

DÉCEMBRE 2016

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



Louvain médical

Diabète gestationnel

Hyperparathyroïdie

Rhumatisme et dermatologie

Cas clinique: grossesse extra-utérine

XXIV^e Journée de Cardiologie: cardiogériatrie et retour à domicile après un problème cardiaque

Hommage aux Professeurs émérites 2016

Salus Sanguinis : séance d'hommage au Professeur Guy Cornu

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. 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	E. SOKAL
B. BOLAND	F. HOUSSIAU	C. SWINE
Y. BOUTSEN	J. JAMART	D. TENNSTEDT
CH. BROHET	P. LALOIX	J.P. THISSEN
E. COCHE	M. LAMBERT	B. TOMBAL
I. COLIN	J. LEBACQ	D. VANPEE
CH. DAUMERIE	CH. LEFEBVRE	D. VANTHUYNE
L. DELAUNOIS,	B. LENGÉLÉ	G. VERELLEN
O. DESCAMPS	A. LUTS	J.C. YOMBI
O. DEVUYST	D. MAITER	
S.N. DIOP	J.M. MALOTEUX	
J. DONCKIER	L. MAROT	
A. FERRANT	J.L. MEDINA	
J.L. GALA	D. MOULIN	
A. GEUBEL	R. OPSOMER	
P. GIANELLO	D. PESTIAUX	
M. GRAF	V. PREUMONT	
PH. HANTSON	C. REYNAERT	
V. HAUFROID	PH. SELVAIS	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
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)

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

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

COORDINATION DE L'ÉDITION

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

www.louvainmedical.be



SOMMAIRE

Décembre 2016

EDITORIAL

Louvain Médical met à l'honneur les Professeurs émérites et rend hommage au Professeur Guy CORNU et la Fondation Salus Sanguinis

C. Hermans 659

ENDOCRINOLOGIE ET DIABÉTOLOGIE

Prise en charge du diabète gestationnel en 2016 : une revue de la littérature

N. Pirson, D. Maiter, O. Alexopoulou 661

Présentation clinico-biologique de l'hyperparathyroïdie primaire en fonction du statut vitaminique D

M. Yazidi, M. Chihaoui, F. Chaker, M. Feki, H. Slimane 669

PEAU'SE DERMATOLOGIQUE

Rhumatologie et dermatologie

C. Peeters, C. Francès, F. Houssiau, M. Baeck 677

- « Manifestations dermatologiques du lupus érythémateux et de la dermatomyosite »

C. Francès 678

- « Les auto-anticorps dans les rhumatismes systémiques : simplifions ce casse-tête ! »

F. Houssiau 687

GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Un cas rare de grossesse extra-utérine : la grossesse cornuale après salpingectomie

Ch. Bentin, Fr. Grandjean 692

XXIV^e JOURNÉE DE CARDIOLOGIE

« *Cardiogériatrie et retour à domicile après un problème cardiaque* »

CARDIOGÉRIATRIE

Prévalence et particularités des problèmes cardiaques au 3^{ème} et 4^{ème} âge

P. Cornette 699

Personnes âgées : chez qui proposer un bilan et lequel ?

Th. Muller 704

Prise en charge des arythmies chez les patients âgés

C. Barbraud 709

Utilisation des traitements anticoagulants chez le sujet âgé

C. Lambert, C. Hermans 714

Quel type de revascularisation coronaire chez le patient de plus de 80 ans ?

P.C. Chenu 719

SOCIO-ÉCONOMIQUE : LE RETOUR À DOMICILE

Le retour au domicile après intervention coronaire

J. Kefer 724

Le retour à domicile après une chirurgie cardiaque

E. Navarra 726

De la médecine 1.0 à la médecine 3.0 : le patient connecté

J. Melchior, F. Ndiababo 730

..... 734

HOMMAGE AUX PROFESSEURS ÉMÉRITES EN 2016..... 734

SALUS SANGUINIS

Séance d'hommage de la Fondation Salus Sanguinis au Professeur Guy Cornu.....

743



Revue du Secteur des Sciences de la Santé
de l'Université catholique de Louvain

Abonnement 2017

WWW.LOUVAINMEDICAL.BE

**Votre outil online
d'information**



Emportez votre revue partout grâce à notre **application mobile** (iOS, Android).

PRATIQUE Télécharger des articles, consulter nos numéros sous forme de brochure, nos actualités scientifiques ou encore estudiantines.

INTERACTIF Accéder aux programmes des congrès et actualités des cliniques universitaires UCL.

Aidez Louvain Médical à poursuivre sa mission d'information et de formation en vous abonnant ou en faisant un don

Abonnement

Etudiants, maccs 1^{re} et 2^e année :

accès en ligne.....gratuit
revue papier.....55 € TVAC

Pensionnés :

revue papier + revue électronique +
application mobile.....55 € TVAC

Médecins :

revue papier + revue électronique +
application mobile.....110 € TVAC
Abonnement online uniquement : site
internet + application mobile.....95 € TVAC

Cotisations déductibles fiscalement

à verser au compte de Louvain Médical, avec en communication « abonnement 2017 »

IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

Dons

À verser à La Fondation Louvain, communication
« Don Louvain Médical »

BE29 2710 3664 0164
BIC : GEBABEBB

*Les dons de 40 € ou plus donnent droit à une
réduction d'impôt.*

Contact

Isabelle **Istasse**

Av E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles - Belgique
Tél. : 02-764 52 65 - Fax : 02-764 52 80
Isabelle.Istasse@uclouvain.be

www.louvainmedical.be

Président : Martin Buyschaert

Rédacteur en chef : Cédric Hermans

Trésorier : Daniel Vanthuyne



PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE GESTATIONNEL EN 2016 : UNE REVUE DE LA LITTÉRATURE

Nathalie Pirson, Dominique Maiter, Orsalia Alexopoulou

Louvain Med 2016; 135 (10): 661-668

Le diabète gestationnel est une intolérance glucidique mise en évidence pour la première fois durant la grossesse. La prévalence de cette pathologie est très variable mais est en majoration, partout dans le monde, en relation avec l'épidémie d'obésité et de diabète. La physiopathologie du diabète gestationnel est similaire à celle du diabète de type 2 et fait intervenir une majoration de la résistance à l'insuline et par la suite un déficit de la fonction pancréatique β . Si les complications du diabète gestationnel sont bien connues, les critères de dépistage ne font pas encore l'objet d'un consensus universel. La pierre angulaire du traitement reste les mesures hygiéno-diététiques, avec recours à l'insulinothérapie en cas d'échec. Enfin, un suivi des patientes en post partum est indispensable vu le haut risque d'apparition d'un diabète dans le futur.

PRÉSENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE DE L'HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE EN FONCTION DU STATUT VITAMINIQUE D

Meriem Yazidi, Mélika Chihaoui, Fatma Chaker, Moncef Feki, Hédia Slimane

Louvain Med 2016; 135 (10): 669-675

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) et la carence en vitamine D sont deux affections fréquentes. Leur coexistence semble également fréquente et serait susceptible d'aggraver les manifestations clinico-biologiques de l'HPTP. Nous avons analysé chez 42 patients porteurs d'une HPTP, les paramètres cliniques et paracliniques de cette maladie en fonction du statut vitaminique D. Une carence en vitamine D (25OHD < 10 ng/ml) était présente chez 40,5% des patients. Ces patients avaient un taux de PTH plus élevé ($567,9 \pm 697,0$ $\mu\text{g/l}$ vs $259,8 \pm 198,8$ $\mu\text{g/l}$ $p=0,04$) et une ostéodensitométrie plus fréquemment pathologique ($p=0,01$). Les résultats de notre étude incitent le clinicien à doser systématiquement la vitamine D au cours de l'HPTP afin de mieux évaluer la sévérité de cette maladie et d'envisager une éventuelle supplémentation vitaminique.

