :

- ▶ le premier signe de puberté chez le garçon est l'augmentation de volume des testicules (>4 ml; 2,5 cm de long; 9-14 ans) ;
- ▶ le développement de la verge et du scrotum qui se pigmente ;
- ▶ le développement de la pilosité pubienne puis axillaire ;
- ▶ le pic de croissance survient en moyenne 2 ans après l'augmentation de volume des testicules, soit vers 14 ans (pour un volume testiculaire \pm 12 ml), soit 2 ans après les filles ;
- ▶ la puberté s'accompagne chez presque 2/3 des garçons d'un gynécomastie péripubertaire ;
- ▶ la mue et la barbe n'apparaissent qu'en fin de puberté.

La puberté précoce se définit comme l'apparition d'un développement mammaire avant l'âge de 8 ans chez la fille et d'une augmentation du volume des testicules > 4

ml avant 9 ans chez le garçon (1). Cependant, il existe une évolution séculaire de l'âge de démarrage de la puberté. Plusieurs études récentes tant aux Etats-Unis qu'en Europe ont montré un abaissement d'environ 12 mois de l'âge moyen du début de puberté surtout chez les filles noires-américaines (2). Cette avance séculaire semble surtout concerner l'apparition des seins (stade II de Tanner), alors que l'âge moyen de la ménarche n'a que très peu diminué ces dernières décennies. Si les facteurs génétiques jouent un rôle déterminant dans l'âge de début de puberté, l'abaissement rapide de celui-ci au cours de ces 25 dernières années suggère plutôt une cause environnementale comme le changement des habitudes de vie, l'obésité ou l'exposition à certains pesticides (3).

La constatation de l'avance de l'âge de démarrage pubertaire, séculaire ou ethnique, rend parfois difficile la distinction entre les formes de puberté précoce «vraie» et les formes de puberté lentement progressive, variante de la normale, ayant un simple allongement de la période pubertaire sans modification de la ménarche et amène à rappeler que le diagnostic de puberté précoce se fonde sur la triade: apparition précoce de caractères sexuels secondaires, accélération de croissance et avance de l'âge osseux. L'évolutivité des signes cliniques est aussi un facteur à prendre en compte. Il est donc important de construire la courbe de croissance, de réaliser un âge osseux et de suivre l'évolution clinique. Chez la fille, l'imprégnation oestrogénique peut être apprécié par l'aspect

de la vulve. L'échographie pelvienne, effectuée par voie abdominale, peut montrer l'aspect oestrogénisé de l'utérus et des ovaires qui ont augmenté de volume (respectivement ovaires > 2,5 cm et utérus > 4 cm) avec, pour l'utérus, un corps plus épais que le col et la présence d'une ligne de vacuité, témoin de l'épaississement de l'endomètre (4).

ÉTIOLOGIE DES PUBERTÉS PRÉCOCES

Il faut distinguer la puberté précoce centrale mettant en jeu la sécrétion pulsatile de Gonadotropin-Releasing hormone (GnRH) due à l'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de la puberté précoce périphérique due à une sécrétion de stéroïdes sexuels par les gonades ou les surrénales. L'origine centrale de la puberté précoce est démontrée par l'élévation des gonadotrophines hypophysaires de base et/ou après stimulation par la Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH). C'est la réponse au test à la LHRH qui est la clé du diagnostic de puberté précoce centrale: pic de LH supérieur à 5 UI/L, un rapport pic de LH/pic de FSH > 0,66 (5).

Les formes étiologiques de la puberté précoce sont rapportées dans le tableau 2. Les pubertés précoces centrales surviennent plus souvent chez la fille que chez le garçon. Elles sont plus fréquentes chez les filles adoptées. Chez la fille, elles sont plus fréquemment idiopathiques (80% des cas) alors que les causes neurogènes sont plus souvent observées chez le garçon (60%) (1). La possibilité de découverte d'une tumeur doit conduire à pratiquer une résonance magnétique nucléaire cérébrale devant toute puberté précoce centrale.

La puberté précoce doit être distinguée de deux variantes de la normale: la prémature thélarche et la prémature adrénarche. La prémature thélarche est un développement isolé des seins chez la fille avant l'âge de 8 ans. Elle se distingue de la puberté précoce par l'absence de tout autre caractère sexuel secondaire, d'accélération de croissance et d'avance de la maturation osseuse. L'évolution va vers une non-progression et même une régression dans la majorité des cas. Elle survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans mais peut se présenter chez des filles plus âgées. La prémature adrénarche est le développement prématuré de la pilosité pubienne avant 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon. Elle peut s'accompagner d'une discrète élévation des androgènes surrénaliens (DHEA sulfate) et d'une légère avance de la maturation osseuse. Elle semble prédisposer au syndrome des ovaires polykystiques et au syndrome métabolique (5).

TRAITEMENT

Le traitement de la puberté précoce centrale a été révolutionné par l'utilisation d'agonistes retard de la GnRH. L'occupation prolongée des récepteurs à la LHRH par ces agonistes empêche la stimulation pulsatile par la LHRH

endogène nécessaire à la sécrétion normale des gonadotrophines hypophysaires (4).

Tableau 2. Étiologies des pubertés précoces

Puberté précoce centrale
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Idiopathique ▶ Adoption internationale ▶ Tumeurs du système nerveux central : <ul style="list-style-type: none"> – hamartome hypothalamique – gliome du chiasma – astrocytome hypothalamique ▶ Atteinte du système nerveux central (non tumorale) : <ul style="list-style-type: none"> – kyste arachnoïdien – hydrocéphalie – post-radiothérapie – infections – traumatisme crânien ▶ Syndromes: neurofibromatose, sclérose tubéreuse, Silver-Russel ▶ Mutation activatrice de la kisspeptin/kisspeptin receptor ▶ Correction/traitement d'une exposition prolongée aux stéroïdes sexuels
Puberté précoce périphérique : plus rare (pseudo-pubertés précoces)
<p>Chez la fille</p> <p>Sécrétion d'oestrogènes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ tumeur ovarienne, surrénale, kyste ovarien ▶ syndrome Mac Cune Albright <p>Chez le garçon</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ sécrétion tumorale de hCG ▶ sécrétion d'androgènes : testicule ou surrénale : <ul style="list-style-type: none"> – tumeur surrénale – tumeur des cellules de Leydig – testotoxicose liée à une mutation activatrice du récepteur de LH (familiale) <p>Chez les deux sexes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ hyperplasie congénitale des surrénales

hCG : human Chorionic Gonadotrophin

Les objectifs du traitement freinateurs visent d'une part à faire régresser ou à stabiliser les signes de développement pubertaire. Ceci est particulièrement important quand la puberté survient très en avance, créant un décalage important par rapport aux pairs dans le processus de maturation. S'il a été clairement rapporté que les jeunes filles ayant eu leur règles tôt (avant 11 ans) ont plus de comportements à risque ou délinquants, des rapports sexuels plus précoces et plus fréquents, peu d'études ont évalué l'impact psychologique et comportemental de la puberté précoce ainsi que les effets du traitement à ce niveau. D'autre part, le traitement vise à améliorer la taille, dont on sait qu'elle peut être compromise par la puberté précoce induisant une fusion précoce des cartilages de croissance. Le bénéfice du traitement sur l'amélioration du pronostic de taille a clairement été démontré chez les patientes présentant une puberté précoce avant l'âge de 6 ans (gain moyen de 9 cm). Le traitement des filles présentant une puberté au-delà de 8 ans n'est d'aucune utilité en terme d'amélioration de la taille adulte. Pour les patientes présentant une puberté entre l'âge de 6 et 8 ans, celles présentant une forme rapidement évolutive peuvent observer un gain relatif de taille après traitement (4cm) alors que celles présentant une forme lentement progressive atteignent une taille adulte normale sans traitement (4).

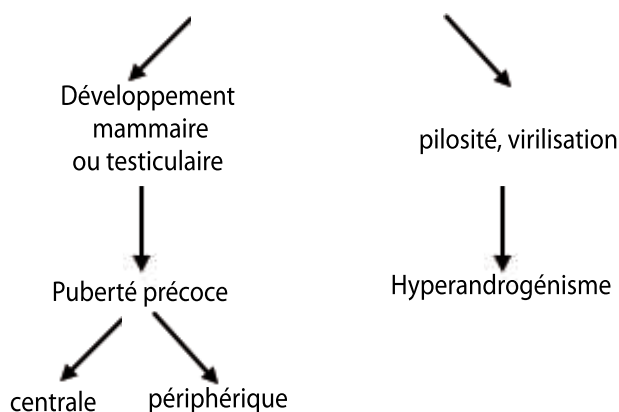
Le traitement des pubertés précoces périphériques, résistantes aux agonistes de la LHRH, vise à bloquer l'action des

stéroïdes sexuels. Différents traitements sont actuellement à l'étude en fonction de l'étiologie, utilisés seuls ou en association (inhibiteurs de l'aromatase et/ou des récepteurs aux oestrogènes, antiandrogènes) (5).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Signes pubertaires précoces (<8 ans filles; <9 ans garçons)

- ▶ Signe isolé avec une vitesse de croissance et un âge osseux normaux: revoir après 6 mois
- ▶ Signes associés à une accélération vitesse de croissance et une avance de l'âge osseux:



RÉFÉRENCES

1. Lingtart A, Lahlou N, Adamsbaum C, Roger M, Carel JC. Pubertés précoces. In : *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 10-033-C-10, Elsevier Masson SAS, Paris, 2012.
2. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent Secular Trends in Pubertal Timing: Implications for Evaluation and Diagnosis of Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr* 2012; 77(4): 137-145.
3. Parent AS, Rasier G, Gerard A, Heger S, Roth C, Mastronardi C, Jung H, Ojeda SR, Bourguignon JP. Early Onset of Puberty: Tracking Genetic and Environmental Factors. *Horm Res Paediatr* 2005; 64 (suppl 2): 41-47.
4. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics* 2009; 123 (3): e752-e762.
5. Fuqua JS. Treatment and Outcomes of Precocious Puberty: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (6): 2198-2207.

Correspondance

Pr. VÉRONIQUE BEAULOYE
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Unité d'endocrinologie pédiatrique
 Université Catholique de Louvain
 B-1200 Bruxelles

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE

O.S. Descamps (1)

Familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common fatal genetic diseases, affecting over 25,000 Belgians. It is responsible for very high cholesterol levels (> 300mg/dL) from birth, along with an increased risk of early vascular, cardiac, and cerebral complications, such as myocardial infarction and stroke, from the age of 30 years onwards in men and 40 in women. Cardiovascular complications may, however, be prevented by means of early diagnosis and proper treatment, ideally started in childhood.

KEYWORDS

familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL cholesterol, genetics, atherosclerosis

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une des maladies génétiques mortelles les plus fréquentes, touchant plus de 25.000 Belges. Elle est responsable de taux sévèrement élevés de cholestérol (> 300mg/dl) depuis la naissance et d'un risque dramatiquement précoce de complications vasculaires, cardiaques ou cérébrales dès l'âge de 30 ans chez les hommes, et 40 ans chez les femmes. Avec un diagnostic précoce et un traitement adéquat, idéalement commencé dès l'enfance, il est possible toutefois d'éviter toute complication cardiovasculaire.

INTRODUCTION

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est causée par la présence d'un (seul) allèle muté (état hétérozygote) des gènes LDLR, codant le LDL récepteur, APOB codant l'apolipoprotéine B responsable de la liaison entre particules LDL et leur récepteur (1) ou PCSK9 codant pour la « Protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 » qui facilite la dégradation lysosomiale des récepteurs aux LDL (2) (Figure 1). Un seul allèle muté contribue à réduire de 50 % l'épuration hépatique des lipoprotéines LDL, produisant ainsi un taux de LDL-cholestérol (LDL-C) deux fois supérieur aux taux habituels depuis la naissance.

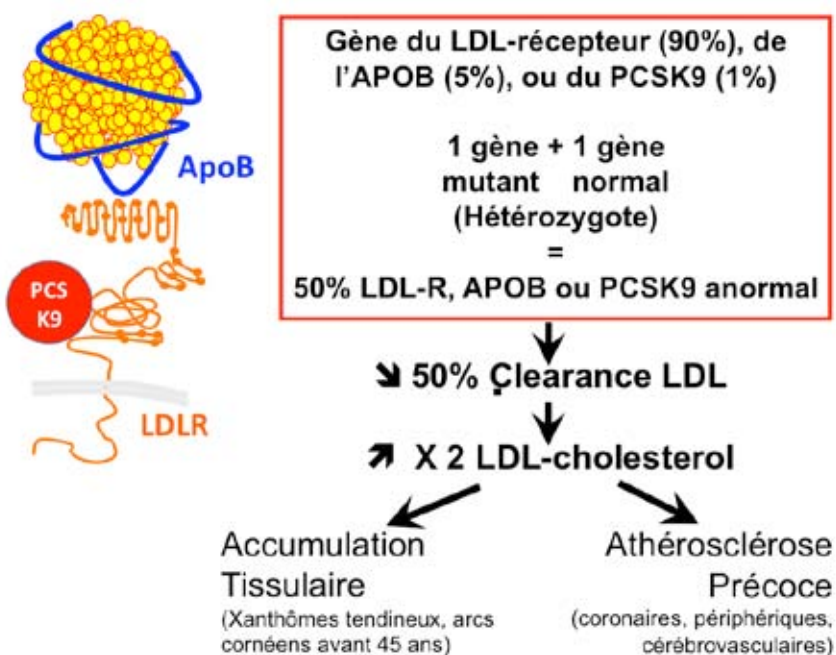


Figure 1. Physiopathologie de l'hypercholestérolémie familiale

MOTS-CLÉS ► Hypercholestérolémie familiale, maladies cardiovasculaires, prévention cardiovasculaire, lipoprotéines, LDL cholestérol, génétique, athérosclérose

Le cholestérol se dépose ainsi dans les parois artérielles conduisant à des complications cardiovasculaires précoces. Ils se déposent aussi typiquement dans d'autres tissus produisant l'apparition d'**arcs cornéens** (ressemblant aux gérontoxons mais à un âge plus précoce) et des **xanthomes tendineux** (nodosités sur les tendons des mains ou sur les tendons d'Achille) (Figure 2). Étant donné le caractère autosomal dominant de la transmission de la maladie, d'autres membres de la famille présentent un tableau semblable à celui du patient.

Il existe aussi une forme homozygote où les deux copies de gènes sont anormales. Le système de capture est alors quasiment aboli et le taux de cholestérol LDL s'élève parfois jusqu'à 10 fois les valeurs habituelles, au point de produire des problèmes cardiaques dès l'enfance. Cette situation est cependant bien plus rare (1/1000.000, moins de 10 cas connus en Belgique) et nous n'en parlerons pas ici pour nous concentrer sur la forme hétérozygote, plus fréquente.

La prise en charge de l'hypercholestérolémie familiale a fait récemment l'objet de recommandations européennes pour la prise en charge chez l'enfant et l'adolescent (3) ainsi que l'adulte (4), suivant en cela la mise sur pied de réunions de *consensus* dans de nombreux pays, dont la Belgique (5).

Bien que l'HF et sa physiopathologie soient bien connues et bien que ses complications soient parables, elle reste une affection héréditaire encore largement sous-

diagnostiquée et sous-traitée.

Cet article a pour but de sensibiliser le corps médical sur l'urgence de cette problématique et de développer des solutions pour la résoudre.

LES PROBLÈMES

L'hypercholestérolémie familiale (HF), bien que fréquente et sévère reste encore sous-diagnostiquée et sous-traitée.

2.1. Fréquence ... Plus qu'on ne croit

Des études plus récentes (4) suggèrent de plus en plus l'idée qu'elle est bien plus répandue qu'on ne le pensait : 1/200 à 1/400. Au minimum, donc l'HF (Tableau 1) touche plus de 25.000 Belges. Ce serait donc la maladie génétique mortelle la plus fréquente.

2.2. Complications ... désastreuses et prématurées

Ce taux de LDL-cholestérol très élevé (190-250 mg/dl) depuis la naissance (Tableau 1) produit des dépôts précoces et progressifs de cholestérol dans les parois artérielles et donc la survenue de **maladies cardiovasculaires** (MCV) entre 30 et 50 ans, même en l'absence de diabète, d'hypertension ou de tabagisme. **Avant l'ère des statines, 40 % de ces hommes et 15 % de ces femmes en souffraient avant l'âge de 50 ans.**



Figure 2. Xanthômes tendineux et arcs cornéens

Les xanthômes tendineux se retrouvent sur les tendons extenseurs mais sont surtout visibles aux tendons d'Achille et plus rarement sur la face externe des mains. Parfois seulement un épaissement du tendon d'Achille est perceptible à la palpation (comparez avec vos propres tendons). Les arcs cornéens sont pathognomoniques lorsqu'ils sont détectés avant l'âge de 45 ans. Ils sont souvent incomplets et nécessitent de lever la paupière pour être vus.

Tableau 1. Caractéristiques biologiques de l'hypercholestérolémie familiale

- **Cause génétique :** mutation d'un allèle sur le gène du LDL récepteur ou de l'apolipoprotéine B ou du PCSK9.
- **Transmission :** **Maladie autosomale dominante:** la maladie s'exprime à l'état hétérozygote et la transmission de parents à enfants est de 50%.
- **Fréquence:** 1 personne sur 400. Soit **25.000 Belges !**
- **Taux de cholestérol élevé :** généralement LDL > 190mg/dl chez l'adulte et > 130 mg/dl chez l'enfant. Pour rappel, les taux moyens « normaux » dans la population belge sont 130 mg/dl chez l'adulte et 90 mg/dL chez l'enfant (< 12 ans)

Ceci donne une bonne idée du pronostic désastreux d'un patient qui ne serait pas traité à temps.

50 ans, soit à un âge où les maladies cardio-vasculaires ont déjà largement eu le temps de s'installer.

2.3. HF reste sous diagnostiquée et sous traitée en Belgique

Il est difficile d'estimer le nombre de patients réellement diagnostiqués pour une HF en Belgique. Sur base des données PHARMANET de l'INAMI (données 2014), environ 13,000 patients bénéficient du remboursement en catégorie A, supposé spécifique pour l'HF, ce qui correspondrait à presque 50% du nombre d'individus souffrant d'HF en Belgique. Vu la non spécificité des critères de remboursement en catégorie A, Il est probable que ces patients n'aient pas tous de réelle HF. Autre fait, lorsqu'on observe la distribution des âges des patients qui reçoivent les statines en catégorie A (Figure 3), on voit que la grande majorité des patients sont traités après l'âge de

LES SOLUTIONS

3.1. Un diagnostic ... clinique et facile

Une HF devrait être suspectée face à un taux élevé de LDL-C ou face à des antécédents personnels ou familiaux de maladie cardiovasculaire (avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes) (Tableau 2).

Chez l'adulte, il est possible de poser le diagnostic avec plus de certitude sur base des critères du *Dutch Lipid Clinic Network* (Tableau 3), qui prennent en compte les taux de LDL-C, les antécédents personnels et/ou antécédents familiaux et les signes cliniques pouvant être présents chez certains patients HF. Il suffit d'additionner le score

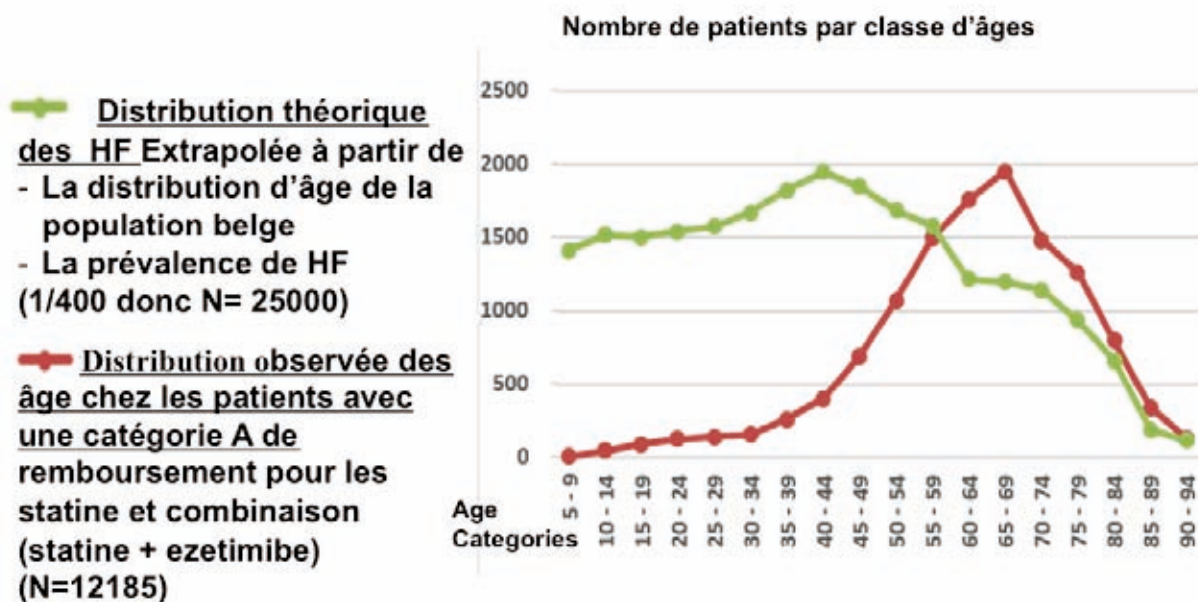


Figure 3. Données Pharmanet sur les remboursements en catégorie A des statines

La distribution en âge observée dans les données PHARMANET des patients recevant les statines en catégorie A est comparée à la distribution théorique des âges des individus porteurs d'une l'hypercholestérolémie familiale (calculée en extrapolant au nombre présumé de patients HF en Belgique, soit 25,000, la distribution d'âge de la population générale belge). On constate que la grande majorité des patients sont traités après l'âge de 50 ans, soit à un âge où les maladies cardio-vasculaires ont déjà largement eu le temps de s'installer.

Tableau 2. Quand faut-il penser à l'hypercholestérolémie familiale ?

- **Cardiovasculaire** : maladie cardiovasculaire précoce dans la famille ou chez un patient (précoce = avant 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes).
- **Cholestérol élevé**, surtout si le taux de LDL-C est très élevé (>190 mg/dL chez un adulte ou > 130 mg/dL chez un enfant) chez le patient ou dans la famille d'un patient (qui ignore encore son taux de cholestérol).
- **C** comme cornéen et arc cornéen (surtout avant 45 ans) mais aussi xanthômes tendineux et éventuellement xanthélasmas (même si ceux-ci sont moins pathognomoniques).

Tableau 3. Critères diagnostiques cliniques d'une hypercholestérolémie familiale chez l'adulte selon le 'Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria for FH' (DLCN).

Le diagnostic est basé sur le nombre total de points obtenus: "**certain**" si > 8 points; "**probable**" si 6-8 points; "**possible**" si 3-5 points. Un **test génétique** est préconisé dès lors que le score > 5

CRITÈRES	POINTS
ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX	
Un membre du premier degré avec maladie cardiovasculaire précoce (H < 55 ans; F < 60 ans) ou un membre du premier degré avec C-LDL > 190mg/dl	1
Un membre du premier degré avec des xanthomes tendineux ou des arcs cornéens ou un enfant de moins de 18 ans avec LDL-C > 135mg/dl	2
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS	
Patient avec maladie coronarienne précoce (H < 55 ans; F < 60 ans)	2
Patient avec maladie vasculaire cérébrale ou périphérique précoce	1
EXAMEN CLINIQUE	
Xanthomes tendineux	6
Arc cornéen avant 45 ans	4
TAUX DE LDL-C (AVANT TOUT TRAITEMENT)	
LDL-C ≥ 330mg/dl	8
LDL-C entre 250 et 329mg/dl	5
LDL-C entre 190 et 249mg/dl	3
LDL-C entre 150 et 189mg/dl	1
TEST GÉNÉTIQUE	
Mutation sur le gène LDL-R, APOB ou PCSK-9	8

H: homme ; F: femme.

Tableau 4. Comment diagnostiquer une hypercholestérolémie familiale chez l'enfant ?

- Taux de LDL-C >190 mg/dl chez un enfant
- Taux de LDL-C >160 mg/dl chez un enfant dont un proche parent a souffert d'une maladie cardiovasculaire prématurée
- Taux de LDL-C >130 mg/dL chez un enfant de parent ayant été clairement diagnostiqué pour une HF, la présence d'un

Dans tous les cas, un test génétique est conseillé pour assurer la certitude d'un diagnostic qui va imposer un traitement médicamenteux pour la vie.

de chaque catégorie pour établir le diagnostic. Ainsi, un patient coronarien de 55 ans chez qui est découvert un LDL-C à 330 mg/dl ou un patient de 42 ans sans antécédent chez qui est découvert un LDL-C de 250 mg/dl et un arc cornéen (Figure 2) ont certainement une HF. Les xanthomes tendineux (Figure 2) sont parfois plus sensiblement détectés par échographie (épaisseur antéropostérieure de plus de 5,8 mm du tendon d'Achille) (6).

Chez l'enfant, les critères qui permettent d'établir un diagnostic formel sont présentés au tableau 4. Chez un enfant d'un parent avec une HF, simplement un taux de LDL-C > 130 mg/dl indique une forte probabilité d'HF (95 %) (Tableau 4). Dans ce cas, un test génétique est conseillé pour assurer la certitude d'un diagnostic qui va imposer un traitement médicamenteux pour la vie.

La démonstration d'une mutation fonctionnelle sur le gène du LDLR, APOB ou PCSK9 prouve de manière univoque l'existence d'une HF. *A contrario*, un test génétique négatif n'exclut pas une HF, car sa sensibilité est d'environ 80 %. Les prélèvements pour une analyse génétique se font sur un tube de sang classiquement réservé pour l'« hémato » (10 ml, tube 'EDTA', bouchon violet)

3.2. HF, un diagnostic familial

En tant que maladie génétique dominante s'exprimant à l'état hétérozygote, le diagnostic d'HF (par test génétique positif ou simplement par critères cliniques) chez un patient doit motiver un dépistage familial extensif : la moitié de sa fratrie ou de sa descendance directe risque d'avoir le même problème (25 % chez les parents du 2^{ème} degré, tels que cousins ...). Y inclure les enfants est essentiel. **Diagnostiquer l'HF dès l'enfance est important : plus le diagnostic est précoce, plus l'adhérence à ces règles thérapeutiques sera facile à obtenir des enfants et plus le pronostic vital sera proche de tout autre individu.**

3.3. Traiter précocement

Le pronostic cardiovasculaire d'une personne avec une HF peut être amélioré et pourrait atteindre celui de toute autre personne si le taux de LDL-C est ramené au niveau des valeurs habituelles dès le plus jeune âge. L'explication est simple comme décrite à la Figure 4. Même si un bon équilibre diététique est impératif, normaliser

les taux de LDL-C nécessitera la prise de médicament. Aucune étude randomisée contrôlée avec placebo n'a été effectuée, pour des raisons évidentes. Toutefois des études d'observation ont bien confirmé le bénéfice d'un traitement hypolipémiant chez les adultes (7) mais aussi chez les enfants (3).

3.3.1 Après 2 ans et avant 8 ans

Il est idéal de commencer un régime hypocholestérolémiant dès l'âge de 2 - 4 ans. Pas avant pour laisser le temps du développement cérébral qui nécessite un apport en graisses variées.

3.3.2 Chez l'enfant de plus de 8 ans

L'objectif sera de ramener le taux de LDL-C à des valeurs plus acceptables tout en le familiarisant avec la prise quotidienne d'un médicament (Tableau 5). Conduire un traitement médicamenteux aussi jeune (avant l'adolescence) facilitera l'adhérence thérapeutique future. Des exceptions tels que taux très élevés (LDL-C > 300 mg/dL chez des enfants hétérozygotes sévères ou chez enfants homozygotes), peuvent justifier la prescription avant 8 ans. **La cible visée est un LDL-C en dessous de 130 mg/dL**, ce que l'on obtiendra facilement à faible dose mais que l'on choisira puissante (telle qu'atorvastatine 10 ou rosuvastatine 10) car ce seront celles-ci qu'il continuera à plus forte dose une fois adulte.

3.3.3 À l'âge adulte

Les cibles recommandées (Tableau 5) seront celles de la prévention de patients à risque élevé : **la cible visée est un LDL-C en dessous de 100 mg/dl** ce qui nécessitera la prescription d'une statine puissante à bonne dose (associée à une réduction de plus de 50% du LDL-C) telle que atorvastatine 20 - 80 mg ou rosuvastatine 10-40 mg souvent combinée à l'ézétimibe.

3.3.4 En cas de complications cardiovasculaires, diabète ou insuffisance rénale

Le taux de LDL-C devra être abaissé en-dessous de 70mg/dl (8, 9) (Tableau 5). Toutefois, étant donné le taux de départ très élevé du LDL-C, une telle cible peut être difficile à atteindre. On compte donc ici sur l'arrivée prochaine de traitement adjuvant tel que les anticorps anti-PCSK9 (10). L'alirocumab (Praluent®) et de

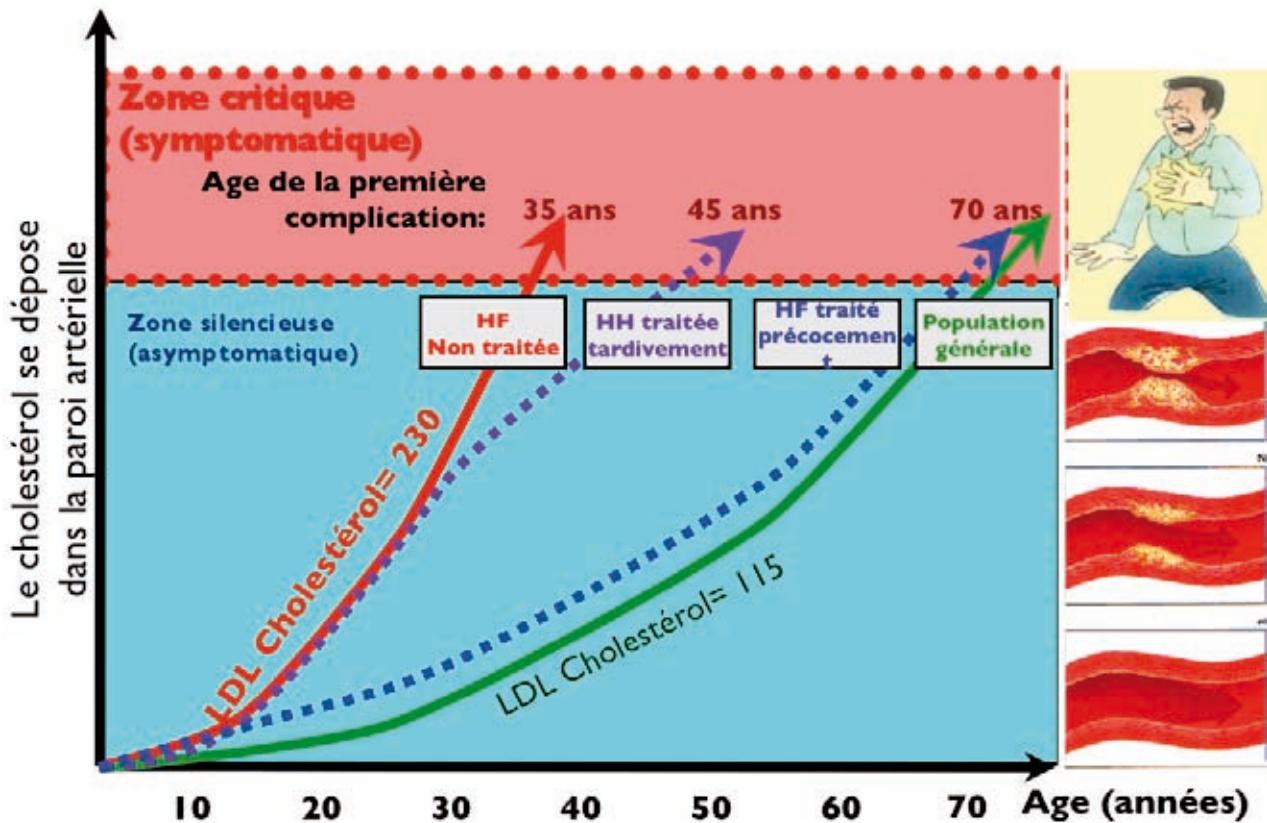


Figure 4. Relation entre accumulation de cholestérol pariétale artérielle et le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire

L'exposition à un certain taux sanguin de cholestérol a un effet cumulatif (qualifié de « cholestérol année »). Cette accumulation qui se concrétise au niveau des artères par l'épaississement progressive des parois et l'émergence de plaques d'athéromes peut résulter, lorsqu'elle atteint un certain degré (niveau critique qui dépend aussi des autres facteurs de risque), à la survenue d'un évènement cardiovasculaire (par rupture de plaques avec embolisation ou thrombose sur le site de rupture). Pour un individu avec un taux de cholestérol LDL bas (< 115 mg/dl), ce niveau critique est atteint à 75 ans. Pour un individu dont le taux de cholestérol est très élevé (par exemple 230mg/dl comme une HF), ce niveau critique est atteint beaucoup plus jeune. Du fait d'une accumulation plus précoce, un traitement commencé seulement à 45 ans ne prolongera la vie que de quelques années ; Commencé à l'âge de 10 ans, il y a un espoir que l'espérance de vie soit identique à tout autre individu.

Tableau 5. Traitement de l'hypercholestérolémie familiale

- **Chez l'enfant < 8 ans**
Régime hypocholestérolémiant dès 4 ans
- **Chez l'enfant > 8 ans**
Commencer statine puissante à petite dose (cible LDL-C < 130 mg/dl)
- **Chez l'adulte**
LDL-C < 100mg/dl si **pas de problème cardiovasculaire (statine ± ézétimibe)**
LDL-C < 70mg/dl si **antécédents cardiaques, diabète, insuffisance rénale** (statine ± ézétimibe ± ...*)

* comme autres thérapies supplémentaires, on peut essayer actuellement les chélateurs des acides biliaires (Questran®, Colestid®) et les fibrates ou, dans l'avenir, les anticorps monoclonaux anti-PCSK9

l'évolocumab (Repatha®) ont été spécifiquement testés auprès de populations de patients HF et ont démontré des résultats extrêmement probants, avec d'importantes chutes du LDL-C permettant d'atteindre moins de 70 mg/dL chez une grande majorité de patients. Bien que leur utilisation soit déjà approuvée dans cette indication par la FDA et l'EMA, les discussions pour le futur remboursement INAMI sont toujours en cours à l'heure actuelle.

3.4. www.belchol.be

Une association de patients pour l'hypercholestérolémie familiale s'est nouvellement formée : elle a pour but de sensibiliser le corps médical sur l'urgence de cette problématique. Elle a également pour objectif d'harmoniser le dépistage et le suivi des familles ainsi que de faciliter le remboursement des tests et des traitements. Belchol a déjà entrepris des actions au niveau du parlement européen (septembre 2015) et du parlement belge (novembre 2015). Sur le site (Figure 5), le patient pourra trouver des informations sur cette maladie qui l'aideront, entre autre, à sensibiliser les membres de sa famille.

3.5. Un remboursement spécial à adapter

Les traitements chez ces patients bénéficient d'un remboursement spécial en catégorie A comme les spécialités d'importance vitale (autres exemples, les médicaments destinés au traitement du diabète ou du cancer). Les critères actuels ne permettent toutefois pas le remboursement chez tous les patients avec une HF, particulièrement les enfants. Ces conditions de remboursement sont en cours de révision et s'adapteront aux critères pour les adultes et les enfants présentés dans les tableaux 3 et 4.

3.6. Des alertes aussi

Belchol, le *Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club*, la *Belgian Society of Chemistry*, et l'Institut Scientifique de Santé Publique ont récemment recommandé tous les laboratoires à attirer l'attention des praticiens par une alerte sur la possibilité d'une hypercholestérolémie familiale dès qu'un taux de LDL-C est anormalement élevé. Cette alerte encouragera le médecin à initier un dépistage de l'HF.

3.7. Projet de dépistage en cascade

Plusieurs expériences sont en cours (« Projet Koala-Lou » dans la région autour de La Louvière) ou en voie de commencer (« projet Bel-Cascade » en Wallonie et en Flandre) pour examiner la faisabilité de programmes de « dépistage en cascade ». L'appellation « cascade » fait référence au fait que, à partir d'une personne chez qui le diagnostic a déjà été confirmé, on peut en retrouver de nombreuses autres susceptibles de présenter la même maladie. Concrètement, le patient connu pour avoir une hypercholestérolémie familiale est informé de cette démarche. Si le patient consent, il rencontre une infirmière qui réalise avec lui l'arbre généalogique de sa famille. Par la suite, elle contacte les autres membres de la famille. Dès qu'une personne entre dans le programme, le médecin généraliste en est informé, afin d'assurer une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique. Celui-ci peut aussi disposer de soutien via des conseils spécialisés.

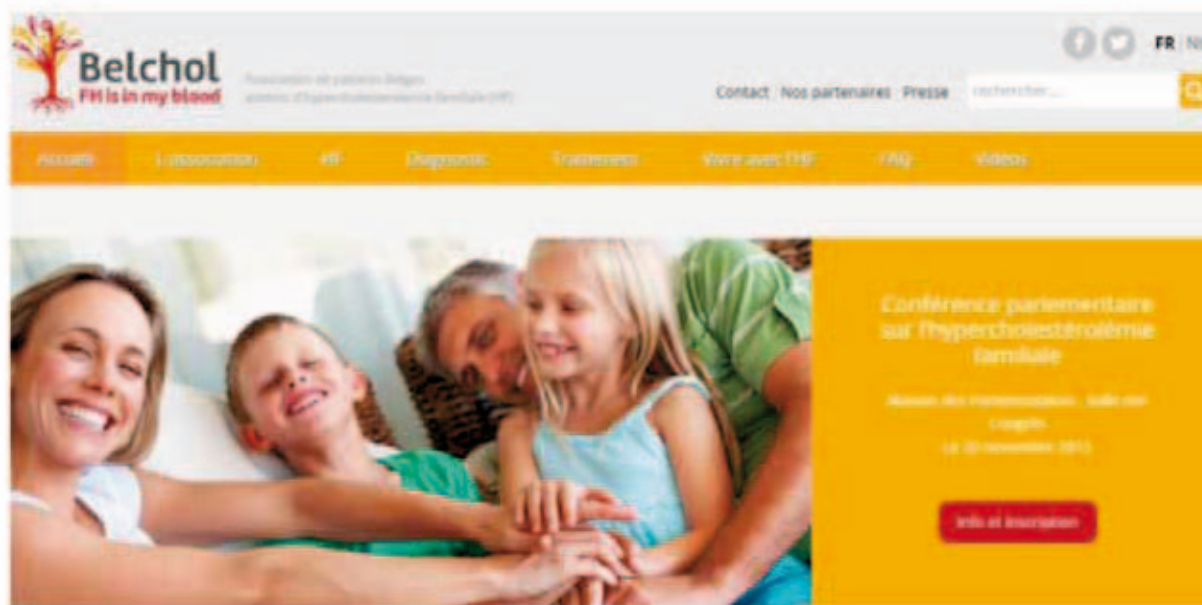


Figure 5. Page web de l'Association Belge de patient pour l'hypercholestérolémie Familiale

CONCLUSIONS

L'hypercholestérolémie familiale (HF) fait partie de ces paradoxes en médecine des maladies aux complications prématurées et dévastatrices, et pourtant encore sous-diagnostiquées et sous-traitées. Elle n'est pas un simple désordre du cholestérol ou une entité génétique exotique, c'est avant tout un désastre familial où des membres de ces familles continuent de souffrir de maladies cardio-

vasculaires, voire décèdent parfois très jeunes, dès l'âge de 30 ans. Et cela de génération en génération, jusqu'à ce que le médecin de famille pense au facteur génétique et donc à l'hypercholestérolémie familiale.

La participation de tous (association de patients, sociétés scientifiques, médecins spécialistes et généralistes, pharmaciens, INAMI, mutuelles) sera nécessaire pour relever le défi de soigner tous les patients souffrant de cette maladie en Belgique.

RÉFÉRENCES

- 1 Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: *Scriver CR, Sly WS, Childs B, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc 2001.
- 2 Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928-933.
- 3 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al.; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36(36):2425-37.
- 4 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al.; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90a.
- 5 Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011;218(2):272-80.
- 6 Descamps OS, Hondekijn JC, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001, 157 : 514-518.
- 7 Versmissen J1, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.
- 8 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
- 9 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012; 67: 118-127.
- 10 Descamps OS. Les inhibiteurs du PCSK9 : une nouvelle classe d'hypolipémiants. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5) : 291-297.

AFFILIATIONS

- ¹ Président de Belchol (Association Belge de Patients pour l'Hypercholestérolémie Familiale www.belchol.be)
Vice-président de la Société Belge d'Athérosclérose

Correspondance

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont
Département de Médecine Interne
7100 Haine Saint-Paul
Tel 064/23 31 67

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com

LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE CLASSE D'HYPOLIPÉMIANTS

O.S. Descamps

PCSK9 inhibitors: a novel class of lipid-lowering agents

The 2003 discovery of a new protein called PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), involved in LDL particle metabolism, resulted in the development of a new class of highly potent cholesterol-lowering agents. Given this context, several monthly or bimonthly subcutaneously administered monoclonal antibodies that inhibit PCSK9 (evolocumab, Amgen; alirocumab, Sanofi/Regeneron; bococizumab, Pfizer) were shown to reduce LDL cholesterol by 45-75%, with a very good tolerance and safety profile. This paved the way for a new therapeutic strategy aimed at helping patients achieve their LDL-cholesterol targets while compensating the statins' limitations of use.

KEYWORDS

familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, cardiovascular prevention, lipoproteins, LDL cholesterol, genetics, atherosclerosis, PCSK9, monoclonal antibodies

La découverte en 2003 d'une nouvelle protéine, la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9), impliquée dans le métabolisme des particules LDL a conduit au développement d'une nouvelle classe de médicaments extrêmement puissants pour abaisser le cholestérol. Ainsi, plusieurs anticorps monoclonaux capables d'inhiber le PCSK9 (évolocumab d'AMGEN, alirocumab de SANOFI/REGENERON et Bocoizumab de PFIZER) en administration sous-cutanée mensuelle ou bimensuelle, permettent de réduire le cholestérol LDL de 45-75%, avec une très bonne tolérance et un bon profil de sécurité. Ceci ouvre la voie à une nouvelle stratégie thérapeutique pour aider les patients à atteindre leurs taux cibles de cholestérol LDL et compenser les limites d'utilisation des statines.

INTRODUCTION

Les recommandations actuelles en prévention cardiovasculaire encouragent au contrôle strict du taux de cholestérol LDL (LDL-C) à moins de 70 mg/dl ou une réduction d'au moins 50% pour les patients à très haut risque cardiovasculaire (1, 2, 3). Les résultats de la récente étude **EUROASPIRE IV (4)** (étude rétrospective, dans la vie réelle, menée dans 24 pays auprès de plus de 16 000 patients coronariens), montrent toutefois que si 93% des patients se voient prescrire une statine, seulement 20% atteignent un taux de LDL-C inférieur à 70 mg/dl visé. Atteindre de telles cibles peut en effet s'avérer difficile lorsque le taux de base de LDL-C est très élevé (par exemple, dans l'hypercholestérolémie familiale) ou lorsque la tolérance aux médicaments est limitée. On sait qu'environ 10% des patients, se plaignent de douleurs musculaires plus ou moins invalidantes (myalgie) (5) dont une partie est probablement liée aux statines. De nouvelles innovations dans le domaine du traitement du LDL-C sont donc encore espérées. Ce présent article explique la découverte et les caractéristiques pharmacologiques et pratiques d'une toute nouvelle médication.

LA PROTÉINE PCSK9

2.1. Découverte

Tout commence en 2003, (6, 7) avec la découverte d'une 3^e cause d'hypercholestérolémie familiale autosomale dominante (HF) (8) dans des familles présentant un phénotype caractéristique mais sans mutation sur les gènes du récepteur aux LDL (LDL-R) ou de l'apolipoprotéine B (ApoB) (9, 10). Dans ces familles, l'hypercholestérolémie est liée à des mutations sur un gène codant pour une protéine appelée PCSK9 (« Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 ») (11). Curieusement, aucune de ces mutations n'étaient destructrices. En 2005, chez les 6.000 participants de la cohorte «Dallas Heart study», sont découverts chez des sujets porteurs de mutations typiquement

destructrices du PCSK9, des taux de LDL-C de 40% inférieurs aux individus sans mutation (12) et également un risque plus faible de maladie coronarienne (Figure 1).

Les expérimentations chez l'animal permettent de clarifier la situation : des souris « knock out pour le PCSK9 » (où avait été supprimé le gène PCSK9), exprimaient plus de récepteurs aux LDL et avaient un taux abaissé de LDL-C (13), tandis que des souris « transgéniques » (surexprimant la PCSK9) avaient des taux élevés de LDL-C.

Ainsi, les patients avec une HF du 3^e type portaient des mutations « gain de fonction », c'est-à-dire produisant, par la substitution d'un acide aminé, la surexpression de la protéine ou la potentialisation de sa fonction tandis que les sujets avec un taux bas de LDL-C avaient des mutations « perte de fonction » capables d'entraîner un déficit en cette protéine.

À ce stade, il est aussi intéressant de rapporter qu'une des participantes de la «Dallas Heart study», était une mutante homozygote du gène PCSK9, ce qui lui conférait une absence totale de protéine sanguine PCSK9. Elle avait un taux extrêmement bas de LDL-C (moins de 20 mg/dL) mais surtout ne souffrait d'aucun problème de santé ou de fertilité (mère de deux enfants). Cette observation suggère la sécurité d'un taux extrêmement bas de LDL-C et la possibilité de se passer de cette protéine PCSK9 sans risque pour la santé (14).

2.2. Comment fonctionne la PCSK9 ?

La protéine PCSK9 est principalement exprimée au niveau hépatique où elle est sécrétée par le foie et circule dans le plasma pour ensuite se lier aux récepteurs des LDL (Figure 2). Cette liaison favorise la dégradation de ces récepteurs dans le compartiment lysosomal, contribuant ainsi à réduire leur nombre à la surface des cellules et donc à ralentir la capture et la dégradation des particules LDL (Figure 2). L'expression du gène PCSK9 est régulée par le facteur de transcription SREBP-2, le même qui régule aussi l'expression du récepteur aux LDL. Ainsi donc, les statines qui augmentent l'activité de ce facteur de transcription SREBP-2¹ par le biais d'une diminution du cholestérol intra-cellulaire, déclenchent non seulement la synthèse de plus de LDL-R, mais augmentent aussi la production et l'activité des protéines PCSK9 (15) qui dégradent ces récepteurs. Ces deux effets opposés contribueraient donc à limiter l'effet hypocholestérolémiant des statines. On voit ici l'intérêt d'une approche thérapeutique combinant statine et inhibition de la PCSK9.

1 SREBP-2 ou sterol regulatory element-binding protein-2 est la protéine qui est stimulée par la baisse de la concentration intracellulaire en cholestérol et active l'expression du gène du récepteur au LDL-cholestérol.

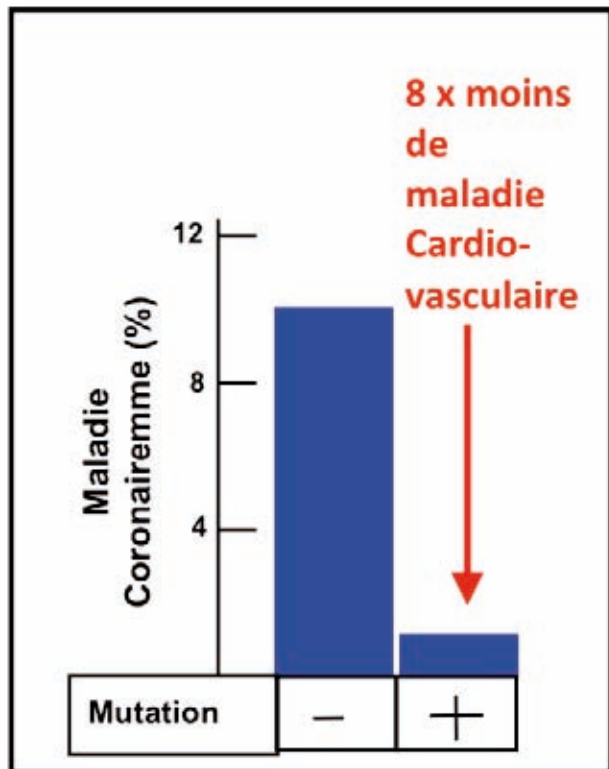
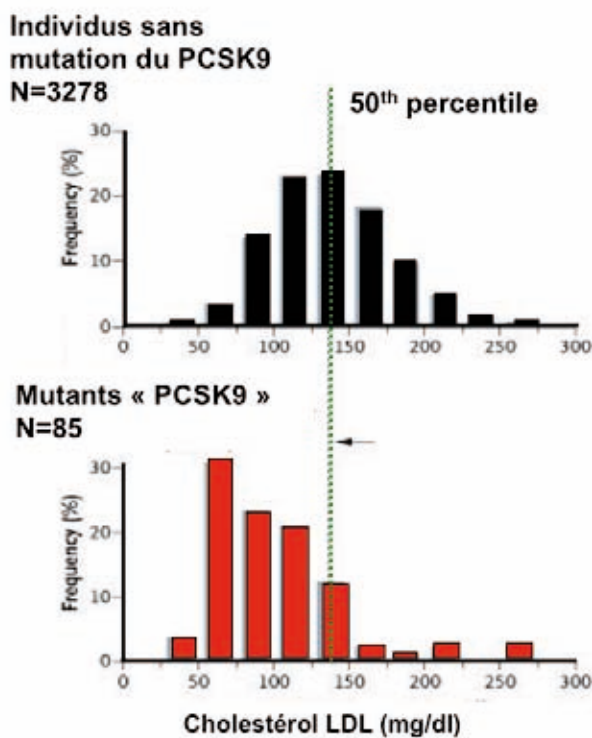


Figure 1. Étude de l'équipe de l'University of Texas Southwestern Medical Center (dirigée par Helen Hobbs et Jonathan Cohen) démontrant l'association entre des mutations sur le PCSK9 et la réduction du LDL-C et de l'incidence de maladie cardiovasculaire dans une population (Dallas Heart Study)

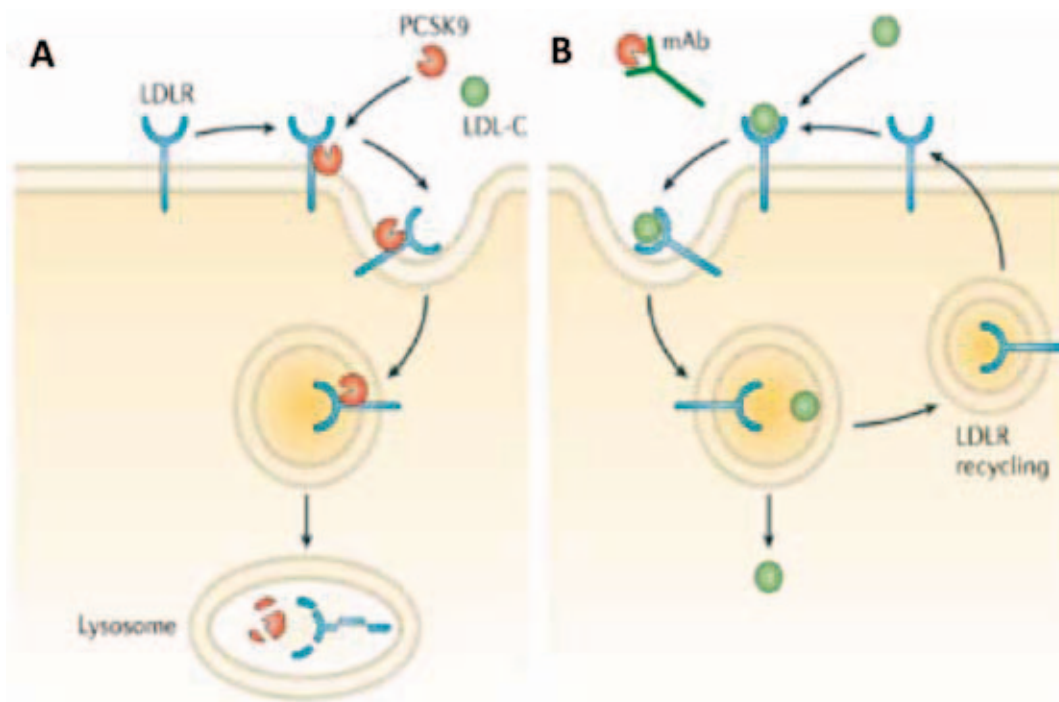


Figure 2. Mécanisme d'action du PCSK9 (A) et des anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (B)

Il apparaît aussi que le PCSK9 intervient dans d'autres fonctions associées à l'athérosclérose comme l'absorption des triglycérides (16) et l'apoptose en milieu inflammatoire (17).