RHUMATOLOGIE ET DERMATOLOGIE

Caroline Peeters, Camille Francès, Frédéric Houssiau, Marie Baeck

Louvain Med 2016; 135 (10): 677-690

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques Universitaires Saint-Luc du 15 février 2016 consacrée aux pathologies dermatologiques et rhumatologiques. Le Professeur Camille Francès, chef du service de Dermatologie de l'Hôpital Tenon à Paris, nous a présenté les manifestations dermatologiques du lupus érythémateux et de la dermatomyosite. Le Professeur Frédéric Houssiau, chef du service de Rhumatologie aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, nous a éclairé sur le casse-tête que constituent les auto-anticorps dans les rhumatismes systémiques.

UN CAS RARE DE GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE : LA GROSSESSE CORNUALE APRÈS SALPINGECTOMIE

Charlotte Bentin, Frédéric Grandjean

Louvain Med 2016; 135 (10): 692-697

Cet article présente un cas clinique de grossesse extra-utérine logée dans le moignon d'une salpingectomie. Une grossesse implantée à cet endroit est une rareté, ce qui rend son diagnostic difficile. Nous allons décrire un cas et, à l'aide d'une revue de la littérature, expliquer les différentes méthodes diagnostiques et thérapeutiques tant médicales que chirurgicales. Nous apprendrons toute l'importance d'effectuer une salpingectomie au ras de la corne utérine ainsi que de coaguler la portion intramurale de la trompe.

Nous terminerons par quelques recommandations pratiques.

PRÉVALENCE ET PARTICULARITÉS DES PROBLÈMES CARDIAQUES AU 3^{ème} ET 4^{ème} ÂGE

Pascale Cornette

Louvain Med 2016; 135 (10): 699-701

Le patient cardiaque est devenu un patient âgé, fragile et souffrant de polyopathologies. Cette complexité modifie la prise en charge cardiologique habituelle, l'individualisation de chaque situation est nécessaire mais doit reposer sur une évaluation globale de la santé et de la fragilité du patient et une redéfinition des objectifs thérapeutiques axés sur les priorités du patient.

PERSONNES ÂGÉES : CHEZ QUI PROPOSER UN BILAN ET LEQUEL ?

Thierry Muller

Louvain Med 2016; 135 (10): 704-707

les plaintes et symptômes cardio-vasculaires des personnes âgées sont difficiles d'interprétation compte tenu de la diminution de l'activité physique, de l'expérience différente de la douleur et des troubles de la mémoire. Il nous faudra rester vigilants et attentifs aux plaintes pour les détecter et les traiter de manière optimale.

PRISE EN CHARGE DES ARYTHMIES CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS

Cynthia Barbraud

Louvain Med 2016; 135 (10): 709-712

Chez les patients âgés, les arythmies sont fréquentes, mais c'est la fibrillation auriculaire dont la prévalence dépasse 15% des plus de 75 ans, qui est grevée d'un taux important d'évènements thromboemboliques (ETE).

Il est donc primordial de traquer cette arythmie dans cette population et d'instaurer un traitement anticoagulant qui seul permet de réduire la mortalité des patients, y compris les plus fragiles.

UTILISATION DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Catherine Lambert, Cédric Hermans

Louvain Med 2016; 135 (10): 714-717

Le risque de thrombose augmentant avec l'âge, les sujets âgés sont particulièrement susceptibles de recevoir et de bénéficier d'un traitement anticoagulant. Toutefois, le risque d'accidents hémorragiques est également plus élevé dans cette population. Pour ces raisons, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pesé dans cette tranche d'âge avec sa réévaluation régulière.

Cet article passe en revue les conditions d'utilisation des antithrombotiques et les adaptations nécessaires chez les personnes âgées.

QUEL TYPE DE REVASCULARISATION CORONAIRE CHEZ LE PATIENT DE PLUS DE 80 ANS ?

Patrick C. Chenu

Louvain Med 2016; 135 (10): 719-723

Les évidences sont peu nombreuses au sujet de la revascularisation coronaire chez les patients de plus de 80 ans. Il existe de nombreuses études randomisées mais la plupart sont anciennes et obsolètes. Les études randomisées plus récentes qui sous-tendent les recommandations actuelles n'ont pas inclus (ou peu inclus) des patients de plus de 80 ans et ont exclu spécialement les patients fragiles avec de nombreuses comorbidités. Notre bon sens clinique doit donc extrapoler ces données aux patients âgés lors d'une discussion médicochirurgicale ou participer les intensivistes et les anesthésistes. L'évaluation gériatrique doit être plus systématique.

LE RETOUR AU DOMICILE APRÈS INTERVENTION CORONAIRE

Joëlle Kefer

Louvain Med 2016; 135 (10): 724-725

Le médecin généraliste est très fréquemment confronté au patient coronarien qui revient au domicile après une hospitalisation pour intervention coronaire avec pose de stent.

Les points essentiels, spécifiquement liés à l'angioplastie, qu'il faut suivre sont la survenue potentielle de complication vasculaire, la prise d'antiagrégants plaquettaires pour éviter la thrombose de stents et l'absence de récurrence de douleur thoracique. Le retour au domicile après intervention coronaire est aussi l'occasion de mettre en place un changement dans le style de vie et d'appliquer les règles de prévention cardio-vasculaire générales.

LE RETOUR À DOMICILE APRÈS UNE CHIRURGIE CARDIAQUE

Emiliano Navarra

Louvain Med 2016; 135 (10): 726-729

Le retour à domicile est un moment très important après une chirurgie cardiaque et correspond au retour à la vie normale et aux activités quotidiennes pour le patient. Une fois la phase péri-opératoire passée, après une période de convalescence, le patient va se retrouver très brutalement "démédicalisé". Le rôle de l'information fournie au patient durant son séjour et la coopération entre le médecin traitant, le cardiologue et le chirurgien est alors fondamentale.

DE LA MÉDECINE 1.0 À LA MÉDECINE 3.0 : LE PATIENT CONNECTÉ

Julie Melchior, Francine Ndianabo

Louvain Med 2016; 135 (10): 730-733

Les appareils mobiles, tablettes et smartphones, deviennent un outil incontournable dans la société actuelle, ils s'immiscent également dans le domaine des soins de santé. Nous rentrons doucement dans l'ère de la médecine et du patient connecté avec tous les avantages que cela représente en termes d'accessibilité, mais également ses complications et la nécessité de repenser totalement le système de soin de santé actuel.

LOUVAIN MÉDICAL MET À L'HONNEUR LES PROFESSEURS ÉMÉRITES ET REND HOMMAGE AU PROFESSEUR GUY CORNU ET LA FONDATION SALUS SANGUINIS



Cette édition de décembre du Louvain Médical a décidé de mettre à l'honneur les Professeurs des Cliniques universitaires Saint-Luc et du CHU Dinant Godinne UCL Namur ayant récemment accédé à l'éméritat et pour lesquels une Cérémonie d'hommage était organisée le 10 novembre dernier.

Il s'agit des Professeurs Philippe Baele, Michel Brex, Pedro Buc Calderon, Christian Chatelain, Marie-Christine Closon, Chantal Daumerie, Jean-François Deneff, André Goffinet, Patrick Goubau, Jan Lerut, Yves Louagie, Christian Swine, Jean-Paul Tomasi et Carl Vanwelde.

En publiant dans ce numéro les résumés de leur carrière, notre revue souhaite inscrire et perpétuer dans ses pages les accomplissements de ces dix docteurs en médecine, en sciences dentaires ou pharmaceutiques qui par leur engagement et excellence ont contribué à l'activité et au rayonnement du secteur des Sciences de la Santé de l'UCL.