CIBLER LA PCSK9 PAR DES ANTICORPS MONOCLONAUX

L'inhibition de la PCSK9 apparaît comme un nouveau moyen d'action pour agir sur le taux de LDL-C, soit seul, soit en addition de l'action des statines. Une telle stratégie d'inhibition pouvait s'envisager par l'inhibition de la production protéique via des technologies géniques « anti-sense » ou « siRNA » ou par l'inhibition de son fonctionnement via des molécules chimiques. Toutefois, comme le PCSK9 circule dans le sang, ce sont les anticorps monoclonaux dirigés contre PCSK9 qui ont été privilégiés avec le développement depuis 2009, de plusieurs produits : **évolocumab** (Repatha®) de la firme AMGEN, **alirocumab** (Praluent®) des firmes SANOFI/REGENERON et **Bocozicumab** de la firme PFIZER. En neutralisant le PCSK9 circulant, de tels anticorps empêchent la destruction lysosomiale des LDL-R et augmentent ainsi leur expression à la surface des cellules. Les LDL-C en surnombre se lient aux particules LDL circulantes et favorisent l'élimination des LDL de la circulation sanguine (Figure 1 B.).

3.1. Administration et dosages

Les premières études (phase 1) avec ces anticorps anti-PCSK9 ont montré des diminutions dose-dépendantes du

LDL-C, allant jusqu'à -75% avec les plus fortes doses (18). L'amplitude de l'effet est maximale 10 à 20 jours après l'administration et la durée de la baisse du LDL-C qui est aussi dose-dépendante, atteint 60 jours avec les plus fortes doses. Les doses délivrées en pratique sont suffisantes pour saturer complètement les PCSK9 circulantes.

Les anticorps s'injectent par voie sous-cutanée à l'aide d'auto-injecteurs. Chaque auto-injecteur contient la dose unitaire : 140 mg évolocumab (Repatha® d'AMGEN) ; 75 mg ou 150 mg alirocumab (Praluent® de SANOFI). Ces doses sont injectées toutes les deux semaines (ou pour le Repatha®, éventuellement 420 mg toutes les quatre semaines). Ces dispositifs ont l'avantage de rendre le patient autonome et les divers dosages ou fréquence d'administration donnent aux médecins suffisamment de souplesse pour adapter le traitement de leurs patients, en fonction de la réponse du taux de cholestérol LDL.

3.2. Programme d'études cliniques

Des programmes très exhaustifs comme le programme **PROFICIO** pour l'évolocumab (comprenant 20 études cliniques incluant près de 30.000 patients) et le programme **ODYSSEY** pour l'alirocumab (comprenant plus de 10 essais cliniques incluant plus de 22.000 patients) ont évalué la tolérance et l'efficacité de ces anticorps dans diverses circonstances : monothérapie par comparaison avec l'ézétimibe (ex : MENDEL-2, ODYSSEY MONO), en combinaison avec les traitements hypolipémiants habituels (ex : LAPLACE-2, ODYSSEY COMBO I et COMBO II, ODYSSEY OPTIONS I et OPTIONS II).

Ils s'intéressaient surtout à trois catégories de patients qui ne parviennent pas à atteindre leurs taux cibles de LDL-C malgré un traitement hypolipémiant classique. D'abord, **les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH)**, inadéquatement contrôlés par leur traitement hypolipémiant (études RUTHERFORD-2, TAUSSIG (long terme), ODYSSEY FH I et FH II et HIGH FH). L'évolocumab est également étudié chez des patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale homozygote (études TESLA et TAUSSIG). Ensuite, **les patients hypercholestérolémiques qui sont intolérants aux statines** (études GAUSS-2, GAUSS-3, ODYSSEY ALTERNATIVE où les produits sont comparés à l'ézétimibe. Et enfin, tous les autres **patients à risque cardiovasculaire très élevé dont le taux de LDL-C reste encore trop élevé** selon les dernières guidelines (> 70 mg/dl ou une réduction de moins de 50%) (1) et ce malgré un traitement optimal par les hypolipémiants classiques.

3.3. Réduction du LDL-cholestérol et autres lipides

Les anticorps anti-PCSK9 réduisent très significativement les taux de LDL-C : d'environ 40 % par rapport à l'ézétimibe (études ODYSSEY MONO, MENDEL-2 GAUSS-2) et de 55 à 75 % par rapport au placebo lorsqu'ils sont administrés en association avec une statine (études LAPLACE-2, DESCARTES et RUTHERFORD-2). Ces réductions permettent d'amener le taux de LDL-C en dessous de la cible de 70 mg/dl (cible du risque cardiovasculaire très élevé) chez une proportion très importante de patients.

Globalement, tous ces résultats des études de phase 3 sont cohérents pour tous les groupes de patients étudiés, quels que soient leur âge, leur sexe, la présence de diabète, d'une hypercholestérolémie familiale et de maladie cardiovasculaire.

Rareté dans le monde de la lipidologie, plusieurs études avec ces « anti-PCSK9 » ont montré une réduction significative du taux de lipoprotéine(a) (19) ou Lp(a) de manière dose-dépendante, corrélée aux pourcentages de réduction en LDL-C et proportionnelle au taux de base de Lp(a) (20, 21). Le mécanisme précis par lequel anti-PCSK9 abaisse de Lp(a) reste à élucider. On notait aussi la réduction significative du taux de triglycérides (de 5 à 18%) et une augmentation significative du taux d'HDL-C (de 4 à 10%) contribuant à une baisse significative des taux de non-HDL cholestérol.

3.4. Bonne tolérance

À côté d'études précitées de courte durée, d'autres ont examiné aussi la tolérance et la sécurité d'emploi à plus long terme (études DESCARTES, ODYSSEY LONG TERM, OSLER-2). À l'exception de quelques petites réactions cutanées au point d'injection de l'anticorps, les autres effets secondaires observés étaient de même fréquence entre les groupes traités et les groupes placebo. Les effets indésirables plus graves, les décès et les autres effets indésirables musculo-squelettiques, neurocognitifs et hépatiques étaient équitablement répartis entre groupes

traités et placebo, ne suggérant donc aucune inquiétude quant à la sécurité de ces anticorps.

3.5. Réduction du risque cardiovasculaire ?

Deux récentes analyses *post-hoc* de certaines études avec ces agents ont montré que l'utilisation des anti-PCSK9 en ajout d'une statine à dose maximale tolérée réduisait significativement l'incidence des événements cardiovasculaires (22, 23) (Tableau 1). L'étude ODYSSEY LONG TERM, qui est la plus longue avec l'alirocumab montrait une réduction significative des événements cardiovasculaires (1.7% vs 3.3%; p = 0.02) (24). Une analyse combinée des études OSLER-1 and -2 trouva aussi la même réduction de 64% à un an (0.47% vs 2.2%; p = 0.003) (25).

Les résultats des trois études de suivi à long terme (4 ans) en cours actuellement pour vérifier si ces traitements en association avec une statine peuvent contribuer à réduire encore l'incidence des manifestations cardiovasculaires (26, 27); étude FOURIER avec l'évolocumab chez 22.500 patients et l'étude ODYSSEY OUTCOMES avec l'alirocumab chez 18.000 patients et l'étude SPIRE (en cours de recrutement) avec le bocozicumab. Outre l'effet cardiovasculaire, ces études évaluent aussi la sécurité d'emploi de ces traitements avec, notamment, leurs conséquences à long terme sur le système immunitaire et neurologique. Les résultats de deux de ces études (FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES) sont attendus pour fin 2016.

3.6. Quelles indications ?

Le bénéfice cardiovasculaire que l'on peut espérer d'un traitement hypolipémiant dépend essentiellement de l'amplitude de réduction du taux de LDL-C (elle-même dépendante du taux initial et de la puissance à réduire le LDL-C) mais aussi du risque cardiovasculaire initial (Risque Absolu ; RA) du patient (4). Comme cela a été démontré dans toutes les études avec les statines, on peut retenir **que chaque diminution de 40 mg/dl du LDL-C par une statine est associée à une diminution relative du risque d'à peu près 20%** (Réduction du Risque Relatif ; RRR) des événements coronariens, vasculaires cérébraux, et mortels. Plus le risque cardiovasculaire absolu d'un patient est élevé au départ et plus la réduction du LDL-C est importante, plus le bénéfice sera important pour le patient.

Pour apporter un éclairage pratique aux possibilités qu'offrent les anticorps anti-PCSK9, la figure 3 analyse le cas clinique d'un patient dont le risque est estimé à 15% de mortalité à 10 ans ou (puisque le risque global est approximativement trois fois plus élevé que le risque de mortalité) un risque cardiovasculaire global de 60% à 10 ans. De tels risques se rencontrent chez de nombreux patients avec une hypercholestérolémie familiale qui souffrent d'autres facteurs de risque comme le diabète ou qui ont souffert de maladie coronarienne. On peut calculer les effets cliniques d'un traitement optimal actuellement disponible (combinaison atorvastatine 40 mg/ézétimibe 10 qui réduit le LDL-C de 50 à 60%) auquel est ajouté un traitement par anticorps anti-PCSK9 qui

Tableau 1. La réduction des événements cardiovasculaires des études (addition d'anticorps antiPCSK9 à une statine éventuellement combinée à l'ézétimibe)

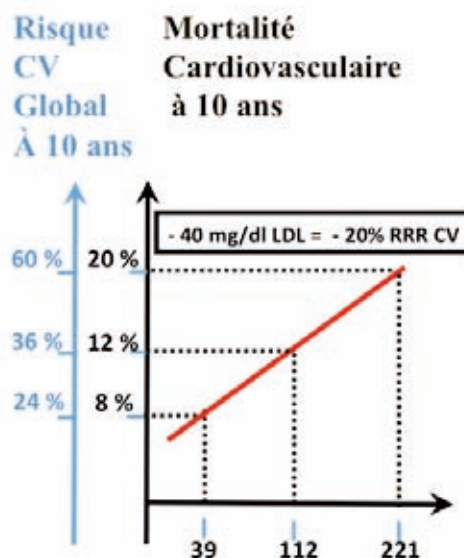
Produits	alirocumab (Praluent® de SANOFI/ REGENERON)	évolocumab (Repatha® de AMGEN)
Etudes	ODYSSEY LONG TERM	OSLER 1 et 2
Nombre de patients	2338 (1550 alirocumab et 788 placebo)	4465 (2976 evolcumab et 1489 « standard of care »)
Durée de <i>follow up</i>	52 semaines	44 semaines
Réductions observées du LDL-C	70 mg/dL (62% réduction)	73 mg/dL (61% réduction)
Réductions calculées des incidents cardiovasculaires (calculés sur base de la droite de régression du CTT)	35%	36%
Réductions observées des incidents cardiovasculaires	54% (18% à 74%)	53% (22% à 72%)

La réduction des événements cardiovasculaires des études (addition d'anticorps antiPCSK9 à une statine éventuellement combinée à l'ézétimibe) s'ajuste assez bien sur la droite de régression déduite de la méta- analyse des études d'intervention avec les statines (170.000 participants) démontre que cha que abaissement de 40 mg/dl résulte en une réduction d'environ 20% de l'incidence des événements cardiovasculaires à 4-5 ans (Infarctus du myocarde, mortalité cardiaque, AVC). Les réductions du risque cardiovasculaire observées avec les analyses des études avec le PCSK9 sont cohérentes avec cette prédiction.

Figure 3. Cas pratique pour illustrer le bénéfice d'associer un traitement par anticorps monoclonaux anti-PCSK9 (Repatha®, Praluent®) à un traitement actuellement maximal (exemple d'une combinaison atorvastatine 40 mg/ ézétimibe 10)

Taux et réduction des lipides exprimées en mg/dL	Base	R/ statine + EZE	+ Anti-PCSK9
Cholestérol total	294	181	146
Cholestérol HDL	44	49	50
Triglycérides	138	103	98
Cholestérol LDL	221	112	39
Réduction du LDL		79	72
RRR CV		-40%	-36%
RA décès CV (10 ans)	20%	12%	8%
RA CV global (10 ans)	60%	36%	24%
NNT		5	3

RRR= réduction du risque relatif
RA = risque absolu
CV = cardiovasculaire
NNT (Number need to treat)



On considère un patient dont le risque cardiovasculaire est très élevé : 20% de mortalité à 10 ans ou 60% de risque cardiovasculaire global (fatal et non fatal à 10 ans)

Avec le traitement combiné atorvastatine 40 mg/ézétimibe 10, la réduction du LDL-C de 221 à 112 mg/dL (réduction de 79 mg/dL) réduit les événements CV de manière relative de 40% [RRR calculé par une simple règle de trois à partir de la relation du CTT -20% de risque pour -40 mg/dL de LDL-C], - réduit donc le risque absolu (RA) de mortalité CV de 20% à 12% [=20% x (1 - RRR)] et le risque absolu CV global, fatal et non fatal de 60% à 36%. À partir de ces chiffres on peut estimer le « NNT » (Number Need to Treat) à 5, c'est-à-dire que 5 patients doivent être traités pendant 10 ans pour éviter la survenue d'un événement cardiovasculaire mortel ou non mortel.

En ajoutant le traitement anti-PCSK9, la réduction supplémentaire de LDL-C de 112 à 39 mg/dL (une réduction de 72 mg/dL) - réduit de manière relative les événements CV de 36% et réduit donc le risque absolu (RA) de mortalité CV de 20% à 8% et le risque absolu CV global, fatal et non fatal de 60% à 24%. Le NNT est ici de 3 patients.

réduit encore le taux de LDL-C de 50 à 60%. Lorsque le taux de LDL-C est encore significativement réduit avec les injections d'anticorps monoclonaux anti-PCSK9, la réduction du risque cardiovasculaire est importante et le NNT (*number need to treat*, soit un bon paramètre pour évaluer le cout-bénéfice) est faible.

CONCLUSIONS

Une décennie à peine s'est écoulée entre la découverte d'un nouvel acteur, le PCSK9, dans le mécanisme d'épuration du cholestérol et son application clinique sous forme d'anticorps monoclonaux inhibant l'activité de cette protéine et permettant une baisse exceptionnelle du LDL-C avec une tolérance excellente.

Ces produits seront potentiellement utiles pour les patients souffrant d'un très haut risque cardiovasculaire qui n'obtiennent pas un contrôle adéquat de leur taux de LDL-C avec les traitements actuels, soit que le traitement est insuffisamment puissant (exemple chez les patients

souffrant d'une hypercholestérolémie familiale), soit que les traitements classiques sont mal tolérés.

En 2015, les agences européenne (*European Marketing Authorization* ou EMA) et américaine (*Food and Drug Administration* ou FDA) des médicaments ont approuvé l'Evolocumab ou Repatha® (Amgen) et l'Alirocumab ou Praluent® (Regeneron/Sanofi), dans les indications d'hypercholestérolémie familiale (y compris Homozygote pour le Repatha®), de taux insuffisamment corrigés de C-LDL en prévention secondaire et d'intolérance aux statines.

Quant au remboursement, des discussions sont en cours à l'INAMI. Un élément important est le coût élevé du traitement comme toutes les autres applications des technologies d'anticorps monoclonaux (en oncologie, par exemple). Sans doute les autorités limiteront-elles l'usage aux patients les plus prioritaires tels que les patients avec une hypercholestérolémie familiale dont les taux de LDL-C restent très élevés et qui cumulent des antécédents cardiovasculaires ou de multiples facteurs de risque.

RÉFÉRENCES

- 1 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-818.
- 2 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012; 67: 118-127.
- 3 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(4): 585-667.
- 4 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, *et al.*; on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2015. pii: 2047487315569401.
- 5 Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19(6): 403-14.
- 6 Descamps OS. From hypercholesterolemia to hypocholesterolemia. *Lipid Letter* 2006; 18(4): 5-9.
- 7 Descamps OS, De Backer G, Balligand JL, Scheen AJ, Persu A, Ducobu J, *et al.*; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis Les inhibiteurs de PCSK9 : une nouvelle stratégie pour abaisser le LDL-cholestérol et prévenir les maladies cardiovasculaires. *Louvain Med* 2014; 133(8): 566-576.
- 8 Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:154-6.
- 9 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, *et al.*; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490.
- 10 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Méd* 2008; 127 : 3-11.
- 11 Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:1546.
- 12 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
- 13 Rashid S, Curtis DE, Garuti R, Anderson NN, Bashmakov Y, Ho YK, *et al.* Decreased Plasma Cholesterol and Hypersensitivity to Statins in Mice Lacking Pcsk9. *PNAS* 2005; 102: 5374-5379.
- 14 Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, *et al.* Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006; 79(3): 514-23
- 15 Dubuc G. *et al.* Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 2004; 24: 1454-9.
- 16 Rashid S, Tavori H, Brown PE, Linton MF, He J, Giunzioni I, *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *Circulation* 2014; 130(5): 431-41.
- 17 Ferri N, Tibolla G, Pirillo A *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis* 2012; 220: 381-386.

RÉFÉRENCES

- 18 Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM *et al.* Effects of AMG 145 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol levels: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 Studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins'. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1888-1898.
- 19 Descamps OS. Nouveauté en dyslipidémie. *Louvain Med* 2016 ; 135 (5) : 259-269.
- 20 Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Langslet G, Bays H *et al.* Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278-88.
- 21 Desai NR, Kohli P, Giugliano RP, O'Donoghue ML, Somaratne R, Zhou J *et al.* AMG145, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin kexin type 9, significantly reduces lipoprotein(a) in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy: an analysis from the LDL-C Assessment with Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined with Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 trial. *Circulation* 2013; 128: 962-9.
- 22 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
- 23 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
- 24 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
- 25 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, *et al.*, Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL-C. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
- 26 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, Honarpour N, Wang H, Liu T, *et al.* Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016; 173: 94-101.
- 27 Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, *et al.* Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682-9.

Correspondance

Dr. OLIVIER S DESCAMPS

Centres Hospitaliers Jolimont
Département de Médecine Interne
7100 Haine Saint-Paul
Tel 064/23 31 67

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de cardiologie
B-1200 Bruxelles. Tel 02/764 2812
olivierdescamps@hotmail.com

▼ 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.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Praluent 75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli - Praluent 150 mg, solution injectable en stylo pré-rempli **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : 75 mg/ml, solution injectable - Chaque stylo pré-rempli à usage unique contient 75 mg d'alirocumab dans 1 ml de solution. 150 mg/ml, solution injectable : Chaque stylo pré-rempli à usage unique contient 150 mg d'alirocumab dans 1 ml de solution. Alirocumab est un anticorps monoclonal humain de type Immunoglobuline G1 (IgG1) produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Solution injectable (injection) en stylo pré-rempli/en seringue pré-remplie. Solution limpide, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Praluent est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire - en association avec une statine seule ou avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre leur objectif de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou - seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. L'effet de Praluent sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie : Avant de débuter un traitement par Praluent, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie ou de dyslipidémie mixte doit être éliminée (par ex. syndrome néphrotique, hypothyroïdie). La dose initiale habituelle de Praluent est de 75 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. Les patients qui nécessitent une diminution plus importante du taux de LDL-C (> 60 %) peuvent commencer le traitement à la dose de 150 mg administrée par voie sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines. La dose de Praluent peut être ajustée individuellement en fonction des caractéristiques du patient telles que son taux de LDL-C avant traitement, son objectif thérapeutique et sa réponse au traitement. Les paramètres lipidiques peuvent être évalués 4 semaines après l'instauration ou l'ajustement posologique du traitement, lorsque l'état d'équilibre du taux de LDL-C est généralement atteint, la posologie pouvant alors être ajustée en fonction des résultats (augmentation ou diminution de la dose le cas échéant). Les patients doivent être traités à la dose minimale nécessaire pour obtenir la réduction souhaitée de LDL-C. En cas d'oubli d'une dose, le patient devra recevoir son injection dès que possible. Les injections suivantes auront lieu aux dates initialement prévues. Populations particulières : **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Praluent chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. **Poids corporel** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids des patients. **Mode d'administration** : Voie sous-cutanée. Praluent est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Praluent ne doit pas être injecté dans des zones d'affections cutanées actives ou dans des zones lésées, telles qu'érythèmes solaires, éruptions cutanées, zones inflammatoires ou infectées. Praluent ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments injectables au même site d'injection. Après une formation sur la bonne technique d'injection sous-cutanée par un professionnel de santé, le patient peut s'injecter lui-même Praluent ou un soignant ou un accompagnant peut le lui administrer. **Précautions à prendre avant la manipulation** : Praluent doit être amené à température ambiante avant l'utilisation puis être utilisé dès que possible. Chaque stylo pré-rempli est à usage unique exclusivement. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDESIRABLES** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales au site d'injection, des symptômes des voies aériennes supérieures et un prurit. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à un arrêt du traitement chez les patients traités par Praluent étaient des réactions locales au site d'injection. Aucune différence n'a été observée dans le profil de sécurité entre les deux doses (75 mg et 150 mg) utilisées durant le programme de phase 3. Tableau résumé des effets indésirables : Les effets indésirables sont présentés selon le système de classification par organe. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : Très fréquent

Price not yet available

Praluent®

alirocumab

Usual
starting
dose

Praluent®
75 mg

Praluent®
150 mg

THE ONLY PCSK9 INHIBITOR WITH 2 STARTING DOSES THAT DEMONSTRATED DIFFERENT LEVELS OF LDL-C LOWERING

(≥ 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). Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez les patients traités par l'alirocumab dans les études contrôlées poolées. **Affections du système immunitaire** : Rare : hypersensibilité, vasculite d'hypersensibilité. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : symptômes des voies aériennes supérieures*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : prurit. Rare : urticaire, eczéma nummulaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : réactions au site d'injection**. * incluant principalement douleurs oropharyngées, rhinorrhées, étourdissements. ** incluant érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité. Description de certains effets indésirables : **Réactions locales au site d'injection** : Des réactions locales au site d'injection, notamment érythème/rougeur, démangeaisons, gonflement, douleur/sensibilité ont été rapportées chez 6,1 % des patients traités par l'alirocumab versus 4,1 % dans le groupe contrôle (recevant des injections de placebo). La plupart des réactions au site d'injection étaient transitoires et de faible intensité. Les taux d'arrêt de traitement dû à des réactions locales au site d'injection étaient comparables entre les deux groupes (0,2 % dans le groupe alirocumab versus 0,3 % dans le groupe contrôle). **Réactions allergiques générales** : Des réactions allergiques générales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe alirocumab (8,1 % des patients) que dans le groupe contrôle (7,0 % des patients) principalement en raison d'une différence dans l'incidence du prurit. Les cas de prurit observés étaient généralement légers et transitoires. De plus, des réactions allergiques rares et parfois graves, telles que l'hypersensibilité, l'urticaire et la vasculite d'hypersensibilité ont été rapportées dans les études cliniques contrôlées. (Voir rubrique 4.4) Populations particulières : **Personnes âgées** : Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez les patients âgés de plus de 75 ans, les données sont limitées dans ce groupe d'âge. Dans les études contrôlées, 1 158 patients (34,7 %) traités par Praluent étaient âgés de > 65 ans, et 241 patients (7,2 %) traités par Praluent étaient âgés de > 75 ans. Aucune différence significative quant à la sécurité ou l'efficacité n'a été observée avec l'augmentation de l'âge. Valeurs de LDL-C < 0,25 g/L (0,65 mmol/L) : Dans les études contrôlées poolées, 796 des 3 340 patients (23,8 %) traités par Praluent ont présenté deux valeurs consécutives de LDL-C < 0,25 g/L, dont 288 patients (8,6 %) présentant deux valeurs consécutives < 0,15 g/L (0,39 mmol/L). Cela s'est produit principalement lorsque les patients ont commencé et poursuivi le traitement à la dose de 150 mg de Praluent toutes les 2 semaines indépendamment de la valeur de LDL-C à l'initiation et de la réponse au traitement. Aucun effet indésirable n'a été identifié comme étant lié à ces valeurs de LDL-C. **Immunogénicité / Anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibodies (ADA))** : Dans les études de phase 3, 4, 8 % des patients traités par l'alirocumab ont présenté des anticorps anti-alirocumab au cours du traitement versus 0,6 % dans le groupe contrôle (placebo ou ézélumibe). La majorité de ces patients ont présenté des taux faibles et transitoires d'anticorps anti-alirocumab, sans activité neutralisante. Chez les patients ayant présenté des anticorps anti-alirocumab, aucune différence sur l'efficacité, la sécurité et la durée d'exposition à l'alirocumab n'a été observée, comparativement aux patients n'ayant pas présenté d'anticorps anti-alirocumab, à l'exception d'un taux plus élevé de réactions au site d'injection. Seul 1,2 % des patients ont présenté des anticorps neutralisants, tous ces patients étaient dans le groupe alirocumab. La plupart de ces patients n'ont eu qu'un seul échantillon neutralisant positif. Seuls 10 patients (0,3 %) ont présenté deux échantillons neutralisants positifs ou plus. Les données ne suggèrent aucune corrélation entre la présence d'anticorps neutralisants et l'efficacité sur la baisse du taux de LDL-C ou la sécurité. Les données d'immunogénicité sont fortement dépendantes de la sensibilité et de la spécificité du test visant à objectiver la présence d'anticorps anti-alirocumab. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@agg-afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : sanofi-aventis groupe - 54, rue La Boétie F - 75008 Paris - France NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/15/1031/002-EU/1/15/1031/003-EU/1/15/1031/008- EU/1/15/1031/009 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION : 23 septembre 2015. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : septembre 2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. Pour des renseignements supplémentaires : Sanofi Belgium - Leonard Da Vinci laan 19 - 1831 Diegem - 02/710 54 00

Sanofi and Regeneron are collaborating in a global development program and commercialization for Praluent®

SANOFI

L'EXAMEN CLINIQUE DU GENOU

A. Deltour MD.

Clinical examination of the knee

Clinical assessment allows determining the type of technical investigation that will facilitate establishing the diagnosis. It must be performed systematically and be guided by the patient's history.

When well conducted, clinical examination contributes to 90% of the final diagnosis.

KEYWORDS

Clinical examination, knee, test

L'examen clinique permet de déterminer le type d'examen technique utile à l'élaboration du diagnostic. Il doit être systématique et sera influencé par l'anamnèse. Bien conduit, il permettra de faire 90% du diagnostic final.

INTRODUCTION

L'anamnèse constitue la phase essentielle dans le cheminement diagnostique. Elle permet d'orienter l'examen clinique qui sera déterminant dans l'obtention du diagnostic finale.

L'un ne va pas sans l'autre !

L'examen clinique comprend différentes phases telles que l'inspection, la palpation, les tests ligamentaires et l'évaluation des douleurs antérieures

OBSERVATION ET INSPECTION

L'examen clinique commence par une observation pointilleuse de la posture du patient, de **sa marche**. La découverte d'une boiterie, d'une anomalie (varus TRUST, recurvatum,...) à la marche ou l'utilisation d'une béquille doivent être notifiées. La longueur des membres inférieurs a son importance.

En effet l'inspection permettra de mettre en évidence **l'axe clinique** du patient. Est-il varus, valgus ou neutre et ce en position debout ou couchée ?

Marche-t-il avec une extension complète ou avec un flessum de genou ?

La mobilité est à quantifier. Existe-t'il un recurvatum, un flessum en extension ou une limitation à la flexion du genou ? L'examen se fait toujours en comparant les deux jambes.

La présence d'un **épanchement articulaire** est facile à identifier par le comblement du récessus sous-quadricipital.

La recherche de **cicatrices** et donc d'antécédents chirurgicaux est importante. Il existe des cicatrices typiques vous permettant d'identifier avec exactitude les antécédents de votre patient (Arthroscopie, section de l'aileron externe, Chirurgie prothétique, plastie du LCA, OTHV).

Une amyotrophie du quadriceps est souvent présente sur le genou pathologique.

En cas de traumatisme ou suspicion d'infection, il faut évidemment vérifier l'intégrité de la peau afin d'exclure une éventuelle fracture ouverte ou fistule sur sepsis.

La visualisation de plaque de psoriasis, de varices ou d'une dermite veineuse peut avoir une influence sur le diagnostique.

La présence de **tuméfaction** type exostose ou kyste para-méniscal est aussi facilement décelable

LA PALPATION

La palpation passe par l'identification des différents points anatomiques clés du genou comme l'identification de la rotule, la tubérosité antérieure, le tubercule de Gerdy, la tête du péroné, les épicondyles fémoraux, l'interligne fémoropatellaire et l'interligne fémoro-tibial interne et externe.

Elle permet de confirmer la présence ou non de liquide intra articulaire par le **testing du glaçon**. Cet épanchement est souvent combiné à un **kyste poplité** palpable en postéro-interne.

La mesure de la circonférence du quadriceps à 10 cm en proximal par rapport à l'extrémité supérieure de la rotule permet d'objectiver ou non une amyotrophie du Quadriceps par rapport au côté controlatéral. Cette analyse se fait en extension complète.

La palpation de crépitations en regard d'une articulation lors de sa mobilisation est souvent le signe d'un problème en regard.

L'ARTICULATION PATELLO FÉMORALE ET LA DOULEUR ANTÉRIEURE

L'évaluation de cette articulation est statique et dynamique. Son inspection permet de visualiser une différence de trophicité du Quadriceps, une hypoplasie du vaste interne ou un gonflement pré patellaire suggestif d'une Bursite pré patellaire.

La mesure du Q angle (nle : H : 14 mm et F : 17 mm) est possible en extension complète.

Le tracking rotulien s'observe lors du passage de l'extension vers la flexion et inversement.

Sur une latéralisation trop importante de la rotule, on peut constater un « **J-sign** ».

Un problème de cartilage peut être provoqué par le **Grinding test** soit par une pression sur la rotule lors de la contraction simultanée du Quadriceps.

Lors d'une suspicion d'atteinte antérieure, il faut toujours penser à examiner la **hanche**. En effet une rotation interne excessive est le signe d'une antéversion majorée accentuant le Q angle. Une rotation interne majorée de 30° par rapport à la rotation interne est pathologique.

Le test de la stabilité de la patella se fait en provoquant une subluxation externe forcée de la rotule. Il est positif en cas de flexion et contraction du quadriceps associé un signe de crispation du patient (**Le « Smilie Test »**) (**Figure 1**).

Une raideur et douleur à la mobilisation de la hanche (**Figure 2**) est suggestif d'une douleur rapportée au genou ce qui constitue clairement un piège. Il n'est pas rare que certains patients se plaignent du genou alors que c'est la hanche qui est pathologique.



Figure 1. Smilie Test

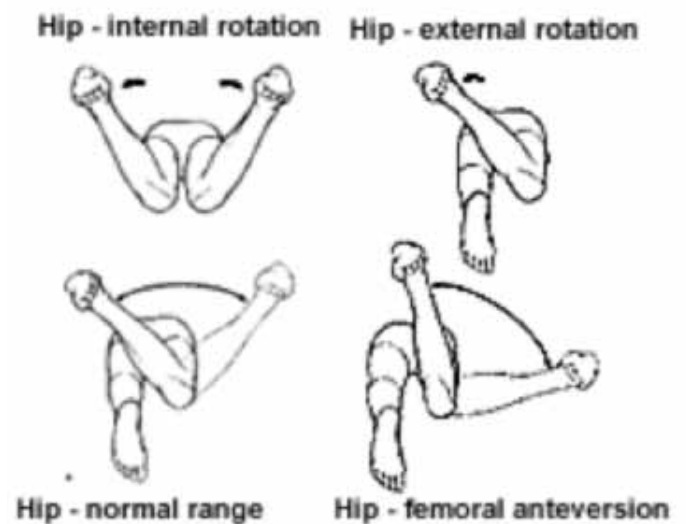


Figure 2. Test de la Hanche

L'ARTICULATION OFÉMORO-TIBIALE

La palpation permet de déterminer si une tuméfaction aux alentours du genou est molle ou dure plaidant plus pour un kyste arthrosynovial ou une exostose (**Figure 3**).

Une atteinte méniscale se caractérise par une douleur sur l'interligne avec la possibilité d'un click ressenti lors de manœuvre en flexion témoignant de la présence d'un flap.

Les tests méniscaux principaux comprennent la palpation de l'interligne méniscal, la manœuvre de **MacMurray (Figure 4)** ou **d'Apley** ou **la marche en canard**. S'ils sont positifs, on suspectera une déchirure méniscale.



Figure 3. Kyste arthro-synovial



Figure 5. Valgus stress



Figure 4. Test de Mac Murray

Les tests de stabilité sagittaux, frontaux et rotatoires permettent de confirmer une atteinte ligamentaire ou multi ligamentaire et capsulaire.

Ces tests consistent à mettre les structures en tension. En fonction du nombre de millimètre d'ouverture, l'instabilité est graduée en stade allant de 0 à III

Le stress en valgus (Figure 5) permet de tester le Ligament latéral interne et la capsule postéro-interne. A 0° d'extension, on évalue le LLI et la capsule postéro-interne. A 30° de flexion on évalue uniquement le LLI.

Le stress en varus (Figure 6) permet lui de tester le Ligament latéral externe et la capsule postero-externe



Figure 6. varus stress

Pour le Ligament croisé antérieur, il y a le **test de Lachman (Figure 7)** à 30° pour tester le faisceau postéro-latéral responsable de la stabilité rotatoire et d'autre part le **tiroir antérieur** à 90° (**Figure 8**) de flexion évaluant le faisceau antéro-médian.

Le Jerk test ou pivot shift sont des tests qui évaluent le mouvement de subluxation antérolatérale du tibia par rapport au fémur. Ils reproduisent les sensations d'instabilité du patient.



Figure 7. Lachman



Figure 8. À 90° testing LCA et LCP

Le ligament croisé postérieur s'évalue à 90° de flexion par son **tiroir postérieur** et par l'avalement de la TTA.

En imprimant une rotation interne ou externe lors du tiroir, on peut clairement identifier la présence d'une anomalie au niveau du point d'angle postéro-interne ou - externe.

L'hyper extension, recurvatum signe une lésion de la capsule postéro-externe.

Ces différents tests permettent de mettre en évidence des anomalies suggérant un diagnostic qui sera confirmé par des examens radiologiques de type Radiographie, Résonance Magnétique et ArthroCT.- Scan En fonction de l'orientation clinique, l'examineur penchera plus pour un type d'examen complémentaire plutôt que l'autre.

Au plus l'examen clinique sera affiné, au plus le diagnostic sera précis.

RÉFÉRENCES

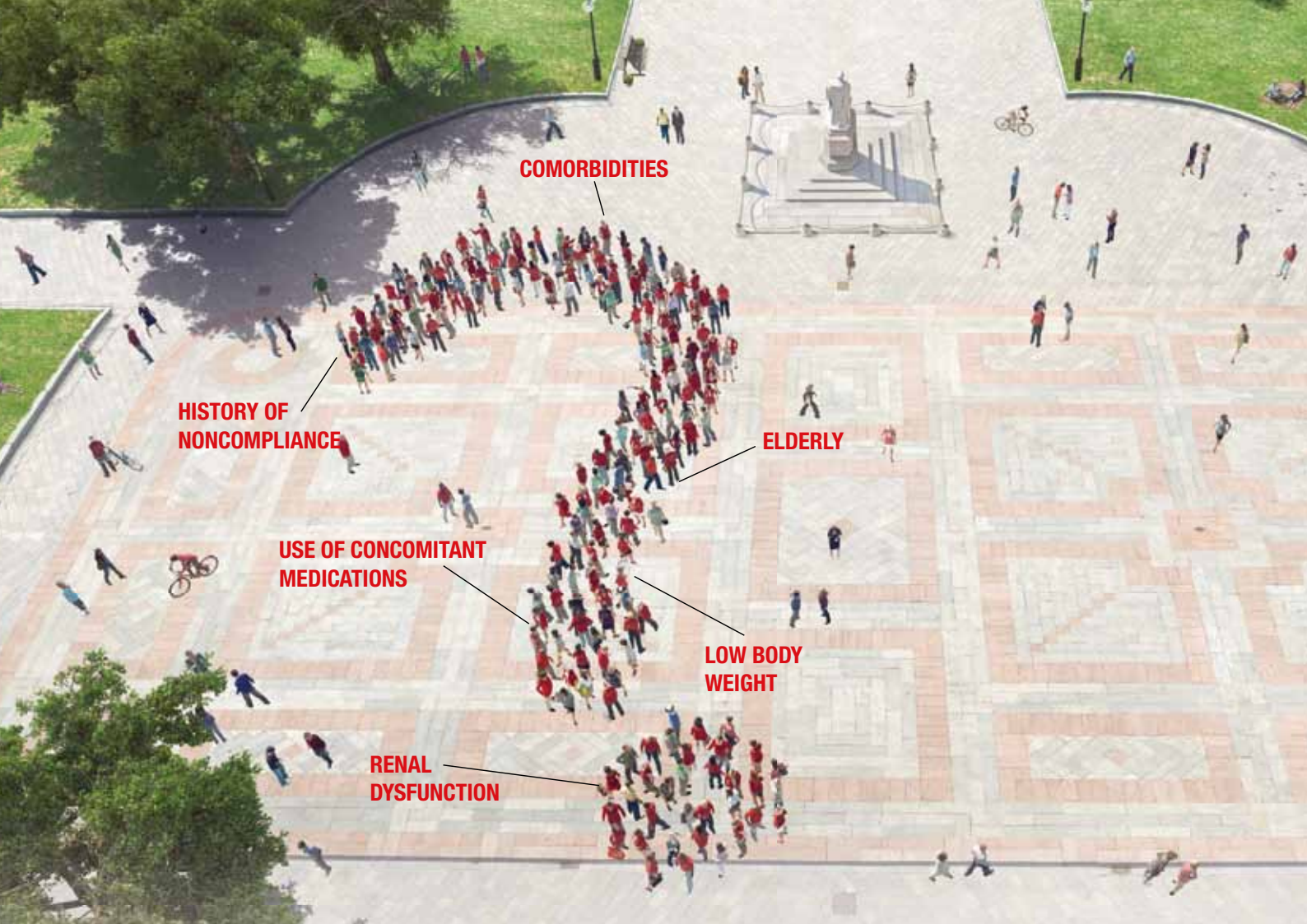
1. Insall and Scott. *Surgery of the Knee*. 5th Edition, Churchill Livingstone.
2. Parvizi J. *The Knee : Reconstruction, replacement and revision*. Data Trace, 2013.
3. Thienpont E, Opsomer G, Koninckx A, Houssiau F. Joint awareness in different types of knee arthroplasty evaluated with the forgotten joint score. *J Arthroscopy* 2014 ;29 :48-51.

Correspondance

Dr. ARNAUD DELTOUR

Clinique Saint-Jean Bruxelles
Boulevard du Jardin Botanique 32, 1000 Bruxelles
Cliniques universitaires Saint-Luc

Chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil locomoteur
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles



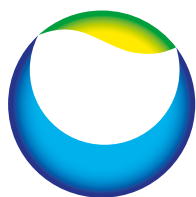
DAIICHI SANKYO IS DEDICATED TO ONGOING RESEARCH IN ORAL ANTICOAGULATION

Clinical trials that are designed to evaluate the effects of patient-related factors in oral anticoagulation will help provide much-needed clarity to physicians when making critical therapeutic choices.¹

Daiichi Sankyo is highly committed to studying oral anticoagulation in a manner that considers patient-related factors. We are conducting clinical research with the goal of providing important information that helps physicians make treatment decisions for patients.

To learn more, visit our Website at www.CoagulationCenter.com.

This website is intended as an educational resource for Healthcare Professionals in the EU, excluding those in the UK. It is not intended for Healthcare Professionals of the US.
Terms & conditions : Daiichi Sankyo Europe GmbH <<http://www.coagulationcenter.com/terms>>
2015 Copyright, Daiichi Sankyo Europe GmbH
Reference: 1. Kaluski E, Maher J, Gerula CM. New oral anticoagulants: good but not good enough! J Am Coll Cardiol. 2012;60(15):1430-1437.



Daiichi-Sankyo

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo pré-rempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo pré-rempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo pré-rempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : *Monothérapie* Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. *Association* En association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les différentes associations). **4.2 Posologie et mode d'administration** *Posologie* En *monothérapie* La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En *association* La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance de la glycémie. Une auto-surveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale. *Patients âgés* Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée (voir rubrique 5.1), la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. *Insuffisants rénaux* Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKD-EPI] < 30 ml/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée. Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2). *Insuffisants hépatiques* Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Mode d'administration* Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intrasculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Effets indésirables** *Résumé du profil de sécurité* Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémifiants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. *Liste tabulée des effets indésirables* Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 ; < 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; < 1/1 000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; < 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence.

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

Diabète de type 2

trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

2 petits clics... un grand déclic !

- Un agoniste du récepteur du GLP-1 en 1 injection hebdomadaire⁽¹⁾
- Un stylo prêt à l'emploi sans reconstitution⁽²⁾
- Diminution significative de l'HbA_{1c}⁽¹⁾

UNE PREMIÈRE OPTION
après échec aux antidiabétiques oraux

100% remboursé en trithérapie[§]

NOUVEAU
dans la gamme
de *Lilly*

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

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

* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l[†] Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. *Description de certains effets indésirables* **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % et 10,9 % ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observés avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps anti-médicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurales des portions GLP-1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP-1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps anti-médicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps anti-médicament dulaglutide sur les changements de l'HbA_{1c}. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps anti-médicament dulaglutide. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, erythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt de traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt de traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles (site web : www.afmps.be ; adresse e-mail : adversedreactions@afmps.be), ou, au Luxembourg, via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L-2120 Luxembourg (https://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : sep 2015 STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>



LA RÉHABILITATION AMÉLIORÉE OU LE "FAST-TRACK" APRÈS CHIRURGIE COLORECTALE: 10 ANS PLUS TARD

A. Hartman (1), D. Leonard (1), R. Bachmann (1), N. Abbes Orabi (1), Ch. Remue (1), A. Kartheuser (1)

Au nom du groupe intermétiers Fast-Track (2)

Enhanced recovery or "Fast-Track" following colorectal surgery: 10 years later...

The concept of enhanced recovery, also termed "Fast-Track", was introduced in Denmark in the 1990's by Henrik Kehlet with the aim to improve post-surgery recovery. This multimodal approach seeks to reduce surgical stress through optimized patient care in the pre-, intra-, and postoperative periods.

In light of the most recent literature, this article provides a review of the different enhanced recovery program items that we have been using for the past 10 years in our colorectal surgery unit.

KEYWORDS

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), Fast-Track, colorectal surgery

La réhabilitation améliorée après chirurgie, ou Fast-Track, est un concept introduit par Henrik Kehlet au Danemark durant les années nonante. C'est un programme qui a pour but de réduire l'impact du stress chirurgical en optimisant les soins en périodes pré-, per-, et postopératoires.

Notre objectif est de revoir, à la lumière de la littérature récente, les différentes mesures du programme de réhabilitation améliorée que nous utilisons depuis 10 ans dans notre unité de chirurgie colorectale.

INTRODUCTION

La réhabilitation améliorée après chirurgie, ou Fast-Track, a été introduite en chirurgie colorectale en 1997 par le chirurgien danois Henrik Kehlet. Il s'agit d'un programme pluridisciplinaire et intermétiers ayant pour but de réduire au maximum l'impact du stress chirurgical sur l'homéostasie physiologique du patient (1, 2).

À l'origine, le programme comprenait les quatre points suivants: chirurgie mini-invasive, analgésie multimodale basée sur la péridurale thoracique, nutrition entérale précoce et mobilisation précoce.

Au fil des années, d'autres éléments sont venus s'ajouter afin d'optimiser la préservation de la fonction intestinale, de maximaliser l'analgésie, et de préserver la mobilité du patient pour ramener celui-ci au niveau préopératoire le plus rapidement possible après une chirurgie majeure (3, 4).

Plusieurs travaux démontrent que la réhabilitation améliorée réduit globalement les complications postopératoires, avec une diminution de la durée d'hospitalisation et une amélioration de la survie à long terme (2, 4, 5, 6, 20, 38).

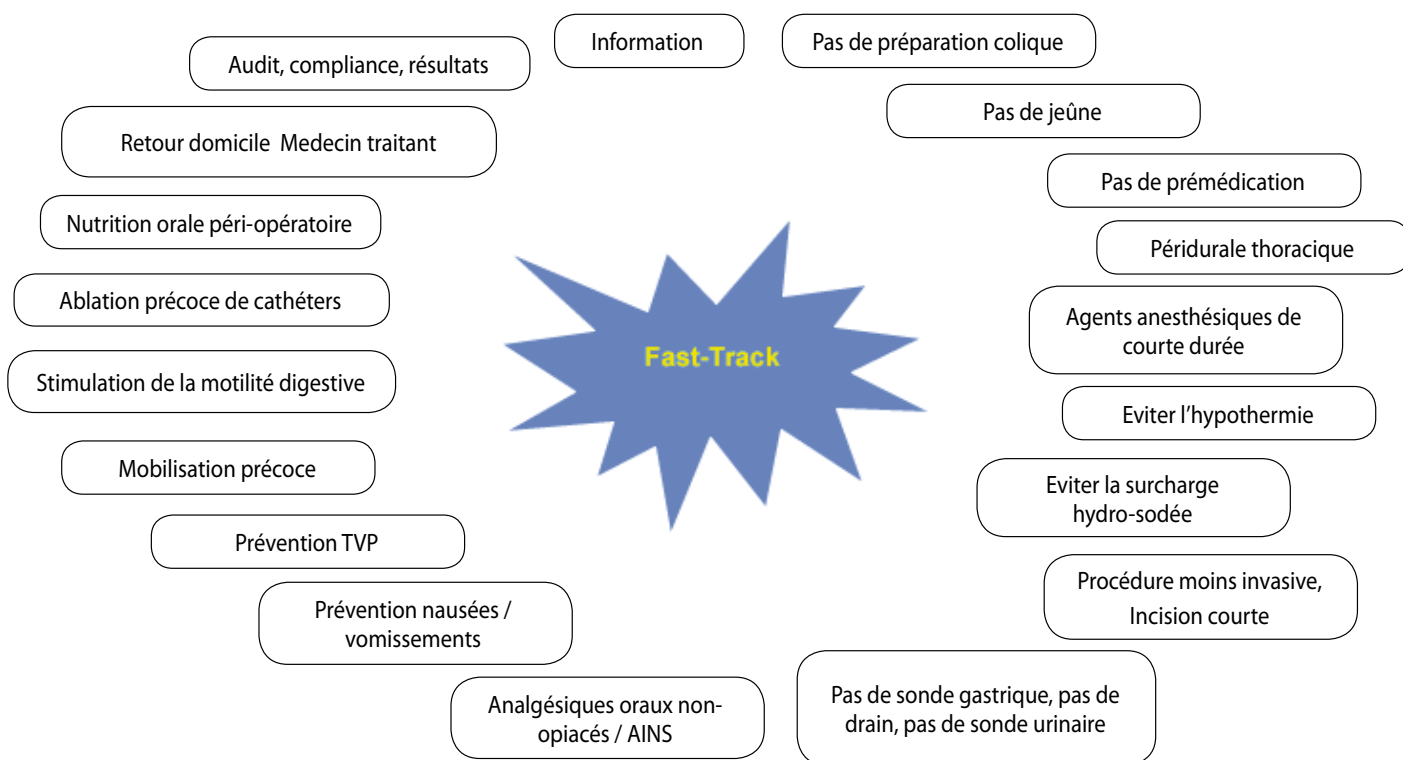
Aujourd'hui, notre programme Fast-Track comporte 19 mesures qui s'étendent du pré- au postopératoire. Il s'agit d'un ensemble de mesures qui agissent en synergie (5, 19) [Figure 1].

L'implémentation d'un projet de réhabilitation améliorée repose sur une équipe multidisciplinaire et intermétiers qui comportent chirurgiens, anesthésistes, infirmiers(ères), kinésithérapeutes, diététicien(e)s, médecins généralistes, ... (7).

Les indications actuelles d'inclusions dans le programme Fast-Track sont:

- les patients autonomes, volontaires et dynamiques sans altération de l'état général, encadrés pour un retour à domicile et secondés par le médecin traitant ;
- les pathologies coliques telles que diverticulite, polyposé, volvulus ou cancer. Les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques (recto-colite ulcéro hémorragique et maladie de Crohn) peuvent être inclus selon leur état clinique.

Figure 1. Les 19 mesures du programme Fast-Track en chirurgie colorectale (8)



Le rôle du médecin traitant est d'identifier les patients qui pourraient bénéficier potentiellement du protocole Fast-Track.

Les patients présentant une pathologie rectale ou nécessitant une stomie, les patients traités en urgence, les patients à risque anesthésiologique élevé (score de l'*American Society of Anesthesiology* (ASA) IV), ou présentant des antécédents neuropsychiatriques, un contexte socio-familial défavorable ou une anxiété majeure sont exclus du programme.

MESURES PRÉOPÉRATOIRES

• **L'information du patient** doit être simple, précise et peut être donnée de diverses manières (entretiens, brochures, etc.) (9). Des travaux ont montré qu'une information de qualité pouvait réduire l'anxiété pré-opératoire du patient ainsi que sa perception douloureuse en post-opératoire (39). Lors de cette séance d'information, il est également essentiel de dépister les facteurs de risque de complications post-opératoires afin d'optimiser la prise en charge pré-opératoire du patient. Les points d'attention se porteront notamment sur les habitudes tabagiques et la consommation d'alcool du patient. En effet, un arrêt pré-opératoire de 4 semaines de ces deux substances permet de réduire le taux de complications (4, 40, 42). L'état nutritionnel devra également être évalué car une nutrition adéquate est liée à une diminution du risque d'infection et de fistule anastomotique ainsi

qu'à une meilleure cicatrisation (4, 9, 10, 11). L'éducation nutritionnelle, comme élément important du programme de réhabilitation améliorée, est utile afin de réduire les complications de la dénutrition et de favoriser la reprise de l'alimentation en période postopératoire immédiate (11).

Dans notre institution, la première information est donnée par le chirurgien lors de la première consultation. Une brochure d'information générale est remise au patient. Cette information préopératoire est complétée par l'anesthésiste, l'infirmière-référente et la diététicienne. L'anesthésiste recherche les facteurs de risque, réfère si nécessaire à un confrère pour un avis, adapte les traitements, transmet le plan d'anesthésie et de prise en charge de la douleur.

L'infirmière-référente détecte tout problème psychosocial à référer à l'assistante sociale, informe le patient sur le déroulement de son hospitalisation et lui donne les contacts nécessaires pour toute question éventuelle. La diététicienne interroge le patient afin de dépister une dénutrition, la traiter et adapter les premiers repas postopératoires.

En cas de pathologie cancéreuse, une immuno-nutrition (Oral Impact®) est proposée quel que soit l'état nutritionnel. Cette immuno-nutrition permet une meilleure cicatrisation, une diminution du taux d'infections postopératoires et une diminution de la durée moyenne d'hospitalisation (4, 9, 13). En cas de dénutrition, l'immuno-nutrition sera poursuivie en postopératoire (9, 13, 14, 15).

Si le patient n'est pas dénutri, une prescription d'Oral Impact® à domicile durant 5 jours préopératoires est suffisante. L'emploi en postopératoire n'a montré aucun bénéfice. Par contre si le patient est dénutri, la prescription se fera pendant 7 jours supplémentaires durant la période postopératoire (9, 13, 14, 15).