Ce numéro met également à l'honneur le Professeur Guy Cornu et son rôle majeur dans la Fondation Salus Sanguinis en publiant les discours prononcés lors de la Séance d'Hommage organisée le 27 octobre 2016.

Nous espérons que les lecteurs apprécieront ces initiatives du Louvain Médical qui, outre la publication d'articles scientifiques, a pour vocation d'être le témoin de la vie facultaire et des activités du secteur des Sciences de la Santé de l'UCL.

Au terme de cet éditorial du dernier numéro de l'année 2016, je tiens au nom de l'ensemble de l'équipe de rédaction vous souhaiter d'excellentes fêtes de fin d'année.

Pr. Cédric Hermans
Rédacteur en Chef

Atozet 10mg/10mg: € 133,64
Atozet 10mg/20mg: € 143,46
Atozet 10mg/40mg: € 143,46
Atozet 10mg/80mg: € 143,46



CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE¹

DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV²



Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

LDL-C: 'low density'-lipoprotéine-cholestérol CV: cardiovasculaire

Références: 1) SmPC Atozet. 2) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 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. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** **Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérese des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration** **Posologie Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérese des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires** L'administration de ATOZET se fera soit \geq 2 heures avant ou \geq 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.4 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 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, œdème : Peu fréquent. **Investigations** : Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine : **Infections et infestations** : rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique** : thrombopénie. **Affections du système immunitaire** : hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques** : cauchemars. **Troubles du système nerveux** : hypoesthésie, 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-œdème, 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 nécrosoante 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, œdème 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 - email: adversedrugreactions@agg-afmps.be), **au Luxembourg** : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg (Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés : BE465795 ; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés : BE465804 ; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés : BE465813 ; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés : BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10/09/2014 10. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2016 **Mode de délivrance**: sur prescription médicale.

CARD-1187760-0000, date de la dernière révision: 06/2016



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

Prise en charge du diabète gestationnel en 2016 : une revue de la littérature

Nathalie Pirson⁽¹⁾, Dominique Maiter⁽¹⁾, Orsalia Alexopoulou⁽¹⁾

Management of gestational diabetes in 2016: literature review

Gestational diabetes refers to first-onset glucose intolerance occurring during pregnancy. The prevalence of this pathology was shown to vary widely, whilst currently increasing worldwide in relation to obesity and diabetes outbreak. The pathophysiology of gestational diabetes is similar to that of Type 2 diabetes, as characterized by increased insulin resistance and subsequent pancreatic beta-cell dysfunction. Even though complications of gestational diabetes are well-known, there is no universal consensus with respect to screening criteria. The cornerstone of treatment is diet, which may be followed by insulin therapy, if necessary. Post-partum follow-up appears essential, considering the high risk of diabetes in the patient's future.

KEY WORDS

Gestational diabetes, hyperglycemia, pregnancy, pathophysiology, screening criteria, recommendations

What is already known about the topic?

The literature on gestational diabetes abounds with articles focusing on both screening criteria and treatment. It may thus prove useful to conduct a literature synthesis at regular intervals.

What does this article bring up for us?

The article provides a review on the management of gestational diabetes, highlighting the different screening criteria used over time, while drawing attention to the necessity of performing post-partum follow-up.

Le diabète gestationnel est une intolérance glucidique mise en évidence pour la première fois durant la grossesse. La prévalence de cette pathologie est très variable mais est en majoration, partout dans le monde, en relation avec l'épidémie d'obésité et de diabète. La physiopathologie du diabète gestationnel est similaire à celle du diabète de type 2 et fait intervenir une majoration de la résistance à l'insuline et par la suite un déficit de la fonction pancréatique β . Si les complications du diabète gestationnel sont bien connues, les critères de dépistage ne font pas encore l'objet d'un consensus universel. La pierre angulaire du traitement reste les mesures hygiéno-diététiques, avec recours à l'insulinothérapie en cas d'échec. Enfin, un suivi des patientes en post partum est indispensable vu le haut risque d'apparition d'un diabète dans le futur.

Que savons-nous à ce propos ?

La littérature sur le diabète gestationnel abonde, tant sur les critères de dépistage que sur le traitement, il est parfois utile de refaire une synthèse.

Que nous apporte cet article ?

Une révision de la prise en charge du diabète gestationnel, une meilleure vision des différents critères de dépistage utilisés dans le temps, un rappel de l'importance du suivi en post-partum des patientes.

DÉFINITION

Pendant de nombreuses années, le diabète gestationnel a été défini par l'ADA (*American Diabetes Association*) et par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme tout degré d'intolérance glucidique ayant débuté ou ayant été mis en évidence pour la première fois durant la grossesse (1), indépendamment du traitement nécessaire ou de l'évolution en post partum. Cette définition englobait en fait deux entités différentes :

- un diabète patent, habituellement de type 2, existant avant la grossesse mais mis en évidence seulement à ce moment et persistant après l'accouchement ;
- une détérioration transitoire de la tolérance glucidique apparaissant durant la grossesse, généralement dans la seconde moitié et se résolvant, au moins temporairement, durant la période du post partum (2).

Au vu de l'épidémie d'obésité et de diabète, les femmes en âge de procréer ayant un diabète de type 2 non diagnostiqué au moment de la grossesse sont de plus en plus nombreuses. C'est pourquoi l'ADA recommande de dépister les femmes à risque de diabète de type 2 à la première visite prénatale, en utilisant les critères habituels de diabète en dehors de la grossesse (tableau 1). Les femmes avec un diabète à la première visite sont considérées comme ayant un diabète de type 2. Le diabète gestationnel est quant' à lui diagnostiqué durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse (3).

La place du dépistage précoce du diabète gestationnel reste débattue et la plupart des associations (3,4) estiment qu'il n'existe actuellement pas de preuve suffisante du bénéfice à dépister un diabète gestationnel avant 24 semaines chez des femmes enceintes asymptomatiques.

Tableau 1 : Critères pour le diagnostic de diabète, en dehors de la grossesse (ADA 2016)

Glycémie à jeun ≥ 126 mg/dl (à jeun = au moins 8 heures sans manger) ET/OU :
Glycémie à 2h de l'HGPO 75 g de glucose ≥ 200 mg/dl ET/OU :
HbA1c $\geq 6.5\%$ ET/OU :
Symptômes d'hyperglycémie et glycémie ≥ 200 mg/dl

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence du diabète gestationnel est difficile à estimer. Elle est très variable dans le monde et parfois même au sein d'un même pays en fonction de l'origine ethnique des habitants. De plus, la prévalence dépend de la méthode de dépistage (universel ou ciblé), des critères diagnostiques utilisés et de la prévalence du diabète de type 2 dans chaque pays.

La tendance actuelle est à l'élévation de la prévalence dans la plupart des groupes ethniques étudiés (5). Un âge maternel avancé, l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète, la sédentarité et l'adoption du mode de vie moderne dans les pays en voie de développement contribuent à augmenter la prévalence du diabète gestationnel (6).

Pour prendre l'exemple concret de l'Europe, on observe de grandes variations en fonction des pays. Par exemple, en Norvège, la prévalence médiane du diabète gestationnel est de 22,3% (avec un intervalle allant de 13 à 31,5% selon l'utilisation des critères WHO (*World Health Association*) 1999 et des critères IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*), respectivement) alors qu'en Irlande, la prévalence est seulement de 1.8% (avec les critères de NICE (*National Institute for Health and*

Care Excellence) (7). En Belgique, la prévalence est estimée à 5% environ et en France à 11,6% (8).