- **La préparation colique** n'est actuellement plus d'application pour les colectomies, contrairement aux proctectomies où la préparation reste une routine préopératoire (4, 6, 8, 9, 16).

- **L'absence de jeûne** par la prise de liquide claire jusqu'à 2 heures avant une chirurgie réglée et en cas d'absence de facteur de risque de régurgitation est sans danger et sans risque d'inhalation (4, 10, 12).

Pour les patients ayant une chirurgie abdominale majeure, la prise préopératoire d'hydrates de carbones diminue la durée d'hospitalisation et diminue la résistance à l'insuline postopératoire sans modifier le taux de complications postopératoires (17, 18).

Dans notre institution, nous évitons le jeûne préopératoire par la prise de 400 ml d'une boisson sucrée à 12% non gazeuse deux à trois heures avant la chirurgie. Ce processus diminue la faim, la soif, l'anxiété, la résistance postopératoire à l'insuline et permet de maintenir un état anabolique (8, 11, 16, 17).

Notons que l'administration de liquide sucré préopératoire reste le principal facteur indépendant de raccourcissement de la durée d'hospitalisation et ne semble pas montrer d'effets positifs sur la sensation de fatigue ou de bien-être postopératoire (10).

- **La prémédication** idéale doit permettre de rencontrer les objectifs suivants: sédation de courte durée, anxiolyse, amélioration de l'hémodynamique peropératoire et diminution des complications postopératoires. Le recours systématique à une benzodiazépine a tendance à augmenter la sédation postopératoire et ne semble pas influencer la douleur si elle est débutée en période préopératoire (4, 8, 9). Dans notre protocole, nous

poursuivons les traitements anxiolytiques du patient pris habituellement afin d'éviter les sevrages, poursuivons les bêta-bloquants et introduisons de la clonidine (si le patient n'est pas bêta-bloqué). En cas d'anxiété majeure, une benzodiazépine de courte durée d'action pourra être ajoutée (12).

MESURES PEROPÉRATOIRES

- **Les techniques anesthésiologiques** doivent tendre vers une diminution de la réponse au stress chirurgical et assurer un équilibre hydro-électrolytique peropératoire (4, 9, 20, 21).

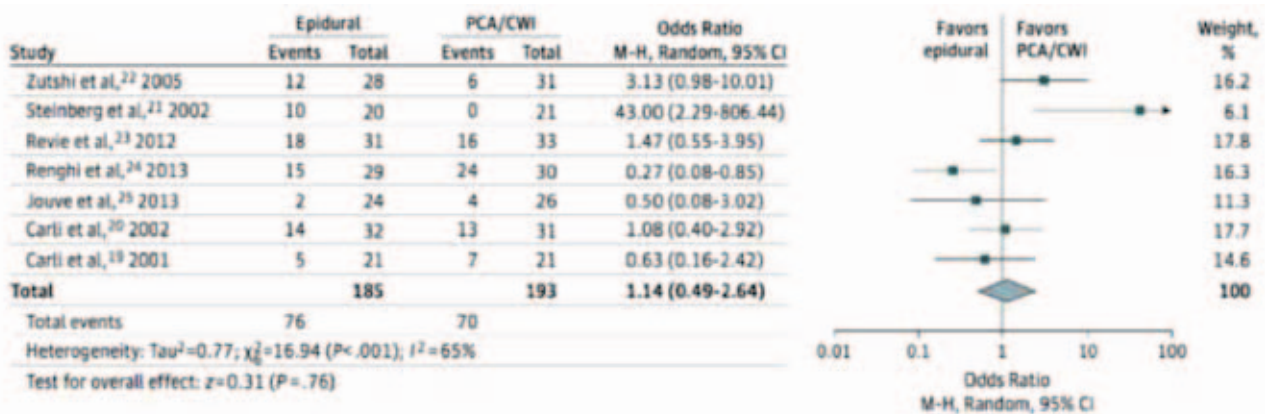
Actuellement, une technique analgésique multimodale est préférée telle que l'anesthésie générale combinée à la péridurale, ou le bloc loco-régional (9, 22, 23).

L'analgésie par péridurale a longtemps été considérée comme « le gold standard » dans le protocole de réhabilitation améliorée; elle est associée à des anesthésiants locaux et occasionnellement de faibles doses d'opioïdes à courte durée d'action. Ses effets indésirables, atteignant un taux de 30%, sont essentiellement l'hypotension et l'hématome (8, 9, 22, 24).

En cas de contre-indication (refus du patient, troubles de l'hémostase ou impossibilité anatomique) ou d'échec (jusqu'à 30% dans la littérature) de la péridurale, des alternatives peuvent être proposées comme la lidocaïne intraveineuse ou les cathéters de paroi abdominale. Les études comparant les différentes techniques entre elles sont cependant rares, de méthodologies variables et ne permettent pas de conclure à la supériorité d'une technique sur l'autre (43, 44).

Une méta-analyse publiée en 2014 a montré qu'en cas de chirurgie laparoscopique, l'anesthésie péridurale n'apporte pas de bénéfice par rapport à une anesthésie multimodale, voire prolonge même la durée d'hospitalisation (21) [Figure 2].

Figure 2. Comparaison des complications postopératoires entre l'analgésie par péridurale et sans péridurale (21)



CWI : infiltration continue (continuous wound infiltration)

PCA : analgésie contrôlée par le patient (patient-controlled analgesia)

Aussi, en termes de complications, il ne semble plus y avoir d'avantages pour l'utilisation de la péridurale sur toute autre forme d'analgésique (anesthésiants locaux tels "transversus abdominal plane block - TAP Block", cathéters de plaie, etc.). Son apport pour raccourcir l'iléus postopératoire et la durée d'hospitalisation est actuellement controversé (9, 21, 22, 24).

En conclusion, l'analgésie péridurale est certainement associée à un meilleur contrôle de la douleur mais ne semble pas se traduire pour autant par une morbidité moindre ni une réhabilitation meilleure par rapport aux techniques alternatives analgésiantes (4, 9, 12, 21, 22).

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) permettent de réduire la consommation de morphiniques, de limiter l'effet des médiateurs inflammatoires libérés lors de la manipulation intestinale et péritonéale, ce qui favorise la motilité intestinale (12, 23). Il faudra cependant être prudent dans l'administration des AINS car des études rétrospectives et de cohorte montrent qu'ils peuvent être des facteurs de risque de fuites anastomotiques (5, 9, 33).

- **L'administration restreinte des fluides périopératoires** est associée à une diminution des complications postopératoires, par une diminution de l'œdème intestinal et par conséquent une diminution de la durée d'hospitalisation (9, 25, 26). Pour adapter la volémie, nous avons recours à l'index de variation du pléthysmographe (45). Dès que la réalimentation orale sera supportée, toute administration de fluide intraveineux sera arrêtée, préférentiellement dès le premier jour postopératoire.

- **La prévention de l'hypothermie** est assurée par une température augmentée en salle d'opération, des perfusions réchauffées, des couvertures chauffantes, une surveillance peropératoire continue et un réchauffement des gaz de cœlioscopie (4, 9, 12).

La normothermie diminue le risque d'infection de plaie d'un facteur de 3 (6% versus 19%), permet une reprise de transit plus rapide, diminue le risque de transfusion sanguine et réduit le séjour hospitalier (5, 8, 16).

- **Une procédure moins invasive** avec des incisions courtes a fait ses preuves dans la réhabilitation améliorée. En effet, la longueur de l'incision affecte de manière proportionnelle le rétablissement du patient (8).

Quant à la laparoscopie, elle est l'élément du Fast-Track qui a le plus d'impact sur la réponse inflammatoire systémique (5). Le protocole de réhabilitation améliorée recourant à la laparoscopie diminue le temps de reprise de transit postopératoire, accélère la diminution du syndrome inflammatoire, diminue la douleur postopératoire, stabilise la température corporelle et réduit la morbidité postopératoire. Ainsi, la laparoscopie dans le cadre du Fast-Track diminue la durée de l'hospitalisation (3, 4, 5, 6, 9, 12, 27).

- **Le retrait de la sonde naso-gastrique** en fin d'intervention permet une récupération intestinale plus rapide et une diminution de 60% à 80% des complications broncho-pulmonaires bien que son impact sur la durée de séjour hospitalier ne semble pas être significatif (9, 28, 29).

- **Le retrait rapide de la sonde urinaire**, de préférence avant le réveil, permet de réduire le risque d'infection urinaire et d'offrir une mobilité plus rapide au patient (4, 16).

En cas de risque de globe vésical, un cathéter sus-pubien doit être préféré à la sonde urinaire (9, 30).

Une revue systémique sur la gestion des sondes urinaires en cas de chirurgie colorectale suggère le retrait de la sonde au premier jour postopératoire en cas de chirurgie colique et à partir du troisième jour postopératoire en cas de résections rectales, ce qui diminue le risque de sepsis urinaire et de rétention (30).

Dans notre institution, le consensus est de retirer la sonde urinaire dès la fin de l'intervention. Nous avons en effet pu montrer que les risques liés à ce retrait précoce sont acceptables (20% de risque d'infections et rétentions urinaires) et que ce retrait améliore la satisfaction du patient dans 80% des cas (31).

La résection colique et la péridurale ne sont plus des indications absolues pour réaliser un drainage urinaire.

- **L'omission de drainage abdominal** permet une mobilisation plus rapide du patient. Il est démontré depuis de nombreuses années qu'il n'y a pas d'avantage à drainer la cavité abdominale d'un point de vue de risque de fistule anastomotique ou de complications telles que les hématomes, les collections intra-abdominales et les abcès (8, 9, 20, 32).

MESURES POSTOPÉRATOIRES

Dans notre institution, le chirurgien contacte personnellement le médecin généraliste à la fin de chaque intervention pour l'informer de l'intervention pratiquée, rappeler l'inclusion du patient au protocole Fast-Track et planifier la sortie du patient afin que le suivi soit assuré.

- **L'analgésie postopératoire** est au centre du processus de réhabilitation améliorée car elle est souvent retrouvée comme cause de retard de reprise des activités quotidiennes. Une bonne antalgie permettra une mobilisation précoce, une réduction des risques cardiovasculaires, cognitifs et endocrino-métaboliques (4, 5, 8, 22, 23).

Une épargne morphinique doit être privilégiée car une relation directe existe entre opioïdes et iléus postopératoire avec ses effets secondaires tels que les nausées et les vomissements. D'autant plus que les opioïdes favorisent la détresse respiratoire, la somnolence et finalement la prolongation de l'hospitalisation (12, 20).

Notons que les AINS peuvent être associés à l'antalgie pour diminuer la prise de dérivés morphiniques. Lors du

Figure 3. Évaluation de l'iléus postopératoire avec pompe intraveineuse de lidocaïne versus placebo (24).

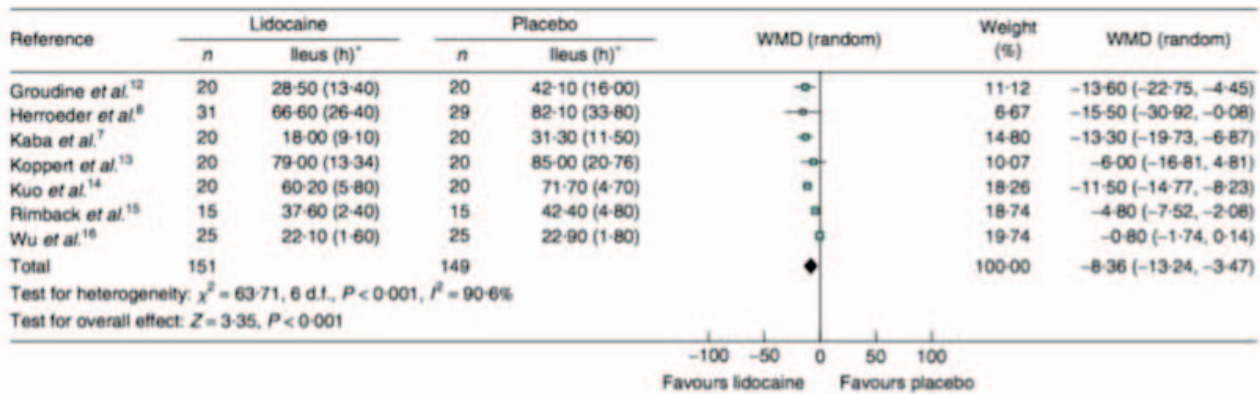
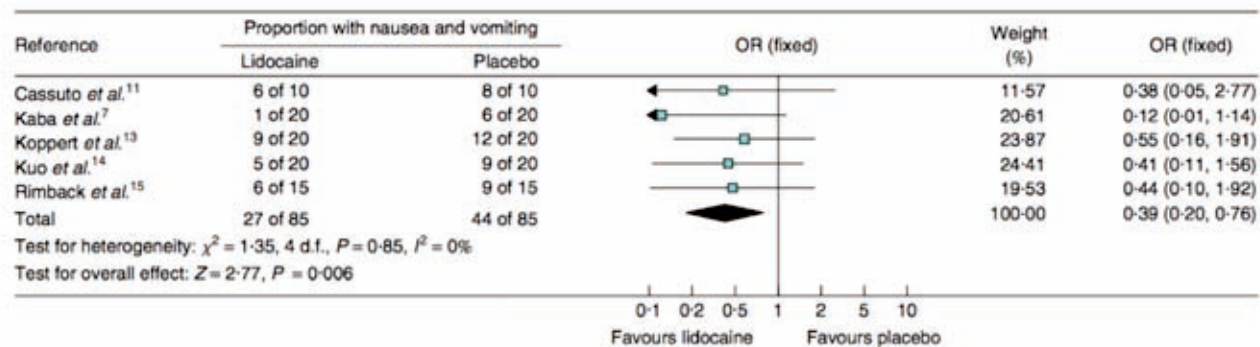


Figure 4. Évaluation des nausées et vomissements postopératoires avec pompe intraveineuse de lidocaïne versus placebo (24).



retrait de la péridurale, l'association antalgiques et anti-inflammatoires assure une bonne transition.

Aussi, la pompe intraveineuse continue de lidocaïne est intéressante et prisée dans la chirurgie laparoscopique. Elle représente une excellente alternative à la péridurale et agit positivement sur la reprise de transit. De fait, elle a un effet anti-inflammatoire, un effet inhibiteur sur le plexus sympathique intestinal avec diminution de l'activité sympathique et permet l'épargne morphinique (22, 24) [Figures 3-4].

• **La prévention des nausées et vomissements** se fait à l'aide d'un traitement prophylactique tel l'administration d'ondansétron, dexaméthasone, déhydrobenzpipéridol et en évitant tout traitement émétisant (opiacé, néostigmine, certains gaz anesthésiques) (12, 24) [Figure 4].

La poursuite d'une oxygénothérapie en postopératoire améliore l'oxygénation intestinale et diminue la libération de sérotonine, réduisant ainsi le risque de nausées et vomissements postopératoires (12, 23).

La charge glucidique préopératoire du patient semble être un facteur prédictif de la réduction du risque de nausées et vomissements postopératoires, qui sont souvent un facteur limitant dans le protocole de réhabilitation rapide d'où l'importance de leur prévention (4, 6, 8, 12).

• **La prévention de l'iléus** est réalisée à l'aide d'une analgésie par péridurale thoracique moyenne, par la pompe à lidocaïne et renforcée par l'abord coelioscopique [Figure 3].

Aussi, l'éviction de surcharge liquidienne semble intervenir favorablement dans la reprise de transit précoce (4).

• **La nutrition orale postopératoire** immédiate dans le protocole Fast-Track n'est pas associée à un risque de fistule ou de complication (4). Elle diminue la réponse au stress chirurgical, accélère la réhabilitation et réduit la durée d'hospitalisation (9, 34, 35).

Dans notre service, l'infirmière invite le patient à boire 500 ml et propose un premier repas léger quelques heures après l'intervention.

- **La mobilisation précoce** permet de diminuer la résistance à l'insuline, prévenir la fonte musculaire, stimuler les fonctions cardio-pulmonaires, l'oxygénation tissulaire et diminuer les risques thromboemboliques (4, 5, 8, 9, 12).

Elle est encouragée deux heures après l'intervention : le patient est levé et installé au fauteuil. La stimulation à la marche se fait dès le premier jour postopératoire afin de récupérer rapidement indépendance et autonomie.

- **La prévention des thromboses veineuses** passe par une mobilisation rapide du patient. Selon les dernières recommandations, l'administration d'héparine de bas poids moléculaire prophylactique est indiquée en période préopératoire jusqu'à 10 jours postopératoires voire un mois en cas de chirurgie carcinologique (9).

LE RETOUR À DOMICILE

Les critères de sortie sont :

- une antalgie efficace et assurée par des analgésiques oraux ;
- une nutrition orale correcte ;
- une récupération de la mobilité initiale ;
- une volonté à retourner à domicile.

Dans notre institution, nous observons une durée d'hospitalisation significativement plus courte pour les patients opérés selon le protocole Fast-Track, avec une médiane de 3 jours par rapport à 6 jours pour les patients hors protocole. 80% des patients inclus dans le programme de réhabilitation améliorée quittent l'hôpital au troisième jour postopératoire voire déjà au deuxième jour (3).

La durée de séjour peut être augmentée en cas de laparotomie ou lorsque le patient est âgé de plus de 70 ans (3).

Le processus de sortie se fait en accord avec le médecin généraliste qui est informé et intégré dans les soins postopératoires du patient.

De fait, le médecin généraliste, en plus de proposer le patient éligible pour un protocole Fast-Track, assure le suivi en veillant au bon retour à domicile et à la récupération postopératoire de son patient.

Il référera ce dernier vers son chirurgien en cas de fièvre, douleurs abdominales, nausées, vomissements et problèmes de cicatrice.

ÉVALUATION ET COMPLIANCE

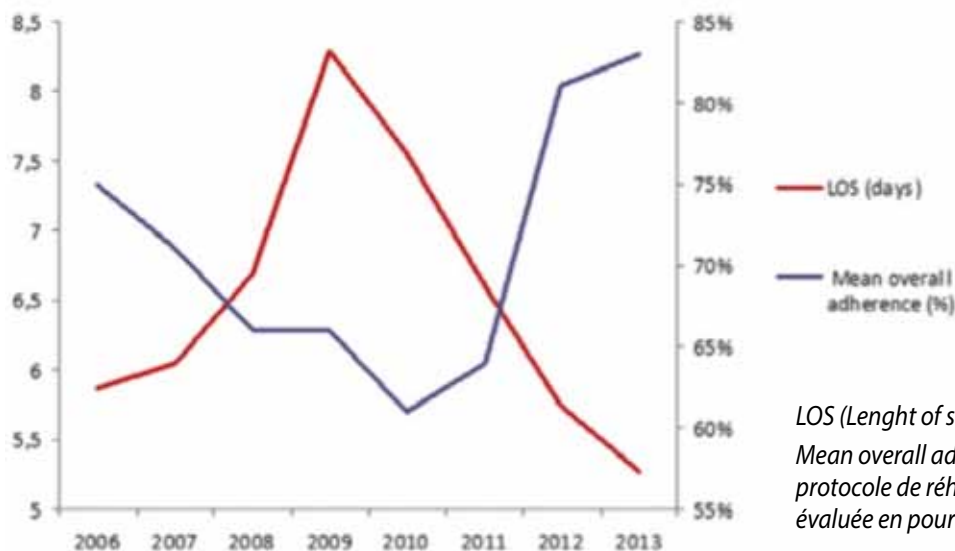
L'implémentation d'un protocole de réhabilitation améliorée implique un bouleversement de la pratique habituelle et nécessite un apprentissage cyclique et continu, entretenu par des évaluations et des retours d'expérience pour maintenir l'adhésion dans l'équipe (4, 6, 16).

Evaluer cette adhésion permet d'objectiver les résultats, d'améliorer le processus, de remotiver l'équipe, de réévaluer les mesures du protocole et de mener une recherche clinique (4, 36).

La réhabilitation rapide pour la chirurgie colorectale est réalisable, sûre et efficace (37, 38). Elle diminue la morbi-mortalité et semble, selon les études récentes, avoir un effet bénéfique sur la survie après chirurgie colorectale carcinologique (20). C'est l'adhérence au protocole de réhabilitation rapide qui est associée à une amélioration de la survie à 5 ans dans les cas de cancers colorectaux opérés (38).

La bonne compliance au protocole Fast-Track permet aussi de diminuer les complications postopératoires de 27% et de diminuer le temps de séjour hospitalier (5, 19, 36) [Figure 5].

Figure 5. Relation entre la durée d'hospitalisation et l'adhésion au protocole de réhabilitation améliorée (36).



De nombreuses études sur la compliance au Fast-Track sont en cours afin d'identifier les mesures les plus pertinentes à respecter (16, 19). Les cinq mesures du protocole les plus souvent respectées sont l'absence de préparation colique et de sonde nasogastrique, l'analgésie péridurale, la réalimentation rapide et la mobilisation rapide (6, 7, 16, 19, 36) [Figure 6].

Les éléments les plus souvent inclus dans les programmes de réhabilitation rapide sont la réalimentation et la mobilisation précoces, et les critères de jugement de bonne adhésion sont la durée d'hospitalisation, la morbidité et la mortalité postopératoire (19).

CONCLUSION

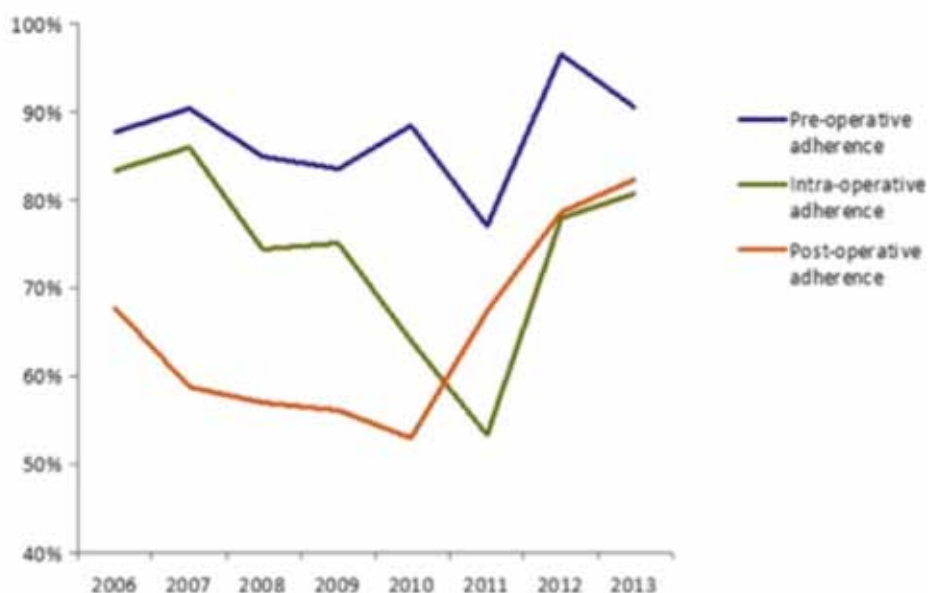
En conclusion, assurer la compliance à un protocole Fast-Track reste un défi journalier qui nécessite une

approche multi-disciplinaire avec des audits et des retours d'expérience réguliers pour maintenir et assurer son succès (4, 19, 20, 36).

PERSPECTIVES FUTURES

Au-delà des mesures peri- et postopératoires du programme Fast-Track, les études les plus récentes s'intéressent au déconditionnement physique. En effet, une préhabilitation par kinésithérapie et exercices physiques pour cette catégorie de patient peut être bénéfique quant à une récupération plus rapide de la mobilité en période postopératoire et une diminution de la durée d'hospitalisation (41).

Figure 6. L'adhésion aux mesures pré-opératoires, péri-opératoires et post-opératoires dans le protocole de réhabilitation améliorée (36)



RÉFÉRENCES

1. Slim K. Fast-track surgery: the next revolution in surgical care following laparoscopy. *Colorectal Dis* 2011;13(5):478-480.
2. Nicholson A, Lowe M, Parker J, Lewis S, Alderson P, Smith A. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *Br J Surg* 2014;101(3):172-188.
3. Pellegrino L, Lois F, Remue C, Forget P, Crispin B, Leonard D *et al.* Insights into fast-track colon surgery: a plea for a tailored program. *Surg Endosc* 2012;27(4):1178-1185.
4. Dhruva Rao P, Haray P. Enhanced recovery after colorectal surgery: principles and current practice. *Surgery (Oxford)* 2014;32(4):185-189.
5. Watt D, McSorley S, Horgan P, McMillan D. Enhanced Recovery After Surgery. *Medicine* 2015;94(36):e1286.
6. Simpson J, Moonesinghe S, Grocott M, Kuper M, McMeeking A, Oliver C *et al.* Enhanced recovery from surgery in the UK: an audit of the enhanced recovery partnership programme 2009-2012. *Br J Anaesth* 2015;115(4):560-568.
7. Wick E, Galante D, Hobson D, Benson A, Lee K, Berenholtz S *et al.* Organizational Culture Changes Result in Improvement in Patient-Centered Outcomes: Implementation of an Integrated Recovery Pathway for Surgical Patients. *J Am Coll Surg* 2015;221(3):669-677.