La prévalence en Belgique est très probablement sous-estimée puisqu'elle se base essentiellement sur une étude (9) réalisée dans un centre belge (Leuven) où la prévalence du diabète gestationnel est faible.

D'autres données belges, par exemple au centre hospitalier de Mouscron (10) montrent une prévalence du diabète gestationnel de 8% avec les critères de Carpenter et Coustan et de 23% avec les critères IADPSG, utilisés dans leur centre dès 2011.

FACTEURS DE RISQUE

Parmi les facteurs de risque classiques, ceux qui ont le plus d'impact sont les antécédents personnels de diabète gestationnel, l'âge maternel et l'obésité. L'origine ethnique et les antécédents familiaux de diabète de type 2 ont une influence significative mais plus modérée. Plusieurs facteurs non classiques ont été caractérisés au cours de ces dernières années, qu'ils soient physiologiques (faible poids de naissance, petite taille maternelle) ou pathologiques (insulinorésistance, syndrome des ovaires polykystiques). La multiplicité des facteurs de risque et de leurs interactions rend complexe la prédiction du risque individuel (5).

PHYSIOPATHOLOGIE

La grossesse est caractérisée par une augmentation de la résistance à l'insuline, qui est corrélée avec l'avancée de l'âge gestationnel. L'unité foeto-placentaire est à l'origine de cette insulinorésistance et, bien que les mécanismes ne soient pas complètement connus, la production placentaire de TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α), de l'hormone lactogène placentaire, d'hormone de croissance et l'augmentation des taux sanguins de cortisol et de progestérone sont des facteurs contributifs clairement démontrés (11). Pour contrecarrer cette augmentation de la résistance à l'insuline et maintenir une normoglycémie chez la mère, la production d'insuline par les cellules β se majore également.

Les changements résultants dans le métabolisme des hydrates de carbone et des lipides chez la mère assurent qu'une nutrition adéquate arrive au fœtus. La délivrance de glucose au fœtus, médiée par le placenta, est facilitée par une augmentation de 30% de la production endogène basale maternelle de glucose hépatique (11). Les femmes qui sont incapables de s'adapter suffisamment à ces changements physiologiques induits par la grossesse développent un diabète gestationnel.

La physiopathologie du diabète gestationnel et du diabète de type 2 sont similaires, de sorte que le diabète gestationnel pourrait être le reflet d'un stade précoce de diabète de type 2 survenant dans le contexte de la grossesse. Cela explique donc que les patientes ayant présenté un diabète gestationnel sont exposées à un risque accru de développer un diabète de type 2 par la

suite (11). La majorité des femmes développant un diabète gestationnel présentent aussi un déficit relatif de la fonction β , provoquant une hyperglycémie post-prandiale au début et une hyperglycémie à jeun par la suite. Des études longitudinales (12,13) montrent que la sensibilité à l'insuline est diminuée avant la dysfonction des cellules β . Si les patientes présentent déjà une insulino-résistance avant la conception, le processus est accéléré.

Les taux de glucose sanguins élevés fournissent le substrat pour une croissance fœtale majorée qui est en partie stimulée par l'hyperinsulinisme fœtal. Les taux élevés d'acides aminés et d'acides gras non saturés contribuent aussi à la physiopathologie du diabète gestationnel (11).

HISTORIQUE, L'APPORT DE O'SULLIVAN

L'augmentation du risque obstétrical associée au diabète découvert durant la grossesse a été décrite pour la première fois en 1954, durant la période de l'après-guerre, par le Dr J.P.Hoet dans un article écrit en français puis traduit en anglais par le Dr F. D. Lukens. Peu de temps après, l'institut national de la santé aux USA a développé un programme sur l'épidémiologie des maladies chroniques et un centre de recherche a été établi à Boston. C'est à cette époque que le Dr John B. O'Sullivan, Irlandais diplômé du collège royal des médecins et chirurgiens, a rejoint ce programme. A l'époque, il existait une grande controverse sur les critères de diagnostic du diabète gestationnel (14).

O'Sullivan a réalisé des épreuves d'hyperglycémie orale (HGPO) avec 100g de glucose chez 752 femmes enceintes, aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse et a publié les premiers critères pour établir les limites de la normalité glycémique durant la grossesse. Ces critères diffèrent de ceux de la population générale (limite supérieure plus haute à 2 et 3 heures du fait qu'il existe physiologiquement une tolérance glucidique diminuée chez les femmes enceintes par rapport à la population normale) (15). Ces critères de O'Sullivan ont représenté le standard de détection du diabète gestationnel pour les 40 années suivantes.

Ensuite, O'Sullivan et Mahan, en se basant sur ces mêmes critères pour diagnostiquer les patientes atteintes de diabète gestationnel, ont étudié l'effet de l'insulinothérapie chez ces patientes. Ils ont montré dans ce travail que le traitement par insuline pouvait réduire l'incidence des enfants macrosomes (16). Les études de suivi ont également mis en évidence que ces patientes ayant présenté un diabète gestationnel développaient une intolérance glucidique dans 50% des cas dans les années suivant la grossesse (17). Dans les années 1970, l'intérêt pour la physiopathologie du diabète gestationnel et pour les complications qu'il occasionne a grandi progressivement.

LE DÉPISTAGE

1. LES CRITÈRES DE DÉPISTAGE

L'intérêt et la méthode de dépistage du diabète gestationnel sont débattus depuis de nombreuses années. Pour exemple, en 2005 en France, l'expertise de la haute autorité de la santé (HAS) concluait : « les données de la littérature scientifique ne permettent pas de conclure à propos des meilleures stratégies de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel, ni à propos de leurs modalités de réalisation. L'ampleur des controverses et des incertitudes conduit à ne pas faire de recommandations dans l'attente d'études complémentaires » (18). Historiquement, les valeurs seuils avaient été définies par les critères d'O'Sullivan et Mahan en 1964 mais essentiellement en fonction du risque maternel d'évoluer vers un diabète de type 2. Ces critères ont été progressivement contestés car ils n'étaient pas établis en fonction de la morbidité foeto-maternelle à court terme (18).

Les critères de O'Sullivan ont été révisés par *the National Diabetes Data Group* en 1979 et Carpenter et Coustan ont encore modifié les critères en 1982. Les critères de Carpenter et Coustan ont été adoptés par l'ADA (*American Diabetes Association*) en 1990 et par l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) en 2001 (19).

L'étude HAPO en 2008 (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) (20) a marqué un tournant capital dans la prise en charge du diabète gestationnel. Cette étude multicentrique, internationale et en double aveugle a porté sur 25000 patientes non diabétiques connues, au 3^{ème} trimestre de gestation et a été planifiée pour clarifier les risques d'évènements défavorables en relation avec le degré d'intolérance glucidique maternelle. Les patientes dans l'étude bénéficiaient d'un dépistage du diabète gestationnel entre 24 et 32 semaines, basé sur une HGPO 75 g de glucose, avec une mesure de la glycémie à jeun, de la glycémie à 1h et à 2h. Les critères de jugement principaux étaient définis par le taux de macrosomie, le taux de césarienne, le taux d'hyperinsulinisme fœtal reflété par un dosage du peptide-C sur le cordon $\geq 90^{\text{ème}}$ percentile et le taux d'hypoglycémie néonatale clinique. Ces critères s'élèvent tous en fonction des glycémies maternelles et il existe une relation continue entre les valeurs glycémiques maternelles et la fréquence des complications citées. Le risque de complications périnatales (prééclampsie, accouchement prématuré, dystocie des épaules ou traumatisme obstétrical, transfert du nouveau-né en soins intensifs, hyperbilirubinémie) augmente aussi avec les glycémies maternelles.