RÉFÉRENCES

8. Kremer Y, Remue C, Detry R, De Kock M, Kartheuser A, et al. Fast track en chirurgie colorectale ou la réhabilitation rapide des patients. *Louvain Med* 2005;124(9):199-205.
9. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron J, Fletcher D. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *J Visc Surg* 2014;151(1):65-79.
10. Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD009161.
11. Gillis C, Nguyen TH, Liberman AS, Carli F. Nutrition adequacy in enhanced recovery after surgery: a single academic center experience. *Nutr Clin Pract* 2015;30:414-9.
12. Lois F, Forget P, Kremer Y. *Bible du Fast-Track et anesthésie en chirurgie colorectale*. Déc 2010, Clinique Universitaires Saint-Luc, services d'anesthésie.
13. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte » SNFEP 2010.
14. Normal K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008 Feb ;27(1) :5-15.
15. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 2004;91(8):983-990.
16. Feroci F, Lenzi E, Baraghini M, Garzi A, Vannucchi A, Cantafo S et al. Fast-track colorectal surgery: protocol adherence influences postoperative outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2012;28(1):103-109.
17. Awad S, Varadhan K, Ljungqvist O, Lobo D. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr* 2013;32(1):34-44.
18. ERAS Compliance Group. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Ann Surg* 2015 Jun;261(6):1153-1159.
19. Day R, Fielder S, Calhoun J, Kehlet H, Gottumukkala V, Aloia T. Incomplete reporting of enhanced recovery elements and its impact on achieving quality improvement. *Br J Surg* 2015;102(13):1594-1602.
20. Adamina M, Kehlet H, Tomlinson G, Senagore A, Delaney C. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: A meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surger*. 2011;149(6):830-840.
21. Hughes M, Ventham N, McNally S, Harrison E, Wigmore S. Analgesia After Open Abdominal Surgery in the Setting of Enhanced Recovery Surgery. *JAMA Surgery* 2014;149(12):1224.
22. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan T. Perioperative Systemic Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Abdominal Surgery. *Dis Col Rect* 2012;55(11):1183-1194.
23. Scott M, Miller T. Pathophysiology of Major Surgery and the Role of Enhanced Recovery Pathways and the Anesthesiologist to Improve Outcomes. *Anesthesiol Clin* 2015;33(1):79-91.
24. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008;95(11):1331-1338.
25. Rahbari N, Zimmermann J, Schmidt T, Koch M, Weigand M, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg* 2009;96(4):331-341.
26. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of Intraoperative Fluid Management on Outcome after Intraabdominal Surgery. *Anesthesiol* 2005;103(1):25-32.
27. Feng F, Li X, Shi H, Wu G, Zhang H, Liu X et al. Fast-track surgery combined with laparoscopy could improve postoperative recovery of low-risk rectal cancer patients: A randomized controlled clinical trial. *J Digest Dis* 2014;15(6):306-313.
28. Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005;92(6):673-680.
29. Rao W, Zhang X, Zhang J, Yan R, Hu Z, Wang Q. The role of nasogastric tube in decompression after elective colon and rectum surgery : a meta-analysis. *International J Colorectal Dis* 2010;26(4):423-429.
30. Hendren S. Urinary Catheter Management. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26(03):178-181.
31. Forget P, Veevaete L, Lois F, De Kock M, Remue C, Leonard D et al. Is Urinary Drainage Necessary in Patients With Thoracic Epidural Analgesia? A Prospective Analysis. *J Cardiothor Vascul Anesthes* 2015;29(3):e30-e31.
32. Mutter D, Panis Y, Escat J. Drainage in digestive surgery. *Fr Soc Digest Surg J Chir* 1999;136(3):117-123.
33. Klein M, Gogenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ* 2012;345(sep26 3):e6166-e6166.
34. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD004080.
35. Osland E, Yunus R, Khan S, Memon M. Early Versus Traditional Postoperative Feeding in Patients Undergoing Resectional Gastrointestinal Surgery: A Meta-Analysis. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(4):473-487.
36. Bakker N, Cakir H, Doodeman HJ, Houdijk PJ. Eight years of experience with Enhanced Recovery After Surgery in patients with colon cancer: Impact of measures to improve adherence. *Surgery*. 2015;157(6):1130-1136.
37. Lyon A, Solomon M, Harrison J. A Qualitative Study Assessing the Barriers to Implementation of Enhanced Recovery After Surgery. *World J Surg* 2014;38(6):1374-1380.
38. Gustafsson U, Opielstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg* 2016.

RÉFÉRENCES

39. Egbert L, Battit G, Welch C, Bartlett M. Reduction of Postoperative Pain by Encouragement and Instruction of Patients. *N Engl J Med* 1964;270(16):825-827.
40. Sorensen L, Jorgensen T, Kirkeby L, Skovdal J, Ven-nits B, Wille-Jorgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999;86(7):927-931.
41. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A *et al.* Prehabilitation versus Rehabilitation. *Anesthesiol* 2014;121(5):937-947.
42. de Wit M, Goldberg S, Hussein E, Neifeld J. Health Care-Associated Infections in Surgical Patients Undergoing Elective Surgery: Are Alcohol Use Disorders a Risk Factor? *J Am Coll Surg* 2012;215(2):229-236.
43. Bertoglio S, Fabiani F, Negri P, Corcione A, Merlo D, Cafiero F *et al.* The Postoperative Analgesic Efficacy of Preperitoneal Continuous Wound Infusion Compared to Epidural Continuous Infusion with Local Anesthetics After Colorectal Cancer Surgery. *Anesthes Analges* 2012;115 (6):1442-1450.
44. Jouve P, Bazin J, Petit A, Minville V, Gerard A, Buc E *et al.* Epidural versus Continuous Preperitoneal Analgesia during Fast-track Open Colorectal Surgery. *Anesthesiol* 2013;118(3):622-630.
45. Forget P, Lois F, Kartheuser A, Leonard D, Remue C, De Kock M. The Concept of Titration can be Transposed to Fluid Management. But does is Change the Volumes? Randomised Trial on Pleth Variability Index During Fast-Track Colonic Surgery. *Curr Clin Pharmacol* 2013;8(2):110-114.

ANNEXE 1.

Le groupe inter-métiers Fast-Track en chirurgie colorectale, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

- Anesthésie : F. Lois, P. Forget, P. Lanvand'homme, A. Steyaerts
- Chirurgie colorectale : A. Kartheuser, Ch. Remue, D. Leonard, R. Bachmann
- Infirmière coordinatrice de projets : B. Crispin
- Nutrition : B. Bertrand, E. Lecourt
- Kinésithérapie : F. Everard
- Assistante sociale : Ch. Meneghini
- Planification des séjours hospitaliers : S. De Cuyper, S. Vermeylen
- Cliniques des Pathologies Tumorales du Colon et du Rectum (CPTCR) : F. Maddalena, S. Godoy Cortez
- Infirmières en hospitalisation : W. Ngalula, M. Dujardin, V. Van Nieuwenborgh
- Quartier opératoire : I. Duyck, K. Lucas
- Consultation : S. Van der Does

AFFILIATIONS

- ¹ Unité de Chirurgie Colorectale, Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
- ² Liste en annexe I., Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Correspondance

Pr. ALEX KARTHEUSER

**Cliniques universitaires Saint-Luc
Unité de Chirurgie Colorectale
Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Alex.Kartheuser@uclouvain.be
T +32 2 7641464**

NOUVEAU

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

BRISER LES LIMITES DES STATINES



Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES :** **4.1 Indications thérapeutiques : Hypercholestérolémie :** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. ATOZET contient de l'ézétimibe et de l'atorvastatine. L'atorvastatine a démontré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1). Un effet bénéfique de ATOZET ou d'ézétimibe sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas encore été démontré. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo) :** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphaérèse des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration : Posologie : Hypercholestérolémie :** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote :** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphaérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires :** L'administration de ATOZET se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique :** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration :** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.8 Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité La sécurité :** d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables :** Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10 000$, $< 1/1 000$) et très rare ($< 1/10 000$). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes/Effets indésirables/Fréquence. Infections et infestations : Grippe : Peu fréquent. Affections psychiatriques : Dépression, insomnie, troubles du sommeil : Peu fréquent. Affections du système nerveux : Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies : Peu fréquent. Affections cardiaques : Bradycardie sinusale : Peu fréquent. Affections vasculaires : Bouffées vasomotrices : Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée : Peu fréquent. Affections gastro-intestinales : Diarrhée : Fréquent ; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique : Peu fréquent. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Acné, urticaire : Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Myalgies : Fréquent ; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités : Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie, fatigue, malaise, oedème : Peu fréquent. Investigations : Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. **Paramètres biologiques :** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq 3 \times$ LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques :** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine : Infections et infestations : rhinopharyngite. Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : thrombopénie. Affections du système immunitaire : hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-oedème, rash et urticaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. Troubles psychiatriques : cauchemars. Troubles du système nerveux : hyposthésie, amnésie, neuropathie périphérique. Affections oculaires : vision floue, troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, perte d'audition. Affections vasculaires : hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-oedème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrisante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration : douleur thoracique, algies, oedème périphérique, pyrexie. **Investigations :** leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : dysfonction sexuelle, cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ; diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC > 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **en Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance - EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles [Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be], **au Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L2120 Luxembourg [Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>] **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Merck Sharp & Dohme Ltd., Herford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume Uni. **8. NUMEROS(D) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés : BE465795 ; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés : BE465804 ; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés : BE465813 ; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés : BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 10/09/2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE :** 06/2015 **Mode de délivrance :** sur prescription médicale.

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



MSD

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

BPCO : DE VRAIES NOUVEAUTÉS ?

E. Marchand

COPD: What's new ?

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common condition, which is burdened with significant morbidity and mortality.

The Global initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) international guidelines have recently proposed a new classification based not only on the degree of airflow limitation, but also on symptoms and risk of exacerbations. An increased risk of pneumonia associated with the use of inhaled corticosteroids (ICS) has been observed in COPD patients, thus stressing the relevance of restricting their use to recognized indications. Recent studies have demonstrated that ICS withdrawal out of these indications proved safe.

The development of combined long-acting bronchodilators in a single inhaler has led to more thorough investigation of these drug's additive effects.

For the treatment of exacerbations, there is a trend towards reducing oral corticosteroid therapy duration, with a 5-day fixed-dose scheme currently being considered sufficient.

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease, guidelines, pneumonia, corticosteroids, withdrawal

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie fréquente et grevée d'une morbi-mortalité très importante.

Les recommandations internationales GOLD ont récemment proposé une nouvelle classification reposant non plus seulement sur la sévérité du trouble ventilatoire obstructif mais aussi sur les symptômes et le risque d'exacerbation. La mise en évidence d'un risque accru de pneumonie associé à l'utilisation des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO souligne l'importance de réserver leur utilisation à des indications reconnues. Des études récentes ont démontré la sécurité d'un sevrage des corticostéroïdes inhalés hors de ces indications. Le développement de combinaisons de bronchodilatateurs à longue durée d'action dans un inhalateur unique à amener à mieux étudier l'effet additif de ces médicaments.

En ce qui concerne le traitement des exacerbations, la tendance est à la réduction de la durée de la corticothérapie orale, un traitement de 5 jours à dose fixe étant actuellement considéré suffisant.

INTRODUCTION

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une des maladies chroniques les plus prévalentes. En Belgique, le facteur étiologique principal est le tabagisme bien que des expositions professionnelles puissent jouer un rôle adjuvant ou plus rarement principal. A l'échelle mondiale, on estime que d'ici 15 ans, la BPCO sera la 3^{ème} cause de mortalité (1). Elle est également une cause majeure de dépenses en soins de santé (2).

La BPCO est liée à une réaction inflammatoire au niveau des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire, secondaire à l'inhalation de gaz et particules toxiques. Les remaniements irréversibles associés au niveau des voies aériennes et au niveau alvéolaire sont responsables d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) d'aggravation progressive, associé dans les cas les plus sévères à des troubles de l'hématose (hypoxémie, hypercapnie) pouvant évoluer vers l'insuffisance respiratoire et le décès. Seul l'arrêt de l'exposition au facteur causal (tabagisme le plus souvent) permet d'éviter le déclin fonctionnel progressif. Le TVO et la distension pulmonaire qui l'accompagne sont responsables de la dyspnée de plus en plus invalidante dont se plaignent les patients souffrant de BPCO. Le cours de la maladie est souvent jalonné d'exacerbations majoritairement d'origine infectieuse qui se manifestent par une majoration des symptômes. Les co-morbidités fréquemment associées à la BPCO, telles les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose, la sarcopénie contribuent à l'expression et à la gravité de la maladie (3).

Le but de ce manuscrit est de rapporter quelques évolutions récentes d'intérêt pour la prise en charge de la BPCO en médecine générale.

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE GOLD : UN NOUVEAU SYSTÈME DE CLASSIFICATION

GOLD, acronyme pour *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, est un programme qui fut initié en 1998 pour produire des recommandations relatives à la prise en charge de la BPCO, sur base de la meilleure évidence scientifique disponible.

Les premières versions de ces recommandations proposaient une classification de la BPCO en 4 stades (Tableau 1) selon la gravité du trouble ventilatoire obstructif évaluée par l'abaissement du VEMS (volume expiré maximal en une seconde), exprimé en % de la valeur attendue après bronchodilatation. Rappelons que la présence d'un TVO après bronchodilatation (indice de Tiffeneau VEMS/CVF < 0,7 ; CVF : capacité vitale forcée) est un pré-requis au diagnostic de BPCO (3).

Tableau 1. Classification de la BPCO selon la sévérité du TVO selon GOLD

	VEMS post-BD (% prédit)	VEMS/CVF post-BD
Stade 1, léger	≥80%	<0,7
Stade 2, modéré	≥50% et < 80%	<0,7
Stade 3, sévère	≥30% et < 50%	<0,7
Stade 4, très sévère	<30%	<0,7

TVO : trouble ventilatoire obstructif ; BD : bronchodilatation.

Une révision majeure des recommandations GOLD parue en 2011 (4) propose une nouvelle classification basée sur une évaluation plus globale des patients, faisant intervenir outre la spirométrie et le VEMS, les symptômes et le risque d'exacerbation. Le principal mérite de cette nouvelle classification est de souligner que l'évaluation de la morbidité liée à la BPCO ne se limite pas à la sévérité du TVO. Même si celui-ci a une influence très significative sur l'expression clinique de la maladie, il est important de prendre en compte d'autres dimensions dans la prise en charge des patients. Tant les symptômes que le risque d'exacerbation sont des éléments pertinents dans ce cadre. La nouvelle classification introduit ainsi une évaluation dans deux axes (Figure 1). Le premier axe fait intervenir les symptômes :

► dyspnée d'une part, évaluée par l'échelle modifiée du Medical Research Council (mMRC) (Tableau 2) ;

► échelle de qualité de vie, le COPD Assessment Test (CAT) score d'autre part, outil facile d'utilisation et disponible sur internet (5).

En fonction de l'importance de la dyspnée et/ou du CAT score, les patients sont classés comme plus (groupes B,D) ou moins (groupes A,C) symptomatiques.

Le second axe évalue le risque d'exacerbation selon deux critères validés : l'importance du TVO selon le stade GOLD, ancienne version (Tableau 1) d'une part, les antécédents d'exacerbation d'autre part. En fonction de ces critères, sont considérés à risque élevé d'exacerbation (groupes C et D) les patients BPCO présentant un stade 3 ou 4 selon le TVO (ancienne classification de GOLD ; Tableau 1) et ceux ayant présenté au moins deux exacerbations dans l'année écoulée ou au moins une hospitalisation pour exacerbation. Bien que les recommandations GOLD ne le spécifient pas, on entend par exacerbation un épisode ayant nécessité un traitement par antibiotiques et/ou corticostéroïdes par voie générale.

Le grand mérite de cette nouvelle gradation est de sensibiliser à l'importance des symptômes et de leurs répercussions sur la qualité de vie des patients ainsi que celle des exacerbations dans l'histoire de la maladie. Cependant, cette classification est aussi soumise à certaines critiques. En particulier GOLD propose des traitements de premier et second choix en fonction de cette classification alors que les données scientifiques manquent pour soutenir ces propositions. Soulignons par ailleurs qu'en Belgique, les critères de remboursement des médicaments de type bronchodilatateurs à longue durée d'action restent basés sur l'ancienne classification (Tableau 1), requérant un stade 2 au moins tant pour les anticholinergiques (chapitre IV) que les β_2 -mimétiques (chapitre II). D'autre part, il est bien démontré qu'il n'y a guère d'équipotence entre un CAT score de 10 et une dyspnée mMRC de stade 2, cette dernière étant généralement associée à un CAT score supérieur à 10 (6).

CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS : UNE PRESCRIPTION NÉCESSITANT UNE ÉVALUATION DE LA BALANCE RISQUES-BÉNÉFICES

Alors que la place et le bénéfice des corticostéroïdes inhalés dans le traitement de l'asthme est incontestable, leur utilisation dans la BPCO doit être plus raisonnée. Ils sont habituellement recommandés lorsqu'il existe des

Tableau 2. Echelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council (mMRC)

Stade 0	Dyspnée survenant seulement pour un effort intense
Stade 1	Dyspnée survenant à la marche rapide ou lors de la montée d'une légère côte
Stade 2	Sur terrain plat, dyspnée imposant de marcher plus lentement que quelqu'un du même âge ou imposant l'arrêt
Stade 3	Dyspnée imposant l'arrêt après une centaine de mètres ou quelques minutes
Stade 4	Dyspnée empêchant la sortie du domicile ou survenant en s'habillant

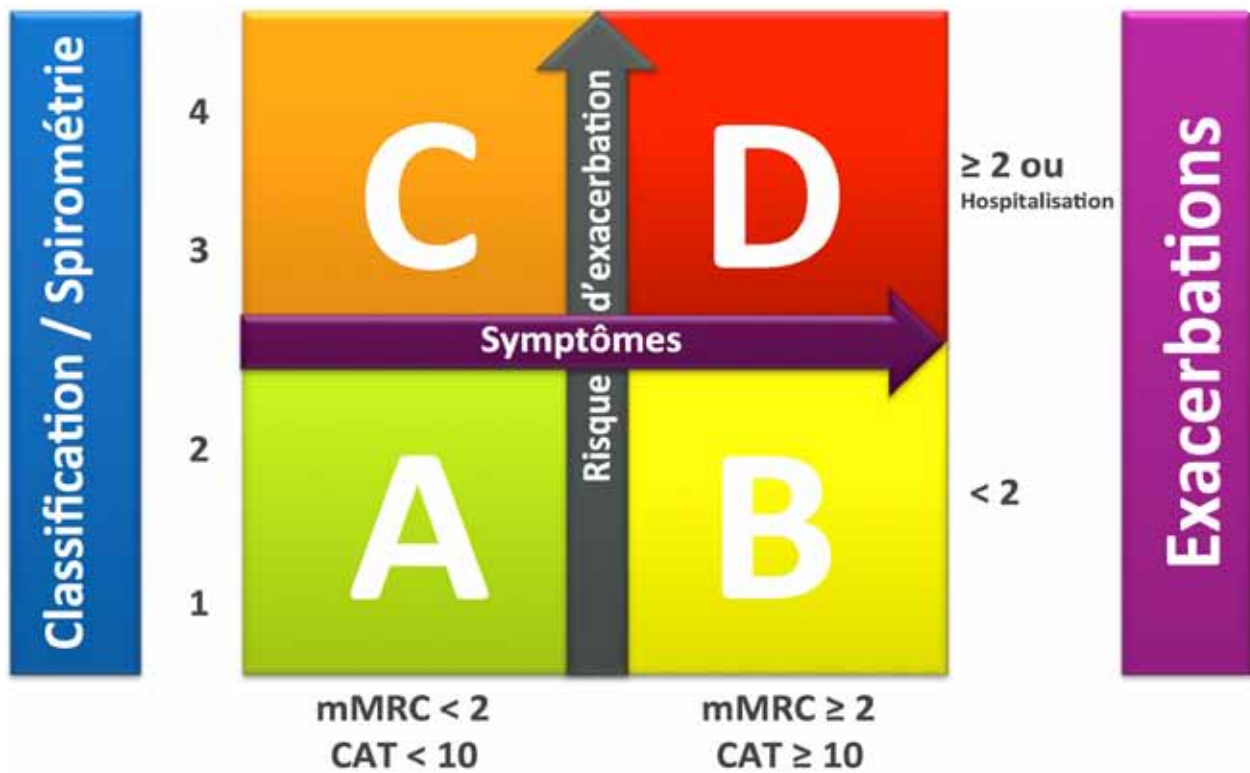


Figure 1. Gradation globale de la BPCO selon les symptômes et le risque d'exacerbation.

mMRC : échelle de dyspnée modifiée du Medical Research Council ; **CAT** : COPD Assessment Test.

exacerbations répétées (≥ 2 /an) en présence d'un TVO au moins sévère (stades 3 et 4 ; Tableau 1) (3). Leur utilisation dans la BPCO est restée controversée en raison de faiblesses méthodologiques associées aux essais thérapeutiques ayant montré un bénéfice en termes de réduction du taux d'exacerbation (7). Plus récemment, l'attention a été attirée par un risque majoré de pneumonies lié à l'utilisation des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO (8). Des études épidémiologiques à large échelle ont confirmé que ce risque était très significatif, associé à des hospitalisations, proportionnel à la dose et surtout lié à l'utilisation de la fluticasone, le risque étant moindre ou non significatif pour le budesonide (9). Soulignons que ce risque de pneumonie lié à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés n'a pas été à ce jour démontré dans le cadre du traitement de l'asthme.

L'utilisation des corticostéroïdes inhalés devrait donc être limitée aux stades 3 et 4 du TVO (BPCO sévères et très sévères) en cas d'exacerbations répétées, ou encore aux cas d'association asthme-BPCO. Il est souvent difficile d'affirmer la présence d'une composante asthmatique chez un patient BPCO, un avis spécialisé étant souhaitable.

En Belgique (10) et ailleurs, les corticostéroïdes inhalés sont fréquemment utilisés pour le traitement de la BPCO hors de ces indications. Beaucoup de praticiens sont réticents à les interrompre dans ces situations en raison de la crainte de la survenue d'une exacerbation, à l'instar de ce qu'on observe dans l'asthme. De manière rassurante, plusieurs études ont toutefois récemment démontré que le sevrage des corticostéroïdes inhalés était réalisable en toute sécurité, sous couvert d'un traitement par bronchodilatateur à longue durée d'action (11, 12).

QUEL BÉNÉFICE DES ASSOCIATIONS DE BRONCHODILATEURS À LONGUE DURÉE D'ACTION ?

Des études à large échelle ont déjà démontré le bénéfice individuel de bronchodilatateurs à longue durée d'action qu'ils appartiennent à l'une ou l'autre des deux grandes classes : anticholinergiques (LAMA pour *long-acting muscarinic agents*) ou β_2 -mimétiques (LABA pour *long-acting beta agonists*). Il est ainsi bien démontré que ces médicaments diminuent les symptômes, en particulier la dyspnée, et améliorent la qualité de vie (7). La différence principale entre ces classes de médicaments consiste en un effet préventif des exacerbations supérieur pour les LAMA en comparaison aux LABA (13, 14).

Bien que ces médicaments soient utilisées en association depuis leur apparition sur le marché, une étude scientifique du bénéfice des associations LABA-LAMA n'a été réalisée que plus récemment, à l'occasion du développement de ces associations à doses fixes dans un dispositif d'inhalation unique. À l'heure de rédiger ce manuscrit, deux associations de ce type sont déjà commercialisées en Belgique (Indacaterol-Glycopyrronium et Vilanterol-Umeclidinium), alors que deux autres ne sauraient tarder (Formoterol-Aclidinium et Olodaterol-Tiotropium).

En termes de bronchodilatation, toutes les études démontrent un effet largement additif de l'association LABA-LAMA sur les monocomposés ; la différence en termes d'amélioration du VEMS sur l'ensemble du nyctémère est

toujours très significative. Bien qu'il existe également le plus souvent un effet additif statistiquement significatif de l'association LABA-LAMA sur les monocomposés en termes de dyspnée et de qualité de vie, la signification clinique de cet effet additif est parfois plus douteuse. Il en va de même pour la prévention des exacerbations pour lequel l'effet additif est inconstant (15, 16).

Dans le contexte de l'évolution vers une utilisation plus parcimonieuse des corticostéroïdes inhalés dans la BPCO, le résultat d'une étude à large échelle comparant une association LABA-LAMA et une association LABA-corticostéroïdes inhalés sur la fréquence des exacerbations (17) est attendue (communication attendue en mai 2016) avec impatience.

Au vu du coût non négligeable de ces médicaments au niveau sociétal, une analyse pharmaco-économique indépendante du bénéfice des associations sera certainement utile.

QUELLE DURÉE POUR LA CORTICOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE EN CAS D'EXACERBATION ?

L'exacerbation de BPCO est définie sur base clinique. Elle consiste en un événement aigu caractérisé par une majoration des symptômes respiratoires (dyspnée, toux, expectorations) supérieure aux variations quotidiennes habituelles et amenant à une modification thérapeutique. Beaucoup de ces exacerbations sont précipitées par la survenue d'une infection des voies respiratoires, qu'elle soit de nature virale ou bactérienne.

Le but du traitement de l'exacerbation est de minimiser l'impact des symptômes qui y sont associés et de réduire le risque de récurrence d'exacerbation. Il repose sur une majoration du traitement bronchodilatateur associé selon les cas à une antibiothérapie et/ou une corticothérapie par voie générale (3).

En ce qui concerne la corticothérapie, il est démontré qu'elle permet de réduire la durée de l'exacerbation, d'accélérer l'amélioration du TVO et de l'hématose ainsi, en cas d'hospitalisation, de réduire la durée de celle-ci (3).

La tendance est à la réduction de la durée de la corticothérapie orale pour le traitement de l'exacerbation de la BPCO. En effet, une étude de qualité a récemment démontré un bénéfice identique d'un traitement de 5 ou 14 jours à dose de 40 mg de prednisolone/j chez des patients pris en charge en salle d'urgences et par ailleurs traités par bronchodilatateurs et antibiothérapie (7 jours). Il faut souligner que plus de 50% des patients inclus dans cette étude souffraient de BPCO très sévère (stade 4 de TVO) (18).

Rappelons que l'antibiothérapie doit quant à elle cibler le trio bactérien pneumocoque, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*, et que dans cette optique, les meilleurs choix sont une association amoxicilline-clavulanate (hautes doses d'amoxicilline) ou la moxifloxacine pour une durée de 7 jours (3).