Après cette étude, le travail sur l'établissement des nouvelles valeurs seuils a été confié à un autre groupe (l'IADPSG : *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) regroupant des Européens, des Japonais, des Australiens, des Américains, des Indiens et des Canadiens (225 médecins, issus de 40 pays différents). Les principaux critères de jugement retenus par l'IADPSG pour définir les valeurs seuils ont été la macrosomie

foetale (définie comme un poids de naissance >percentile 90 pour l'âge gestationnel), l'hyperinsulinisme foetal (défini comme un peptide C sur le sang de cordon > percentile 90) et l'adiposité foetale (1). Les valeurs seuils diagnostiques ont été choisies par le groupe IADPSG sur base d'un « Odd Ratio » de 1,75, c'est-à-dire des valeurs pour lesquelles il y avait un sur-risque de 75% de macrosomie, d'hyperinsulinisme et d'adiposité foetale dans l'étude HAPO (21). Ces critères, publiés en 2010 (1), ont été adoptés par l'ADA (*American Diabetes Association*) en 2014 et par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 2013.

Malgré cela, ces critères restent encore controversés et régulièrement remis en question. Ils ne sont pas admis de manière universelle, en raison des coûts de traitement qu'ils occasionnent et de l'évidence limitée de bénéfice de traiter avec des valeurs seuils plus basses (22). Ainsi, récemment, en 2015, l'association anglaise NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) a recommandé de nouvelles valeurs seuils pour le dépistage du diabète gestationnel, différentes des valeurs IADPSG (Tableau 2).

2. À QUEL MOMENT RÉALISER LE DÉPISTAGE

Le dépistage du diabète gestationnel est classiquement recommandé entre 24 et 28 semaines, date à laquelle la tolérance au glucose se détériore au cours de la grossesse. Cependant l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 chez les femmes en âge de procréer fait que l'on recommande, chez les femmes à haut risque, un dépistage

du diabète de type 2 à la première visite prénatale (3). Le dépistage précoce du diabète gestationnel (avant 24 semaines), reste débattu et ne fait plus partie des recommandations actuelles (3,4). Une étude récente (23) a montré que malgré un dépistage précoce du diabète gestationnel et un traitement adéquat, les patientes diagnostiquées précocement avec un diabète gestationnel gardaient de mauvais résultats durant la grossesse (pour les patientes dépistées <12 semaines de grossesse, les résultats étaient similaires à ce que l'on peut voir en cas de diabète de type 2 préexistant). D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des approches thérapeutiques pour améliorer les résultats dans ces grossesses à haut risque.

3. DÉPISTAGE CIBLÉ OU UNIVERSEL ?

La plupart des « guidelines », incluant celles de l'ADA en 2016 (3) (*American Diabetes Association*), recommandent un dépistage universel du diabète gestationnel, mais d'autres organisations, comme l'association anglaise NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), en 2015, recommandent uniquement un dépistage ciblé sur les facteurs de risque de diabète gestationnel (24). Les facteurs de risque considérés par NICE en 2015 sont un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², un antécédent de macrosomie de 4,5 Kg ou plus, un diabète gestationnel antérieur, une histoire familiale de diabète ou l'appartenance à une minorité ethnique avec une haute prévalence de diabète gestationnel.

Tableau 2 : Critères récents utilisés par les différentes associations pour le diagnostic du diabète gestationnel

	Critères OMS modifiés 1999	ACOG 2001	IADPSG OMS 2013 ADA 2014	NICE 2015
	HGPO 75g 1 valeur pathologique	HGPO100g 2 valeurs pathologiques	HGPO75g 1 valeur pathologique	HGPO 75g 1 valeur pathologique
HGPO 0'	≥ 110 mg/dl	≥ 95 mg/dl	≥ 92 mg/dl	≥ 101 mg/dl
HGPO 1h		≥ 180 mg/dl	≥ 180 mg/dl	
HGPO 2h	≥ 140 mg/dl	≥ 155 mg/dl	≥ 153 mg/dl	≥ 140 mg/dl
HGPO 3h		≥ 140 mg/dl		

IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

OMS: organisation mondiale de la santé

ADA: American Diabetes Association

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

HGPO : épreuve d'hyperglycémie orale provoquée

En Belgique, la plupart des centres (9,10) proposent un dépistage du diabète gestationnel à toutes les femmes enceintes, indépendamment des facteurs de risque.

COMPLICATIONS

1. COMPLICATIONS MATERNELLES

Le diabète gestationnel est associé à un risque accru de pré-éclampsie et de césarienne. Ces risques démontrent une corrélation linéaire positive avec le degré d'hyperglycémie initiale (25). Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de pré-éclampsie et de césarienne, indépendamment du diabète gestationnel. Les taux d'accouchement instrumentalisés, de déchirure périnéale sévère et d'hémorragie du post-partum ne semblent pas être majorés par le diabète gestationnel (25).

Pour ce qui concerne le plus long terme, les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque de récurrence de diabète gestationnel situé entre 30-84% lors d'une grossesse ultérieure et ont un risque multiplié par 7 de développer un diabète de type 2, un risque multiplié par 2 à 5 de développer un syndrome métabolique et un risque multiplié par 1,7 de développer plus tard une maladie cardiovasculaire. Le diabète de type 2 peut apparaître en post-partum (5 à 14% des cas) ou plus tard (risque majoré jusqu'à 25 ans) (25, 26,27).

2. COMPLICATIONS FŒTALES ET NÉONATALES

Les complications périnatales spécifiquement liées au diabète gestationnel sont rares mais elles sont augmentées en cas de diabète de type 2 méconnu. La macrosomie est la principale conséquence néonatale démontrée d'un diabète gestationnel. Elle est le facteur principal associé aux complications rapportées en cas de diabète gestationnel (28).

L'augmentation modérée de la fréquence des malformations en cas de diabète gestationnel par rapport à la population générale est vraisemblablement liée à l'existence de cas de diabète de type 2 méconnu. Le risque d'asphyxie néonatale et de décès périnatal n'est pas augmenté dans le cadre du diabète gestationnel. Les traumatismes obstétricaux et les atteintes du plexus brachial sont des événements rares et l'augmentation du risque en cas de diabète gestationnel n'est pas formellement démontrée (28).

Le risque de détresse respiratoire toute cause confondue est difficile à apprécier. Il n'existe pas de données pour établir un lien entre les troubles respiratoires néonataux et le diabète gestationnel. La fréquence rapportée de l'hypoglycémie néonatale sévère en cas de diabète gestationnel est faible mais le risque est difficile à apprécier en raison de l'hétérogénéité de la définition de l'hypoglycémie dans les différentes études. Le risque d'hypocalcémie en cas de diabète gestationnel est

comparable à celui de la population générale. Le risque d'hyperbilirubinémie est faiblement augmenté (28).

3. COMPLICATIONS CHEZ LES ENFANTS À LONG TERME

L'hyperglycémie maternelle durant la grossesse est associée avec un risque majoré d'obésité dans l'enfance (29,30). Certaines études (31) ont également démontré qu'un environnement intra-utérin hyperglycémique pouvait jouer un rôle dans le développement du diabète de type 2 et du syndrome métabolique à l'âge adulte.

TRAITEMENT

La prise en charge spécifique du diabète gestationnel (diététique, autocontrôles glycémiques, insulinothérapie si nécessaire) réduit les complications périnatales sévères, la macrosomie fœtale et la prééclampsie, par comparaison à l'abstention thérapeutique, sans augmenter le risque de césarienne (32, 33).

1. PRÉVENTION DU DIABÈTE GESTATIONNEL

Plusieurs études d'intervention ont été publiées ces dernières années pour essayer de prévenir l'apparition du diabète gestationnel, dans le but de diminuer les complications qu'il occasionne à court et à long terme mais aussi dans le but de diminuer le coût des soins de santé. Ces études concernent soit des programmes d'activité physique, soit une modification de l'alimentation soit encore l'utilisation de compléments alimentaires (probiotiques, huile de poisson) ou de metformine, dans certaines populations à risque (syndrome des ovaires micropolykystiques). Ces programmes n'ont pas encore pu apporter la preuve de leur efficacité et la compliance des patientes est souvent aléatoire (11).

2. LA THÉRAPIE NUTRITIONNELLE ET L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

La thérapie nutritionnelle est la pierre angulaire du traitement chez toutes les patientes présentant un diabète gestationnel. En ce qui concerne la prise de poids recommandée chez les patientes présentant un diabète gestationnel, celle-ci dépend de leur IMC initial (« guidelines » révisés de l'institut de médecine en 2009) (34) :

- IMC < 18.5 kg/m²: prise pondérale recommandée de 12.5-18 kg
- IMC 18.5-24.9 kg/m²: prise pondérale recommandée de 11.5-16 kg
- IMC 25-29.9 kg/m²: prise pondérale recommandée de 7-11.5 kg
- IMC ≥ 30 kg/m²: prise pondérale recommandée de 5- 9 kg

Les femmes obèses doivent réduire leur apport calorique d'un tiers comparé aux apports avant la grossesse, avec

un minimum de 1600 à 1800 Kcal/jour (34). L'apport en hydrates de carbone doit se limiter à 35-45% du total des calories et cet apport doit être divisé en 3 repas et 2-4 collations (34). Les hydrates de carbone avec un index glycémique bas ainsi que la consommation de fibres peuvent aider au contrôle glycémique (35). En l'absence de contre-indication obstétricale, une activité physique régulière d'environ 30 minutes 3 à 5x/semaine est également recommandée (34,35).

3. L'INSULINOTHÉRAPIE

L'insulinothérapie est initiée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de mesures hygiéno-diététiques. Les données disponibles dans la littérature sont rassurantes concernant l'efficacité et la sécurité des analogues rapides Lispro et Aspart durant la grossesse. Si une insuline à longue durée d'action est nécessaire, la NPH est utilisée habituellement (34).

4. LES AUTRES AGENTS HYPOGLYCÉMIANTS

Les agents hypoglycémisants oraux ne sont pas recommandés actuellement en première intention durant la grossesse même si les données sur le glibenclamide et la metformine semblent rassurantes (36, 37). D'autres études sont nécessaires pour que leur usage en routine puisse être considéré durant la grossesse, le problème principal étant que la plupart des hypoglycémisants oraux franchissent la barrière placentaire et qu'il y a peu de données sur la sécurité à long terme pour les enfants (3).

Dans la plus grande étude à ce jour comparant la metformine à l'insuline pour le traitement du diabète gestationnel (38), il n'y a pas de différence significative observée au niveau des complications fœtales entre les deux groupes et approximativement la moitié des mères traitées par metformine ont aussi nécessité une insulinothérapie pour arriver aux cibles thérapeutiques recommandées. Malgré cela, la metformine semble être avantageuse en ce qui concerne la prise de poids et la quantité d'insuline nécessaire durant la grossesse (39).

5. CONTRÔLES GLYCÉMIQUES RECOMMANDÉS ET CIBLES THÉRAPEUTIQUES

Les autocontrôles glycémiques sont recommandés entre 4 et 6x/jour (35), à jeun et 1 ou 2 h après le repas.

Les cibles thérapeutiques sont les suivantes (3,34) :

- Glycémie pré-prandiale : < 90-95 mg/dl
- Glycémie 1h après le début du repas : ≤ 130-140 mg/dl
- Glycémie 2h après le début du repas : ≤ 120 mg/dl

Certaines études (40) montrent un avantage (notamment un taux de macrosomie plus bas) à obtenir des glycémies à jeun < 90 mg/dl.

RECOMMANDATIONS POUR LE SUIVI EN POST PARTUM

Il est très important de conseiller au patientes ayant présenté un diabète gestationnel de refaire un bilan glucidique en post-partum. En effet, le diabète gestationnel peut masquer un diabète de type 2 non diagnostiqué avant la grossesse ou même parfois un diabète de type 1 voir un autre diabète (MODY). L'ADA (*American Diabetes Association*) en 2016 recommande la réalisation d'une HGPO 75 g de glucose 6 à 12 semaines après l'accouchement, avec les critères habituels utilisés en dehors de la grossesse pour le diagnostic du diabète. L'hémoglobine glycatée mesurée immédiatement en post-partum peut encore être faussement abaissée du fait de la diminution persistante de la demi-vie des globules rouges ou des pertes sanguines secondaires à la grossesse, raison pour laquelle l'HGPO est encore conseillée pour le diagnostic (3).

Le diabète gestationnel étant un facteur de risque d'apparition de diabète de type 2 à plus long terme, il est aussi recommandé de contrôler les patientes tous les 1 à 3 ans même si l'HGPO était normale en post partum (3). La fréquence du dépistage dépend des autres facteurs de risque associés (obésité, histoire familiale, insulinothérapie durant la grossesse...).

Des progrès sont encore à réaliser de ce côté puisque le taux de patientes se présentant pour leur contrôle en post-partum reste relativement faible (41).

POINTS CLEFS POUR LE DIABÈTE GESTATIONNEL

1. Il existe un manque de consensus international sur les critères diagnostiques à utiliser
2. La place du dépistage précoce (avant 24 semaines) n'est pas clairement établie
3. Il faut renforcer nos efforts pour améliorer la compliance au suivi en post-partum

RÉFÉRENCES

- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
- Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36: 695-699.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2016. *Diabetes care* 2016; 39 (supplement 1): 18-20 and 86-93.
- Moyer V, on behalf of the U.S.Preventive Services Task Force. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S.Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014; 160:414-420.
- Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36: 628-651.
- Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (suppl 2) : 141-146
- Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diab Rep* 2016; 16:7
- Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diab Res Clin Pract* 2013; 103:176-185.
- Benhalima K, Hanssens M, Devlieger R, Verhaege J, Mathieu C. Analysis of Pregnancy Outcomes Using The New IADPSG Recommendation Compared With The Carpenter and Coustan Criteria in an Area with a Low Prevalence of Gestational Diabetes. *Int J Endocrinol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/248121>.
- Selvais Ph, Buts R, Fernandez CI, Gillemann U, Jacobs J-L, Loumaye R et al. Diabète gestationnel: à quoi nous attendre? *Louvain Med* 2012; 131 (9): 511-513
- Agha-Jaffar R, Olivier N, Jonhston D, Robison S. Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12:533-546.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Mello G, Parretti E, Cioni R, Marzari M et al. Early detection of insulin sensitivity and beta-cell function with simple tests indicates future derangements in late pregnancy. *JCEM* 2008; 93(3): 876-880.
- Catalano PM, Tysbir ED, Roman NM, AminiSB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-1672.
- Knopp R. John B.O'Suillvan: a pioneer in the study of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 943-944.
- O'Sullivan J, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-285.
- O'Sullivan J. Insulin treatment for gestational diabetes. In early diabetes in early life. Camerini-Davalos R, Cole H, Eds New York, *Academic Press* 1975, P447-453 and 503-519.
- O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991; 40 (suppl 2): 131-135
- Legardeur H, Girard G, Manderlbrot L. Dépistage du diabète gestationnel: vers un nouveau consensus? *Gynécologie obstétrique et fertilité* 2011 ; 39 : 174-179.
- En-Tzu W, Feng-Jung N, Chun-Heng K, Szu-Chi C, Kuan-Yu C, Lee-Ming C et al. Diagnosis of more gestational diabetes lead to better pregnancy outcomes: comparing the IADPSG criteria and the carpenter and coustan criteria. *J Diabetes Investig* 2015; 7:121-126.
- HAPO cooperative study research group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 ; 8, 358 (19) : 1991-2002.
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français (CNGOF) et société francophone du diabète (SFD) Le diabète gestationnel. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2010 ; 36 :511-700
- Meek C, Patient C, Simmons D. Diagnosis of gestational diabetes mellitus: falling through the net. *Diabetologia* 2015; 58(9):2003-2012.
- Sweeting A, Ross G, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding A et al. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy: evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabetes Care* 2016; 39:75-81
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. *NICE guideline* 2015 N°3 ; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293625/>
- Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36: 595-616.
- Damm P, Houshmand-oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia* 2016; 59(7): 1396-1399.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773- 1779.
- Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36: 617-627.
- Hillier T, Pedula K, Schmidt M, Mullen J, Charles M, Pettitt D. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 2287- 2292.
- Zhao P. et al. (ISCOLE research group). Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study. *Diabetologia* 2016; 59 (11): 2339-2348.
- Clausen T, Mathiesen E, Hansen T, Pedersen O. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 340-346.
- Crowther CA, Hillier JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-2486.
- Landon MB et al. A multicenter randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Eng J Med* 2009; 361: 1339-1348.
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 (11):4227-42249.
- Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolism* 2010; 36: 695-699.