RÉFÉRENCES

1. www.who.int/respiratory/copd/burden/fr/. Accédé le 5/3/2016.
2. www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/. Accédé le 5/3/2016.
3. www.goldcopd.org/ Accédé le 5/3/2016.
4. www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf. Accédé le 5/3/2016.
5. http://www.catestonline.org/english/index_BelgiumFR.htm. Accédé le 5/3/2016.
6. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; 42: 647-654.
7. Marchand E. Études de longue durée évaluant les traitements pharmacologiques dans la BPCO. Enseignements et limites. *Rev Mal Respir* 2010 ; 27 : 125-140.
8. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162-166.
9. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68: 1029-1036.
10. Decramer M, Bartsch P, Pauwels R, Yernault JC and the COPD Advisory Board. Management of COPD according to guidelines. A national survey among Belgian physicians. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 62-80.
11. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371 :1285-1294.
12. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehbe L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1548-1556.
13. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093-1103.
14. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524-533.
15. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
16. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 472-486.
17. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01782326?term=NCT01782326&rank=1>. Accédé le 5/3/2016.
18. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223-2231.

Correspondance

Pr. ERIC MARCHAND

Université catholique de Louvain
CHU-UCL-Namur, Site Mont-Godinne,
Service de Pneumologie
Avenue G. Thérasse 1
B-5530 Yvoir
eric.marchand@uclouvain.be

Attendu
à l'ATS Mai 2016

Conditionnements	PP	TM*
110/500µg (30 gél.)	€ 72,49	€ 11,80
110/500µg (90 gél.)	€ 172,60	€ 14,70

FLAME

Ultibro® Breezhaler® vs Seretide® 50/500µg¹

d'indaca-
23,5 mg de
transparente et
bleu sous deux
fibres Breezhaler est
opatie chronique
gélule une fois par jour
d'omission d'une dose.
Populations particulières
Breezhaler peut être uti-
se terminale nécessitant
Breezhaler peut être uti-
l'administration d'Ultibro
n'y a pas d'utilisation
zhaler chez les enfants
être exclusivement ad-
tion et l'administration
TIONS. Hypersensibilité
et ses composants
thérapeutique recom-
et du glycopyrroni-
caractérisé par des
produit (rapportés
tabulé des effets
MedDRA (Tableau
présenté ci-dessous
< 1/10) ; peu
tions et infesta-
fréquent. An-
Fréquent. Cép-
Peu fréquent.
Epistaxis² : Peu
éruption
fréquent. Affec-
périphérique² :
composants indi-
Caractéristi-
cription spéci-

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 143 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 110 µg d'indacatérol et 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 µg de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 85 µg térol, et 54 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 43 µg de glycopyrronium. **Excipients à effet notoire :** Chaque gélule contient lactose (sous forme de monohydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules avec une coiffe jaune un corps naturel transparent contenant une poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (B) imprimé en noir sur la coiffe. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES.** Utilisé en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumobstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** Posologie. La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. **res. Sujets âgés.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Ultibro lisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase dialyse, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Ultibro lisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Breezhaler n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les gélules doivent ministrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit. **CONTRE-INDICATIONS** aux principes actifs ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES.** La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ultibro Breezhaler individuels. **Synthèse du profil de sécurité.** L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ultibro Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose mandée. Ultibro Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol um, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association. Le profil de sécurité est symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (E) les plus fréquents liés au chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo ont été la toux et la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge). **Résumé indésirables** Les effets indésirables observés pendant les essais cliniques et à partir des données recueillies depuis la commercialisation sont présentés par classe de système d'organes (1). Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/1000, < 1/10000) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/100 000) ; très rare (< 1/100 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **EFFETS INDÉSIRABLES :** Infections. Infection respiratoire haute² : Très fréquent. Rhinopharyngite² : Fréquent. Infection urinaire² : Fréquent. Sinusite² : Fréquent. Rhinite² : Fréquent. **Affections du système immunitaire.** Hypersensibilité² : Peu fréquente. **Affections du système nerveux.** Vertiges² : Peu fréquente. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Diabète et hyperglycémie² : Peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie² : Peu fréquent. **Affections du système circulatoire.** Myalgie² : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Douleur musculo-squelettique² : Fréquent. Contractions musculaires² : Peu fréquent. Myalgie² : Peu fréquent. Douleurs des extrémités² : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires.** Obstruction vésicale et rétention urinaire² : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fièvre¹ : Fréquent. Douleur thoracique² : Fréquent. Œdème² : Peu fréquent. Sensation de fatigue² : Peu fréquent. ¹ Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler mais pas avec les composants individuels. ² Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler et au moins l'un des composants individuels. ³ Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec Ultibro Breezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique « Effets indésirables » du Résumé des Produits de chacun des composants individuels. ⁴ Cas rapportés à partir des données recueillies depuis la commercialisation, mais la fréquence est calculée à partir des données issues des essais cliniques. **Descriptif des effets indésirables.** La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Voir la notice complétée pour plus de détails. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/13/862/001-008. **MODE DE DÉLIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 09.10.2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>



DOCTEUR, JE SUIS ESSOUFFLÉ : LA PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE AU SERVICE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

F. Verschuren

Doctor, I'm out of breath: respiratory physiology for the general practitioner

This article focuses on several fundamental links between basic respiratory physiology and clinical medicine practice during consultation, when a patient complains about symptoms of pulmonary origin or seeks explanations for the proper functioning of his/her lungs and breathing.

KEYWORDS

Oxygen, CO₂, respiratory physiology

Cet article établit quelques-uns des liens fondamentaux entre la physiologie respiratoire de base et la pratique de la médecine clinique telle qu'elle se présente en consultation, quand un patient évoque des symptômes d'origine pulmonaire, ou quand ce patient cherche auprès de son médecin des explications au bon fonctionnement de ses poumons et de sa respiration.

Que savons-nous à ce propos ?

La physiologie et la physiopathologie respiratoires font référence à des connaissances de base acquises durant les études de médecine

Que nous apporte cet article ?

Un rafraîchissement de certaines de ces connaissances de base, et leur mise en lien avec la pratique clinique au chevet du patient

What is already known about the topic?

Respiratory physiology and pathophysiology refer to basic knowledge acquired during medical studies.

What does this article bring up for us?

This article provides a refresher on basic medical knowledge, while linking it to clinical practice at patient's bedside.

LA CLINIQUE DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

Le patient qui présente une pathologie respiratoire exprime des symptômes multiples et variés : (1) *la dyspnée*, sensation subjective d'essoufflement que le médecin objectivera par une série de suffixes en -pnée (tachypnée, polypnée, orthopnée, bradypnée) et par son caractère inspiratoire ou expiratoire ; (2) *le tirage*, dont la contraction des muscles sterno-cléido-mastoïdiens à l'inspiration constitue la meilleure observation ; (3) *la cyanose*, signe tardif de la désaturation de l'hémoglobine qui s'aperçoit au niveau des muqueuses labiales et sous les ongles même chez le patient africain ; (4) les modifications de *l'état de conscience*, évoluant de l'angoisse et de l'agitation à la somnolence, voire la carbonarose ; (5) les signes *sympathiques aspécifiques*, comme la tachycardie, les marbrures ou la transpiration. Il est approprié à ce stade de distinguer deux tableaux cliniques distincts et évolutifs dans le temps : le tableau initial est celui du patient « qui se bat » contre sa pathologie, il est polypnéique, en tirage, agité, cyanosé et tachycarde ; ce tableau risque d'évoluer secondairement vers celui du patient « qui ne se bat plus », un peu comme un boxeur K.O., qui est devenu somnolent, transpirant, bradycarde, dont le teint est plutôt rouge et dont la fréquence respiratoire est paradoxalement redevenue normale. Sur un plan physiopathologique, le tableau clinique initial est celui de l'HYPOXEMIE, et le tableau secondaire celui de l'HYPERCAPNIE. Bref, avant même d'avoir établi un diagnostic étiologique, le médecin a déjà évalué la gravité de la pathologie respiratoire de son patient en distinguant deux tableaux cliniques évolutifs, et a jeté les bases de l'approche thérapeutique à mettre en place : grosso modo, l'hypoxémie se traite par de l'oxygène, et l'hypercapnie par une aide à la ventilation.

OBJECTIVER L'OXYGÉNATION DU PATIENT

Pour objectiver un tableau clinique initial issu de l'observation de symptômes, rien de tel que la mesure d'un pulse-oxymètre, voire d'un gaz sanguin. Il est classiquement admis que le pourcentage de saturation de l'hémoglobine en oxygène (SaO_2) est d'environ 97 à 99%, et que des valeurs inférieures à 90%, voire 95% chez l'enfant, constituent un signe d'alarme sévère d'hypoxémie. Deux circonstances physiologiques conduisent à des valeurs basses de saturation mesurée par un pulse-oxymètre (SpO_2) sans qu'il n'y ait lieu de s'en inquiéter : *l'âge et l'altitude*. La vieillesse altère davantage l'équilibre des rapports entre la ventilation et la perfusion pulmonaires, ce qui signifie que davantage de zones pulmonaires moins bien ventilées au sein des voies respiratoires font face à des zones pulmonaires moins bien perfusées au sein des artères pulmonaires. Ce déséquilibre progressif explique la chute de la quantité d'oxygène dans le sang, marquée par des valeurs de SpO_2 aussi basses que 90 ou 92% sans la moindre pathologie. Des chiffres similaires seront mesurés en montagne : cette fois-ci, c'est la chute de pression en oxygène dans l'air extérieur qui explique la saturation basse du patient. En effet, si l'air des montagnes reste constitué de 21% d'oxygène, la chute générale de la pression atmosphérique explique la raréfaction de l'oxygène disponible à chacune de nos respirations.

OBJECTIVER LA VENTILATION DU PATIENT

La ventilation pulmonaire constitue un terme médical fondamental qui reste parfois malaisé à définir : il s'agit simplement de la quantité d'air que le patient inspire (ou expire) chaque minute. La ventilation constitue donc le produit de la fréquence respiratoire (12 à 15 par minute) par le volume courant (environ 500 ml), soit 6 à 7,5 litres d'air par minute chez le sujet sain. Un premier message clé concernant la ventilation est l'impossibilité de l'apprécier cliniquement : affirmer qu'un patient hyperventile ou hypoventile rien qu'en le regardant constitue un abus de langage, même s'il est bien sûr acceptable de suspecter une crise d'hyperventilation chez un jeune patient angoissé dont la fréquence respiratoire est de 30 par minute. Un second message clé est que la ventilation s'apprécie par la mesure du CO_2 : c'est ici que réside l'intérêt majeur de la mesure d'un gaz sanguin chez le patient, bien plus encore que pour apprécier son oxygénation pour laquelle une mesure non invasive de la SpO_2 est bien souvent suffisante. Le centre

respiratoire de notre bulbe rachidien exige en permanence une pression sanguine en CO_2 ($PaCO_2$) de 40 mmHg : tout écart vers le bas (hyperventilation, hypocapnie) constitue le signal d'alarme de la réponse ventilatoire à une pathologie cardio-respiratoire ou métabolique, à une douleur, une angoisse ou à l'altitude ; et tout écart vers le haut (hypoventilation, hypercapnie) constitue un grave danger d'évolution vers la carbonarcose. Le troisième message clé est le suivant : oxygénation et ventilation sont les pierres angulaires indissociables de toute évaluation clinique respiratoire. Un exemple classique illustre ce principe a contrario : un patient en détresse respiratoire est cyanosé et sa SpO_2 est basse. Vous améliorez son oxygénation défailante en lui administrant de grandes quantités d'oxygène en bouteille, et la SpO_2 rejoint des valeurs de 100%. Votre satisfaction est de courte durée, car le patient devient ensuite comateux suite à la dégradation de sa ventilation.

SaO_2 , PaO_2 , CaO_2 POUR OBJECTIVER L'HYPOXÉMIE : COMMENT S'Y RETROUVER

L'oxygène sanguin s'exprime de trois façons dont avantages et inconvénients sont comparés dans le tableau 1 : le pourcentage de saturation de son principal transporteur l'hémoglobine (SaO_2), la pression exercée dans le sang de façon dissoute (PaO_2) et son contenu (sa quantité) dans le sang (CaO_2). Il est facile de retenir que dans l'immense majorité des cas, une chute de la quantité d'oxygène dans le sang, à savoir une HYPOXEMIE, se manifeste par une chute de ces trois paramètres, et que le plus facile à mesurer des trois, la SpO_2 , suffit donc à confirmer l'hypoxémie. Deux exceptions majeures confirment cette règle : *l'anémie et l'intoxication au monoxyde de carbone (CO)*.

L'anémie constitue une situation d'hypoxémie majeure par défaillance du transporteur en oxygène dans le sang, malgré des valeurs de SpO_2 ou de PaO_2 tout à fait satisfaisantes ainsi que l'absence de symptômes de détresse respiratoire chez le patient. L'anémie constitue donc une hypoxémie qui se corrige, non pas par de l'oxygène, mais par une transfusion sanguine. L'intoxication au CO (ainsi que les méthémoglobinémies) représente une situation d'hypoxémie par compétition entre le CO et l' O_2 auprès de l'hémoglobine, pour laquelle les symptômes diffèrent également de ceux classiques de la détresse respiratoire.

Tableau 1. comparaison entre CaO_2 (contenu artériel en O_2), SaO_2 (saturation en O_2) et PaO_2 (pression partielle sanguine en O_2)

	Avantage	inconvénient
CaO_2	Quantité	Calcul théorique
SaO_2	Mesure	Imprécis parfois
PaO_2	Mesure	Invasif et douloureux

LE GRADIENT ENTRE PaO₂ (ALVÉOLAIRE) ET PaO₂ (SANGUIN)

Un gaz comme l'oxygène se déplace de l'environnement extérieur jusqu'à nos cellules par le simple jeu d'une chute de pression : on appelle cela la cascade d'oxygène caractérisée par plusieurs chutes successives (figure 1). C'est pour cela que la pression en oxygène dans l'alvéole pulmonaire (PAO₂) est toujours supérieure à sa pression dans le sang (PaO₂). Trois règles pratiques simples permettent d'apprécier au lit du patient si celui-ci est en hypoxémie :

- ▶ La PaO₂ normale chez un patient qui se situe au niveau de la mer est de 100 mmHg
- ▶ Le gradient (la différence) entre PaO₂ et PaO₂ est d'environ 10 mmHg chez le sujet jeune, 20 à 30 mmHg chez le sujet âgé
- ▶ La PaO₂ peut s'apprécier par la formule théorique PaO₂ = 105 - (âge du patient) / 2

Ainsi, un jeune patient de 20 ans chez qui un gaz sanguin mesure une PaO₂ de 80 mmHg présente en fait une grave hypoxémie, alors que le chiffre de 80 paraît raisonnablement correct et correspond à une SpO₂ d'environ 94%.

INTERPRÉTATION DE L'ADMINISTRATION D'OXYGÈNE

Il est parfois possible de suspecter une pathologie respiratoire particulière en fonction de la quantité d'oxygène administrée au patient : par exemple, une pneumonie ou un œdème pulmonaire aigu nécessitent des quantités importantes d'oxygène, alors que l'embolie pulmonaire ou la crise d'asthme voient la SpO₂ du patient s'améliorer

avec 1 litre d'O₂ par minute. Ceci constitue une application de l'effet *shunt*, caractérisé par des zones pulmonaires peu ou mal ventilées alors qu'elles sont bien perfusées par les artères pulmonaires. C'est logique, les alvéoles pulmonaires obstruées par du pus ou de l'œdème sont pauvres en oxygène, et parviennent donc difficilement à oxygéner le sang de la circulation pulmonaire, alors que les alvéoles pulmonaires en cas d'embolie ou d'asthme sont a priori intactes. Quoi qu'il en soit, quand il s'agit d'administrer de l'oxygène en bouteille à un patient, une seule règle prévaut quant à la quantité à administrer : c'est celle qui permet à la saturation du patient (SpO₂) d'atteindre une valeur raisonnable de 90 à 92%. En effet, une valeur inférieure traduit une grave hypoxémie, et une valeur supérieure n'apporte pas de bénéfice d'oxygénation. Et pour atteindre cette valeur seuil de 90 à 92%, parfois il faut 1 litre d'oxygène par minute, parfois 15 litres.

LA PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE EN CONSULTATION

L'objectif de cet article dépasse la description exhaustive des pathologies respiratoires vues en consultation de médecine générale, pour se focaliser sur certaines applications de la physiologie respiratoire au chevet du patient malade ou auprès de patients sains soumis à certaines contraintes, comme en altitude ou lors d'un effort physique

▶ **Le débitmètre de pointe dans le suivi de l'asthme** : l'asthme obstrue et enflamme les petites bronches, celles qui ont un diamètre de 1 à 10 mm et qui font partie des voies de conduction d'air sans échange gazeux. L'inspiration distend quelque peu le diamètre de ces petites bronches, par contre l'expiration tend à les collaber davantage, ce qui

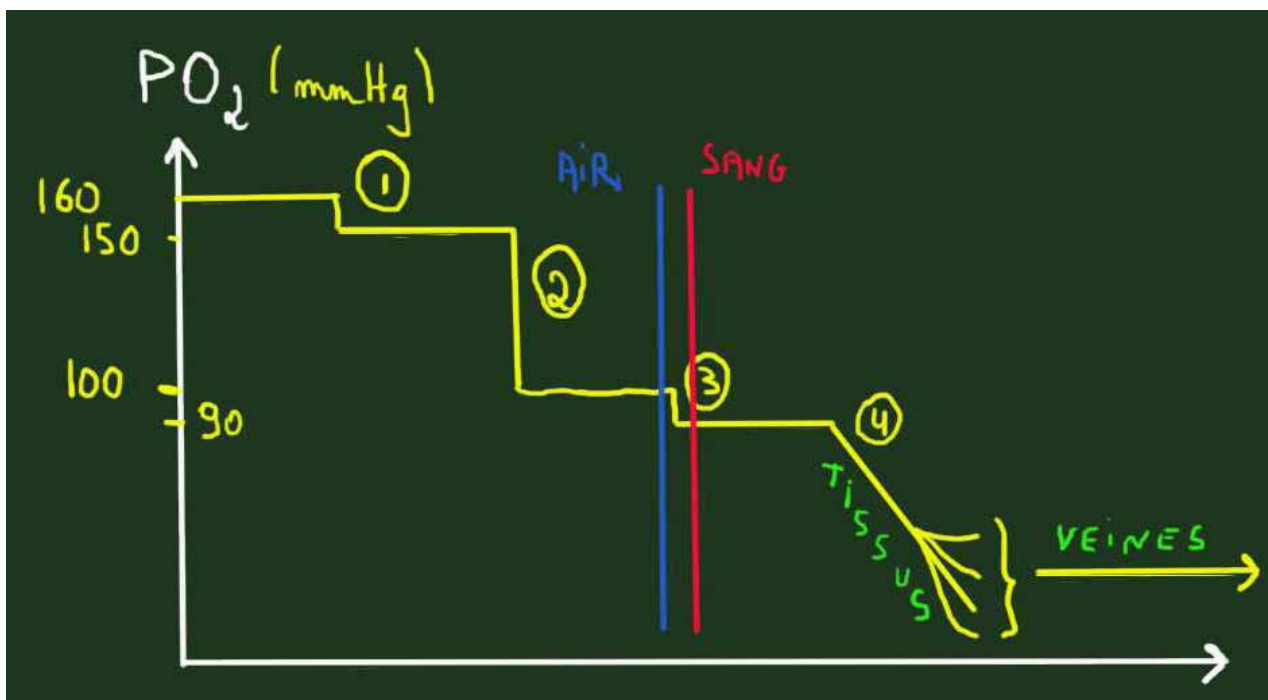


Figure 1. la cascade des pressions en oxygène, à partir de l'air extérieur (21% de 760 mmHg = 160 mmHg), puis dans la bouche (chute N°1, PO₂ = 150 mmHg), puis dans l'alvéole pulmonaire (chute N°2, PAO₂ = 100 mmHg), puis dans le sang (chute N°3, PaO₂ = 90 mmHg) puis au niveau des tissus et cellules (chute N°4).

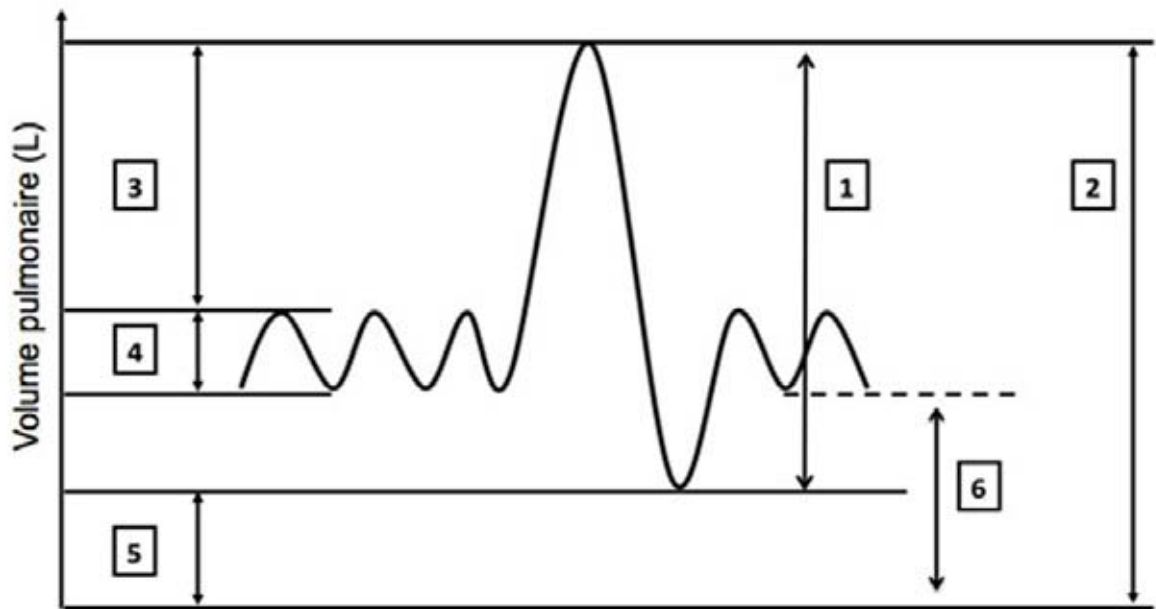


Figure 2. spirométrie normale : 1 = Capacité Vitale ; 2 = Capacité Pulmonaire Totale ; 3 = Réserve Inspiratoire ; 4 = Volume Courant ; 5 = Volume Résiduel ; 6 = Capacité Résiduelle Fonctionnelle

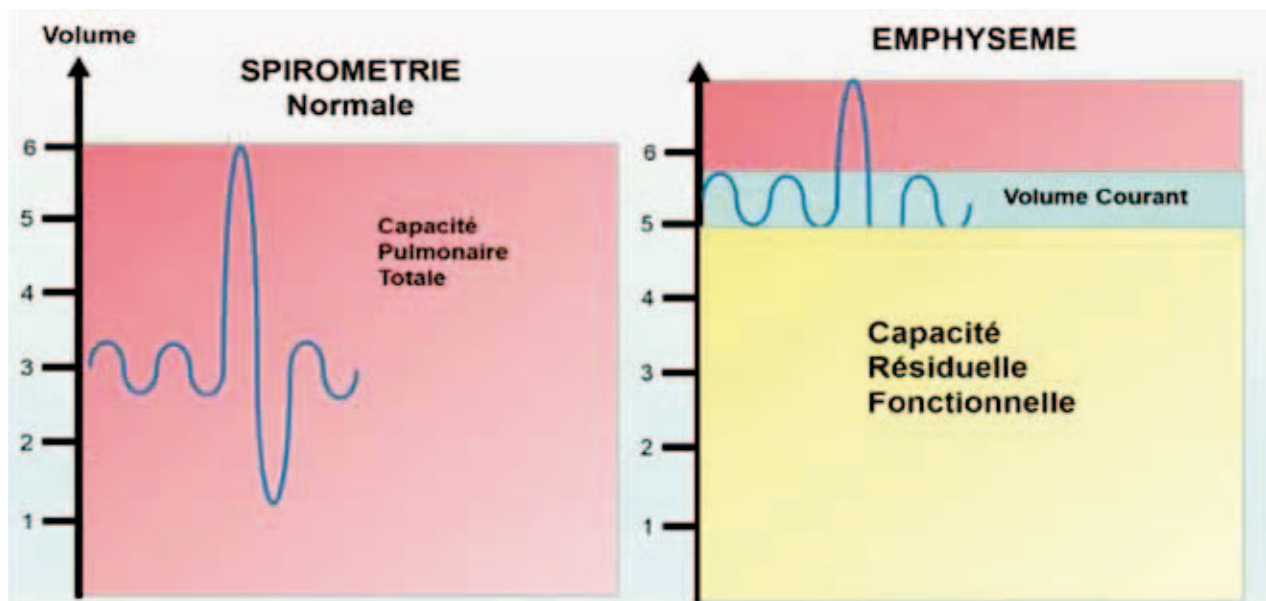


Figure 3. comparaison entre spirométrie normale et emphysème : la capacité pulmonaire totale (en rouge) est augmentée en cas d'emphysème, ainsi que la capacité résiduelle fonctionnelle (en jaune)

explique que la crise d'asthme provoque une dyspnée expiratoire avec sibillances, objectivable par la chute du débit expiratoire de pointe réalisé au chevet du patient par un débitmètre. L'interprétation d'une valeur isolée est souvent hasardeuse, car le débit expiratoire d'un sujet dépend de sa taille, de son sexe et de son âge. Par contre, la comparaison de différentes valeurs au cours des mois et des années chez le même patient permet de suspecter une récurrence de crise quand les valeurs du débitmètre viennent à chuter, et d'en apprécier la gravité en fonction de l'importance de cette chute.

► **L'interprétation de la spirométrie chez le patient**

BPCO : la bronchopneumopathie chronique obstructive, qui réunit la bronchite chronique et l'emphysème, se caractérise par un syndrome obstructif à la spirométrie, à savoir un rapport inférieur à 70% entre le VEMS (volume maximal d'air que le patient est capable d'expirer lors de la première seconde d'une expiration forcée) et la capacité vitale, qui est le volume d'air que le patient peut mobiliser entre une inspiration et une expiration maximales. La spirométrie du patient BPCO est également marquée par une nette augmentation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) du patient (figures 2 et 3), que l'on peut interpréter de la façon suivante : la CRF est la résultante des forces opposées entre

la cage thoracique (qui tend à distendre les poumons) et les poumons eux-mêmes (dont les fibres élastiques tendent à refermer les poumons). La destruction de ces fibres élastiques chez le patient BPCO déplace ces forces vers une distension des poumons. Le patient emphysémateux conserve donc de grands volumes pulmonaires après chaque expiration, ce qui limite sa capacité à inspirer et à ventiler en cas d'effort physique ou de surinfection bronchique.