RÉFÉRENCES

36. Kitwitee P, Limwattananon S, Limwattananon C, Waleekachonlert O, Ratanachotpanich T, Phimphilai M. *et al.* Metformin for the treatment of gestational diabetes: an updated meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 521-532.
37. Singh KP, Rahimpanah F, Barclay M. Metformin for the management of gestational diabetes mellitus. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2015; 55: 303-308.
38. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP and MIG trial investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Eng J Med* 2008; 358:2003-2015.
39. Rowan Ja, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woules T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up. *Diabetes Care* 2011; 34:2279-2284.
40. Prutsky GJ, Domenecq JP, Wang Z, Carranza Leon BG, Elraiyah T, Nabban M *et al.* Glucose targets in pregnant women with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98(11): 4319-4324.
41. Noctor E *et al.* Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Criteria. *Eur J Endocrinol* 2016 ; 175 :287-297

AFFILIATIONS

1. Service d'endocrinologie et nutrition, Cliniques Universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr NATHALIE PIRSON
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'endocrinologie et nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Présentation clinico-biologique de l'hyperparathyroïdie primaire en fonction du statut vitaminique D

Meriem Yazidi¹, Mélika Chihaoui¹, Fatma Chaker¹, Moncef Feki², Hédia Slimane¹

Clinical and biological presentation of primary hyperparathyroidism depending on vitamin D status

Primary hyperparathyroidism (PHPT) and vitamin D deficiency are two common diseases. Their combination seems also to be common and might influence the clinical and biological expression of PHPT. Forty two patients with PHPT in whom vitamin D (25OHD) was measured at diagnosis were studied retrospectively. Vitamin D deficiency (plasma 25OHD<10ng/ml) was observed in 40,5% of PHPT patients. Osteopenia and osteoporosis were more frequent ($p=0,01$) and PTH level was higher ($567,9\pm 697,0 \mu\text{g/l}$ vs $259,8\pm 198,8 \mu\text{g/l}$ $p=0,04$) in patients with vitamin D deficiency. Low plasma 25OHD levels may contribute to the severity of PHPT. Measurement of 25OHD should be routinely performed in PHPT patients to better assess the severity of the disease and to consider possibly vitamin supplementation.

KEY WORDS

Primary hyperparathyroidism, vitamin D, parathyroid hormone, osteoporosis

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) et la carence en vitamine D sont deux affections fréquentes. Leur coexistence semble également fréquente et serait susceptible d'aggraver les manifestations clinico-biologiques de l'HPTP. Nous avons analysé chez 42 patients porteurs d'une HPTP, les paramètres cliniques et paracliniques de cette maladie en fonction du statut vitaminique D. Une carence en vitamine D (25OHD<10ng/ml) était présente chez 40,5% des patients. Ces patients avaient un taux de PTH plus élevé ($567,9\pm 697,0 \mu\text{g/l}$ vs $259,8\pm 198,8 \mu\text{g/l}$ $p=0,04$) et une ostéodensitométrie plus fréquemment pathologique ($p=0,01$). Les résultats de notre étude incitent le clinicien à doser systématiquement la vitamine D au cours de l'HPTP afin de mieux évaluer la sévérité de cette maladie et d'envisager une éventuelle supplémentation vitaminique.

Que savons-nous à ce propos ?

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) et la carence en vitamine D sont deux affections fréquentes. Leur coexistence semble également fréquente et serait susceptible d'aggraver les manifestations clinico-biologiques de l'HPTP.

Que nous apporte cet article ?

Cet article démontre à travers l'étude du statut vitaminique D de 42 patients ayant une hyperparathyroïdie primaire (HPTP), qu'en présence d'une carence en vitamine D, le tableau clinico-biologique de l'HPTP est plus sévère. Il incite de ce fait le clinicien à doser systématiquement la vitamine D chez tout patient présentant une HPTP.

What is already known about the topic?

Primary hyperparathyroidism (HPTP) and vitamin D deficiency are common disorders, and their coexistence also appears to be common, which may exacerbate the clinical and biological manifestations of HPTP.

What does this article bring up for us?

This article demonstrates, through the study of the vitamin D status of 42 patients with primary hyperparathyroidism (HPTP), that in the presence of vitamin D deficiency, the clinico-biological feature of HPTP is more severe. It therefore incites the clinician to systematically assay vitamin D in any patient with HPTP.

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est l'endocrinopathie la plus fréquente chez l'adulte après le diabète et les dysthyroïdies. Son incidence en nette augmentation dans le monde (1, 2) est liée en particulier au dosage de plus en plus systématique de la calcémie d'où la détection de plus en plus fréquente de formes asymptomatiques. Le déficit en vitamine D est également fréquent dans le monde. Sa prévalence varie en fonction du seuil retenu pour le définir de 40 à 100% (3). La coexistence de ces deux pathologies semble également fréquente et serait susceptible de modifier les manifestations cliniques et biologiques de l'HPTP. L'objectif de ce travail était d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'HPTP en fonction du statut vitaminique D.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant 42 patients ayant une HPTP diagnostiquée entre Janvier 2009 et Juin 2015 au service d'endocrinologie de l'hôpital La Rabta de Tunis et ayant bénéficié d'un dosage de la vitamine D au moment du diagnostic.

Le diagnostic d'HPTP a été retenu devant un taux de PTH (parathormone) élevé associé à une hypercalcémie (> 102 mg/l) ou une calcémie à la limite supérieure de la normale en l'absence de cause d'hyperparathyroïdie secondaire (insuffisance rénale chronique, syndrome de malabsorption, normalisation du taux de PTH après correction d'un éventuel déficit en vitamine D). Les patients dont la calciurie était inférieure à 150 mg/24 heures n'ont été inclus que si leur bilan topographique était positif (adénome ou hyperplasie) et que leur calcémie s'est normalisée après chirurgie et ceci afin d'éviter le diagnostic différentiel avec une hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne.

Nous avons exclu les patients atteints d'HPTP associée à une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), une hépatopathie, un syndrome de malabsorption biologique vu que ces situations interfèrent avec le métabolisme de la vitamine D. Nous avons exclu également les patients utilisant des médicaments pouvant interférer avec le métabolisme phosphocalcique (corticoïdes, anticonvulsivants, biphosphonates, diurétiques thiazidiques et de l'anse, œstrogènes)

Nous avons relevé à partir du dossier médical de chaque patient les données démographiques (âge au moment du diagnostic, sexe), cliniques (antécédents pathologiques, circonstances de découverte de l'HPTP, signes fonctionnels au moment du diagnostic, données de l'examen physique), biologiques (calcémie, taux de la PTH, taux de la 25OHD, créatininémie, calciurie/24h, phosphorémie, albuminémie, taux des phosphatases alcalines au moment du diagnostic), les résultats de l'échographie rénale et de l'ostéodensitométrie (DMO).