► **L'orthopnée du patient décompensé cardiaque :** poumons et cœur sont indissociables. Le patient en œdème pulmonaire présente une orthopnée, qui constitue un merveilleux modèle d'adaptation respiratoire qu'il importe de respecter en laissant le patient respirer assis au bord de son lit. Si les mouvements des gaz (O_2 et CO_2) entre l'air et le sang procèdent d'un principe de diffusion, les mouvements d'eau entre le sang et l'air (l'alvéole pulmonaire) dépendent des pressions hydrostatiques et oncotiques qui règnent dans les vaisseaux pulmonaires. L'augmentation de la pression hydrostatique due à un cœur défaillant s'exprime davantage à la base des poumons qu'à leur sommet, par le simple jeu des forces de gravité. En effet, 30 cm de hauteur de poumons suffisent à faire chuter la pression d'environ 30 cm d' H_2O , ce qui protège les sommets pulmonaires de l'inondation d'eau dans les alvéoles.

► **L'hypocapnie paradoxale de l'embolie pulmonaire :** l'embolie pulmonaire constitue un exemple classique d'*espace-mort alvéolaire*, à savoir la présence de volumes pulmonaires bien ventilés mais qui ne sont pas perfusés par les artères, puisque bouchées par le thrombus. Ces zones pulmonaires ne parviennent donc plus à éliminer le CO_2 produit par l'organisme, qui devrait donc s'accumuler dans le sang. Or, une hypocapnie ($PaCO_2 < 35$ mmHg) accompagne 75% des patients avec embolie pulmonaire. Cette chute paradoxale du CO_2 dans le sang exprime une fois de plus les réflexes immédiats d'hyperventilation survenant dans trois circonstances classiques de l'embolie pulmonaire : l'hypoxémie liée à la maladie, la douleur respirodépendante et l'anxiété. Pourquoi notre cerveau nous fait-il hyperventiler dans de telles circonstances ? En faisant chuter les valeurs de CO_2 , notamment dans les alvéoles, on « gagne de la place » pour l'oxygène, puisque la somme des pressions des gaz alvéolaires (O_2 , CO_2 , Azote et vapeur d'eau) doit conserver la même valeur totale de 760 mmHg au niveau de la mer.

► **La physiologie respiratoire en altitude :** il est bien connu que le premier réflexe respiratoire en altitude est caractérisé par une hyperventilation. Ceci nous amène à appréhender les liens indissociables entre oxygénation et ventilation, et l'utilité qu'il peut y avoir à hyperventiler en vue d'améliorer l'hypoxie d'altitude. La pression en oxygène dans l'alvéole pulmonaire (PAO_2) se calcule selon l'équation des gaz alvéolaires : $PAO_2 = 21\% (PATM - 47) - PaCO_2/QR$, où 47 correspond à la pression exercée par la vapeur d'eau, et QR le quotient respiratoire de 0,8 au repos. Selon cette équation, la PAO_2 normale d'un sujet respirant au niveau de la mer est d'environ 100 mmHg. Au sommet

du Mont-Blanc, où la pression atmosphérique chute à 400 mmHg, la PAO_2 sans adaptation ventilatoire ($PaCO_2 = 40$ mmHg) devient aussi basse que 24 mmHg. En hyperventilant ($PaCO_2 = 20$ mmHg), la valeur de PAO_2 remonte à 50 mmHg. Et comme 50 mmHg reste insuffisant pour une bonne adaptation, le second réflexe d'acclimatation sera constitué d'une polyglobulie. L'hyperventilation, que ce soit en altitude ou lors de toute pathologie cardio-respiratoire hypoxémiant, constitue toujours un réflexe immédiat dont l'objectif est d'améliorer l'oxygénation alvéolaire et sanguine.

► **La physiologie respiratoire chez le sportif :** admettons qu'un sportif, dont la ventilation pulmonaire de base est d'environ 6 litres d'air par minute, réalise un effort physique intense en respirant 40 fois par minute et en mobilisant une grande partie de sa capacité vitale, soit environ 4 litres d'air à chaque respiration : sa ventilation pulmonaire à l'effort devient 160 litres/min. Il est dès lors facile de comprendre que la ventilation ne constitue jamais un obstacle à la réalisation d'un effort physique intense. Il en est de même pour un patient atteint d'une pathologie respiratoire ou cardiaque chronique : bien sûr sa performance sera moindre que le jeune sportif, mais ses poumons limitent peu ou pas son exploit sportif, le facteur limitant principal étant constitué des muscles squelettiques. L'entraînement physique a comme vocation d'augmenter la performance sportive en améliorant la qualité des muscles squelettiques, ce qui se traduit par une augmentation de la consommation maximale d'oxygène (VO_2max) qui se définit par la capacité de l'organisme à utiliser au mieux l'oxygène mis à sa disposition. Alors que la consommation d'oxygène au repos est d'environ 250 ml par minute, une VO_2max de 1000 ml par minute assure à la personne âgée un seuil d'indépendance fonctionnelle associé à la notion sociologique de bonne santé.

► **Les liens entre respiration et émotions :** la crise d'hyperventilation constitue un exemple classique où des émotions du patient s'expriment par des symptômes respiratoires. Les soupirs, l'inspiration profonde avant de rentrer sur scène, le blocage respiratoire face à la peur en sont d'autres exemples. La fréquence de tels symptômes lors de la consultation incite à les observer et se calquer sur eux par un principe de « *mirroring respiratoire* » par lequel le médecin respire discrètement au même rythme que son patient et lui parle lors du temps expiratoire. Ces principes de base de la communication thérapeutique améliorent l'alliance et la confiance entre le patient et son médecin.

En conclusion, cette révision de principes de base d'oxygénation, de ventilation, d'oxygène, de CO_2 , de spirométrie, d'interface entre l'air et le sang, de physique de pressions et de mouvements, d'hypoxémie et d'administration d'oxygène en bouteille, a permis de se (re)familiariser avec la compréhension de certaines plaintes respiratoires vues en consultation, et peut-être de mieux appréhender certaines questions posées par nos patients.

RÉFÉRENCES

1. John B. West. Physiologie respiratoire, éditions Pradel. Livre de référence sur la physiologie respiratoire
2. John B. West. Pulmonary Physiology and Pathophysiology, an integrated, case-based approach, Edition Lippincott Williams and Wilkins, second edition 2007. Livre de référence sur la physiopathologie respiratoire assorti de cas cliniques.
3. Franck Verschuren. <https://www.edx.org/course/comprendre-la-respiration-louvainx-louv8x-0> . Cours en ligne « comprendre la respiration » sur Internet hébergé par la plateforme internationale d'enseignement edX, assorti de vidéos didactiques, de questions d'évaluations et de notes de cours illustrées. Inscription gratuite.
4. Franck VERSCHUREN. https://www.youtube.com/watch?v=IQSqUpXVq6s&list=PLIG3iF3DQDRyKENbhOd_KmIRjnLEtQLBa . Chaîne Youtube comprenant 20 capsules vidéo de 10 minutes dédiées à la compréhension de la physiologie respiratoire

NOTE

Absence de conflits d'intérêt

Correspondance

Pr. FRANCK VERSCHUREN
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service des Urgences
Département de médecine aigue
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

▼ 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** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie. Lorsque un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie **Monothérapie et association** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques **Effets Indésirables**). **Populations particulières Patients insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

	Prix public*
30 x 10 mg	49,54 €
30 x 25 mg	49,54 €
100 x 10 mg	146,7€
100 x 25 mg	146,7€

Un **NOUVEL** inhibiteur du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2



Jardiance® (empagliflozine)

élimine le glucose de manière indépendante de l'insuline*

- ✓ Diminution de l'HbA_{1c}
- ✓ Perte de poids*¹
- ✓ Diminution de la tension artérielle*¹
- ✓ 1x par jour en dose orale¹

100% remboursé en BI- et TRiThérapie ainsi qu'en combinaison avec insuline + 1 autre antidiabétique oral[§]

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		- Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* - Infection des voies urinaires*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)	
Affections vasculaires			Hypovolémie*
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions*	Dysurie

*Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. **Description de certains effets indésirables Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : - Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance. - Site internet: www.famms.be / e-mail: adversedrugreactions@fagg-famms.be. Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles. Editeur responsable: SCS



NOUVEAU !

Peramteva® La puissance de PERINDOPRIL & AMLODIPINE

120
cpr.

plus avantageux pour votre patient



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

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

DOCTEUR, J'AI MAL DE TÊTE

A. Jeanjean

“Doctor, I’ve got a headache”

Headache is a common complaint that may be associated with a variety of clinical conditions. Most patients suffer from primary headache, whose diagnosis can be made based on clinical history, with no additional test required. Some patients have secondary headache that may be life-threatening, and further tests must be performed, at times under emergency conditions. Red flags include sudden onset of headache, new-onset headache, headache increasing in frequency and severity, advanced age, and abnormal neurological examination.

KEYWORDS

Headache, migraine, emergency, diagnosis

Les céphalées représentent un motif fréquent de consultation médicale, et s’intègrent dans des tableaux cliniques très variés. Un grand nombre de patients présentent des céphalées primaires, dont le diagnostic est posé à l’anamnèse et qui ne justifient aucun examen complémentaire. Toutefois, certains d’entre eux présentent des céphalées secondaires, engageant parfois leur pronostic vital et un bilan complémentaire est nécessaire, parfois en urgence, pour poser le diagnostic. Les principaux signaux d’alarme sont le caractère brutal de la céphalée, la céphalée d’apparition récente et d’augmentation croissante, les céphalées de la personne âgée et l’existence d’anomalies de l’examen neurologique.

Les céphalées représentent un motif fréquent de consultation médicale, environ 2% de toutes les admissions en salle d’urgence, plus de 5 % en médecine générale (1,2). Elles s’intègrent dans des tableaux cliniques très variés, parfois bénins et parfois graves. Il est dès lors particulièrement important de détecter les patients qui présentent des céphalées secondaires et chez lesquels des examens complémentaires sont indispensables pour faire le diagnostic, voire pour choisir le traitement optimal et de les distinguer des patients qui présentent des céphalées primaires pour lesquelles aucun bilan complémentaire n’est indiqué. Dans le cas des céphalées secondaires, il est également important de choisir le bilan complémentaire adéquat et de définir la fenêtre de temps optimale pour le réaliser, la précocité du diagnostic et du traitement pouvant influencer le pronostic du patient.

La dernière version de la classification des céphalées (ICDH3beta, 2013) (3) distingue les céphalées primaires et les céphalées secondaires. Les céphalées primaires sont des céphalées sans lésion sous-jacente, qui évoluent généralement sur un mode chronique et parmi lesquelles on distingue la migraine, la céphalée de tension et les algies de la face, dont le diagnostic se fait à l’anamnèse.

La migraine est caractérisée par des accès de céphalées, d’une durée de 4 à 72 heures. Il s’agit d’une céphalée à localisation préférentielle antérieure, frontale ou temporale ou rétro-orbitaire. La céphalée présente au moins 2 des 4 caractéristiques suivantes : unilatérale, pulsatile, d’intensité modérée à sévère et aggravée par les activités. Elle est accompagnée d’au moins des nausées et/ou des vomissements d’une part ou de photo- et/ou de phonophobie d’autre part. Chez certains patients, la crise migraineuse débute par une aura dont la durée ne peut dépasser 1 heure. Après l’aura, l’examen clinique est normal.

La céphalée de tension est caractérisée par une céphalée à localisation préférentielle postérieure, mais peut être holocrânienne. La douleur est d’intensité légère à modérée mais la durée des accès est supérieure à celle de la migraine. Il y a en principe peu de signes d’accompagnement et pas d’aura. L’examen neurologique est normal.

Les algies vasculaires de la face sont de différents types. Il s’agit d’accès de douleur épisodique, assez brefs (maximum 3 heures pour le cluster *headache*),

accompagnés de signes dysautonomiques faciaux unilatéraux de sévérité variable. Le diagnostic différentiel entre les différentes formes d'algies vasculaires de la face repose sur la durée et la fréquence des accès.

La nomenclature distingue également des céphalées primaires qui surviennent dans des conditions particulières, telles la toux, l'effort entre autres. Ces conditions peuvent également être associées à des céphalées secondaires d'étiologie parfois grave et le diagnostic de céphalée primaire est dans le doute toujours un diagnostic d'exclusion (4).

Compte tenu de ce qui précède, il semble évident que l'anamnèse est l'étape cruciale du diagnostic des céphalées. Elle doit être systématique, précise, orientée et doit permettre de repérer des signaux d'alerte (*red flags*).

L'histoire générale des céphalées du patient est importante. S'agit-il du premier épisode, ou au contraire, le patient présente-t-il des accès répétés de céphalées, orientant plutôt vers des céphalées primaires. L'interrogatoire doit faire préciser dans ce cas si les accès sont identiques ou si il existe différents types de céphalées ou encore si l'épisode actuel est différent des autres.

L'anamnèse veillera à faire préciser le plus exactement possible l'épisode actuel. On sera prudent devant la terminologie utilisée par le patient qui utilise volontiers les termes de « migraine » ou de « douleur des sinus » de façon inappropriée.

Le point le plus important de l'anamnèse concerne l'évolution temporelle de la céphalée. Il faut définir si il s'agit d'une céphalée brutale ou progressive, de céphalées épisodiques ou de céphalées chroniques. En effet les céphalées d'apparition brutale et les céphalées d'apparition récente dont l'intensité croît progressivement correspondent volontiers à des céphalées secondaires.

La localisation et l'irradiation, type de douleur, les signes d'accompagnement, les éléments aggravants ou améliorants la douleur peuvent permettre de confirmer ou d'infirmer un diagnostic de céphalée primaire typique.

La réponse éventuelle aux analgésiques n'est en aucun cas corrélée à la gravité éventuelle du diagnostic et n'est donc pas à prendre en considération initialement (5).

L'anamnèse systématique portera sur les antécédents, y compris les autres affections et les facteurs de risque. On sera attentif à la prise de médicaments, analgésiques et autres, y compris « over the counter », ainsi qu'à celle de substances illicites. L'histoire familiale à la recherche de migraine mais aussi de pathologie vasculaire familiale (cavernomatose,...) peut être utile.

L'examen clinique sera systématique, même si l'anamnèse est évocatrice d'une céphalée primaire. Il comprend un examen général y compris la pression artérielle, la

recherche de fièvre, de purpura le cas échéant, de signes locaux (otite, zona, artères temporales, ...). L'examen neurologique, outre la recherche de signes focaux, cherchera des signes de syndrome méningé. L'auscultation des vaisseaux du cou peut être utile, de même que la palpation des muscles cervicaux.

Même si les céphalées secondaires sont relativement peu fréquentes (4 à 14% des céphalées) leur pronostic vital est parfois très sombre et peut-être modulé par la précocité du diagnostic. Dès lors, il est crucial de reconnaître les « **signaux d'alarme** », qui sont surtout constitués par les céphalées récentes, atypiques, différentes, d'intensité croissante, surtout si elles sont d'apparition brutale. Les céphalées du sujet âgé justifient toujours une attention particulière. Un examen neurologique anormal nécessite toujours un bilan complémentaire.

SIGNAUX D'ALERTE

- * céphalée brutale
- * céphalée récente, d'intensité croissante
- * céphalée inhabituelle, différente des céphalées chroniques
- * personne âgée
- * anomalies de l'examen neurologique

Toute céphalée brutale est une céphalée secondaire jusqu'à preuve du contraire. Le caractère brutal des céphalées ou céphalées en cour de tonnerre ou « thunderclap headache » évoque un très grand nombre de diagnostic (6). Parmi ceux-ci, il faut exclure absolument l'hémorragie méningée, éventuellement sur rupture d'anévrisme. Ces patients seront adressés en salle d'urgence pour réaliser le bilan étiologique : imagerie cérébrale et le cas échéant ponction lombaire. La dissection artérielle (7) ou la thrombophlébite cérébrale peuvent également se présenter comme une céphalée brutale. Une forme particulièrement grave de thunderclap headache est le syndrome de vasoconstriction postérieure réversible, favorisé par la prise de médicaments vasoconstricteurs dont les triptans, mais également de cannabis (8).

Une céphalée récente, surtout si elle ne correspond pas aux critères de diagnostic des céphalées primaires ou si elle est différente des céphalées habituelles du patient (worst) justifie également un bilan complémentaire. Le diagnostic de méningite ne pose généralement pas de difficulté, un syndrome infectieux général étant associé aux céphalées qui s'installent de façon subaiguë. Lorsque la céphalée augmente progressivement sur plusieurs jours ou semaines, l'hypertension intracrânienne doit être évoquée, surtout en présence de céphalées matinales. Dans ces cas, une imagerie cérébrale permet de faire le diagnostic d'un processus

expansif éventuel: tumeur, hématome sous-dural... En cas d'imagerie négative, la poursuite du bilan se justifie, en particulier par l'analyse du liquide céphalo-rachidien ou par un bilan plus général.

Les céphalées associées à la prise de médicament ou à son sevrage sont relativement fréquentes, et concernent environ 4 à 8% des patients (9, 10). Il est intéressant de noter que les migraineux ont un risque plus élevé que la population contrôle de développer ce type de céphalées. Dérivés nitrés, inhibiteurs de phospho-diesterase, alcool, glutamate monosodique, contraceptifs, cannabis sont impliqués. Les médicaments vasoconstricteurs peuvent induire un syndrome de type RVS (8). Un grand nombre de patients, par ailleurs migraineux chroniques, présentent outre les céphalées migraineuses des céphalées induites par l'usage chronique d'analgésiques, qui peut survenir dès la consommation d'analgésiques 10 à 15 jours par mois (11). Une mention particulière pour l'intoxication au CO, dont les manifestations les plus graves sont précédées dans 90% des cas par des céphalées peu spécifiques dont l'intensité semble liée au taux de carboxy-hémoglobine (12).

Les céphalées de la personne âgée sont plus fréquemment des céphalées secondaires (1, 13). Dans cette tranche d'âge les céphalées cervicogéniques, relativement bénignes sont

fréquentes. Toutefois et en dépit de sa relative rareté, le diagnostic de la maladie de Horton ne doit pas être manqué, la précocité du traitement conditionnant le pronostic du patient. Dans cette tranche d'âge, l'apparition de céphalées nouvelle justifie toujours un bilan par imagerie cérébrale, mais également un bilan biologique à la recherche d'un syndrome inflammatoire, à répéter le cas échéant.

Enfin, soulignant que la découverte d'anomalies de l'examen neurologique justifie dans tous les cas la réalisation d'un bilan étiologique.

En conclusion, les céphalées représentent un motif fréquent de consultation, en médecine générale, en médecine d'urgence et en neurologie. L'anamnèse et l'examen clinique ont une importance cruciale dans le diagnostic différentiel. La majorité des patients présentent des céphalées primaires, ne justifiant souvent pas de bilan complémentaire particulier. Les patients qui présentent des céphalées secondaires doivent être reconnus, car dans certains cas la précocité du diagnostic et du traitement conditionne le pronostic. Les signaux d'alerte sont essentiellement les céphalées brutales « en coup de tonnerre », les céphalées récentes d'intensité croissante, les céphalées pires que jamais ou différentes des céphalées habituelles, en particulier chez les personnes âgées.

RÉFÉRENCES

1. Goldstein JN, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Edlow JA. Headache in United States Emergency Departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. *Cephalalgia* 2006 ; 26 : 684-690.
2. Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care : consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 : 385-387.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013 ; 33(9) : 629-808.
4. Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A *et al.* European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Head Pain* 2016 ; 17 : 5-13.
5. Edlow JA, Panagos PD, Godwin SA, Thomas TL, Decke WW. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Headache. *Ann Emerg Med.* 2008 ; 52: 407-436.
6. Devenney E, Neale H and Forbes RB. A systematic review of causes of sudden and severe headache (Thunderclap Headache): should lists be evidence based? *J Head Pain* 2014 ; 15 : 49-67.
7. WI Schievink. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* Vol. 344, No. 12 • March 22, 2001.
8. Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, *Pract Neurol* 2009 ; 9: 256-267.
9. Kim BK, Cho SJ, Kim BS *et al.* Comprehensive application of the international classification of headache disorders third edition, beta version. *J Korean Med Sci* 2016 ; 31 : 106-113.
10. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S *et al.* Characteristics of the first 1000 headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache* 2011 ; 51 : 226-231.
11. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 391-401.
12. Bleecker ML. Carbon monoxide intoxication. *Handb Clin Neurol* 2015 ; 131:191-203
13. Hershey LA, Bednarczyk EM. Treatment of headache in the elderly. *Curr Treat Opt Neurol* 2013 ; 15 : 56-62.

Correspondance

Pr. ANNE JEANJEAN

Cliniques universitaires Saint-Luc
IONS & Service de neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Toujeo 300 U/mL, solution injectable en stylo prérempli (SoloStar®)

Composition: insuline glargine 300 U/mL. **Forme pharmaceutiques:** solution injectable en stylo prérempli (SoloStar®). Solution claire, incolore. **Indication:** traitement du diabète sucré de l'adulte. **Posologie et mode d'administration:** Toujeo est une insuline basale, qui doit être administrée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 1, Toujeo doit être associé avec une insuline rapide pour couvrir les besoins en insuline prandiale. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Toujeo peut également être associé à d'autres médicaments antidiabétiques. L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Toujeo et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline. **Flexibilité dans le moment d'administration:** lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer Toujeo jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel. Il est conseillé aux patients qui ont oublié une dose de

constance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie. **Transition de**

Toujeo® SoloStar (5 x 1,5 mL) = PP € 76,74

Toujeo à d'autres insulines basales: il est recommandé d'assurer une surveillance médicale et métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit qui remplace Toujeo. **Populations particulières:** Toujeo peut être utilisé chez le sujet âgé, le patient souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique. **Sujet âgé (≥ 65 ans):** chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. **Insuffisance rénale:** chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline. **Insuffisance hépatique:** chez les patients insuffisants hépatiques, les

besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de Toujeo n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** par voie sous-cutanée. Toujeo ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère. Toujeo ne doit pas être utilisé avec une pompe à insuline. Les instructions d'utilisation mentionnées dans la notice doivent être lues avec attention avant toute utilisation de SoloStar®. **Contre-indications:** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** l'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** très fréquent: hypoglycémie. **Affections du système immunitaire:** rare: réactions allergiques. **Affections du système nerveux:** très rare: dysgueusie. **Affections oculaires:** rare: altération de la vision et rétinopathie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** fréquent: lipohypertrophie; peu fréquent: lipatrophie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** très rare: myalgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** fréquent: réactions au site d'injection; rare: oedème. **Statut légal de délivrance:** médicament soumis à prescription médicale. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne. **Numéro d'autorisation de mise sur le marché:** EU/1/00/133/035 (5 stylos SoloStar®). **Date de mise à jour du texte:** 22/6/2015

NOUVEAU

Pour vos patients adultes
atteints de diabète
de type 1 ou 2
.....
Une nouvelle
génération
d'insuline glargine




Toujeo®
insulin glargine 300U/mL

SANOFI DIABÈTE 

La transition d'une insuline basale administrée une fois par jour à Toujeo administrée une fois par jour peut se faire unité par unité, à partir de la dose de l'insuline basale précédemment administrée. Pour la transition d'une insuline basale administrée 2 fois par jour à Toujeo administrée une fois par jour, la dose initiale recommandée de Toujeo doit correspondre à 80% de la dose totale d'insuline basale journalière précédemment administrée, qui est désormais interrompue. Les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Toujeo. Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre cir-

Directives aux auteurs

Français

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Directives aux auteurs

English

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

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

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

www.louvainmedical.be

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

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

MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



CONTACTEZ-NOUS !

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

MEDICAL EDITING

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

MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

REFERENCES

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

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

Pour vos patients
diabétiques de type 2

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

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

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

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

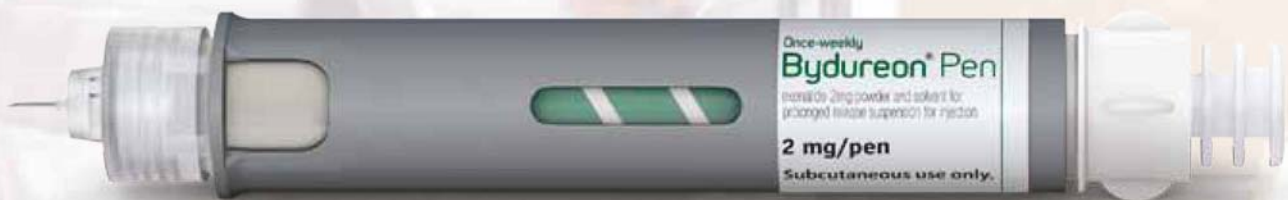
Bénéfice additionnel d'une perte de poids^{†2}

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

1 injection hebdomadaire²

Nouveau

1 Stylo simple et pratique²



§ www.inami.be

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

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

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

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

Once-weekly

BYDUREON® Pen

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

Congrès UCL de Médecine Générale
19, 20, 21 mai 2016

A series of horizontal dotted lines providing a template for taking notes.

Congrès UCL de Médecine Générale
19, 20, 21 mai 2016

Dotted lines for writing notes.



Zolpitop[®] | zolpidem



Metatop[®] | lormétazépan



Lorazetop[®] | lorazépan



Alpratop[®] | alprazolam



Celecoxib Apotex[®]



Diclofenac Apotex[®]



Diclotopic[®] | diclofénac gel



Simvastatine Apotex[®]



Atorvastatin Apotex[®]



Pravastatine Apotex[®]



Amlodipine Apotex[®]



Clopidogrel Apotex[®]



Sildenafil Apotex[®]



Ranomax[®] | tamsulosine



Donepezil Apotex[®]



Memantine Apotex[®]



Omeprazol Apotex[®]



Pantoprazol Apotex[®]



Movolax[®] | macrogol

APOTEX



Xarelto[®]

rivaroxaban