La méthode de dosage de la vitamine D et de la PTH était immunologique avec détection par chimie-luminescence. La calcémie a été dosée par colorimétrie. Le statut vitaminique D a été considéré normal si le taux de 25OHD était supérieur ou égal à 30 ng/ml. Le déficit en vitamine D a été retenu lorsque le taux de 25OHD était strictement inférieur à 30 ng/ml. Les patients ayant un taux de 25OHD < 10ng/ml ont été classés comme ayant une carence (déficit sévère) en vitamine D et ceux dont le taux de 25OHD était compris entre 10 et 30 ng/ml comme ayant une insuffisance (déficit modéré) en vitamine D.

Toutes les DMO ont été réalisées et analysées dans le même centre hospitalier, par le même appareil (*Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry*) à deux sites : vertébral (L1-L4) et col fémoral. La classification de l'OMS a été adoptée pour caractériser l'atteinte osseuse : ostéopénie si le T-score était inférieur ou égal à -1 DS et supérieur à -2,5 DS et ostéoporose si le T-score était inférieur ou égal à -2,5 DS.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type et les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage (%). Le test t de Student et le test de Chi 2 ont été utilisés pour comparer les différents paramètres cliniques et paracliniques en fonction du statut vitaminique D. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients était de $57,6 \pm 12,1$ ans. Il s'agissait de 34 femmes (81,0%) et de 8 hommes (19,0%). Parmi les 34 femmes, 87,9% étaient ménopausées. L'HPTP était de découverte fortuite dans 19 cas (46,3%). Quatre patients (9,5%) avaient une forme normocalcémique. Les caractéristiques biologiques de l'HPTP sont résumées dans le tableau 1.

Le taux moyen de vitamine D au moment du diagnostic de l'HPTP était de $13,8 \pm 7,8$ ng/ml (N : 30-60 ng/ml). Le déficit en vitamine D concernait 40 des 42 patients atteints d'HPTP soit 95,3% des patients. Une carence en vitamine D était présente dans 40,5% des cas (n=17), une insuffisance dans 54,8% des cas (n=23) et le statut vitaminique D était normal dans 4,7% des cas (n=2). La figure n°1 représente la distribution des patients selon le taux de vitamine D.

Le tableau n°2 rapporte l'analyse des paramètres cliniques et paracliniques de l'HPTP en fonction de la présence ou non d'une carence en vitamine D (25OHD < 10 ng/ml). Les sujets présentant une carence avaient plus fréquemment une DMO pathologique et avaient un taux de PTH significativement plus élevé. Il existait une corrélation négative entre le taux de PTH et celui de la vitamine D ($r = -0,29$; $p = 0,06$) (figure n°2).

Tableau 1 Caractéristiques biologiques des patients

	Moyenne ± DS [extrêmes]	Valeurs de référence
Calcémie (mg/l)	113,1±14,1 [94-164]	86-102
PTH (µg/l)	384,5±486,0 [75-2500]	11-62
Phosphorémie (mg/l)	25,2±5,3 [17-39]	27-45
Phosphatases alcalines (UI/l)	213,4±329,2 [29-1247]	32-104
Créatininémie (mg/l)	8,2±2,6 [6-19]	6-13
Clairance de la créatinine* (ml/min)	82,3±25,3 [31-138]	> 60
Calciurie/24h (mg/24h)	243,9±120,3 [45-588]	140-250

* selon la formule de Cockcroft

Tableau 2 Paramètres cliniques et paracliniques de l'HPTP en fonction de la présence ou non d'une carence en vitamine D (25OHD < 10 ng/ml)

	25OHD < 10 ng/ml (n=17)	25OHD > 10 ng/ml (n=25)	p
Age (années)	60,8±10,1	55,4±13,1	0,15
Sexe ratio	0,13	0,31	0,28
IMC (Kg/m ²)	29,0±4,2	29,5±7,2	0,80
Présence de manifestations cliniques à la découverte de l'HPTP* ¹ (n=23)	64,7%	48%	0,29
Présence de signes cliniques osseux* ² (n=9)	23,5%	20%	0,54
Calcémie (mg/l)	117,3±19,0	110,3±8,8	0,11
Calciurie (mg/24h)	268,7±155,6	226,7±90,4	0,38
PTH (µg/l)	567,9±697,0	259,8±198,8	0,04
DMO pathologique (ostéopénie ou ostéoporose) (n=28)	100%	65%	0,01
Ostéoporose à la DMO (n=13)	40%	35%	0,76
T score col fémoral (DS)	-1,4±1,3	-1,7±1,9	0,61
T score vertébral (DS)	-1,8±1,0	-2,1±1,9	0,60
Lithiases rénales (n=9)	13,3%	33,3%	0,16

*¹ Signes cliniques osseux, rénaux, cardiovasculaires ou neuromusculaires

*² Douleurs osseuses, ostéite fibrokystique, fractures pathologiques

Figure 1. Distribution des patients selon leur taux de vitamine D

Pourcentage des patients (%)

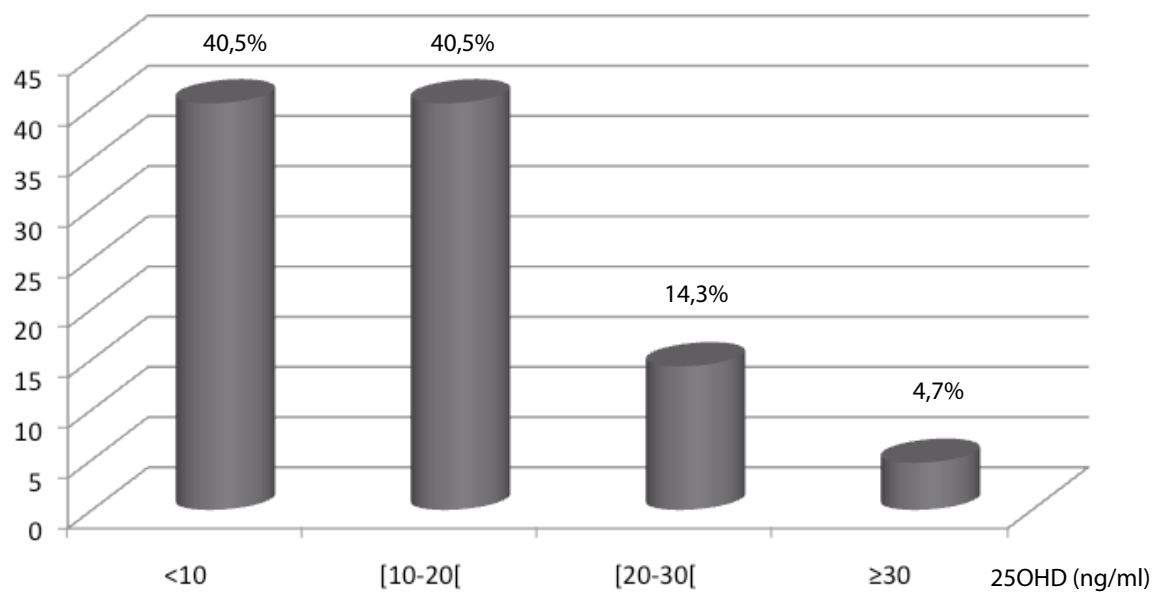
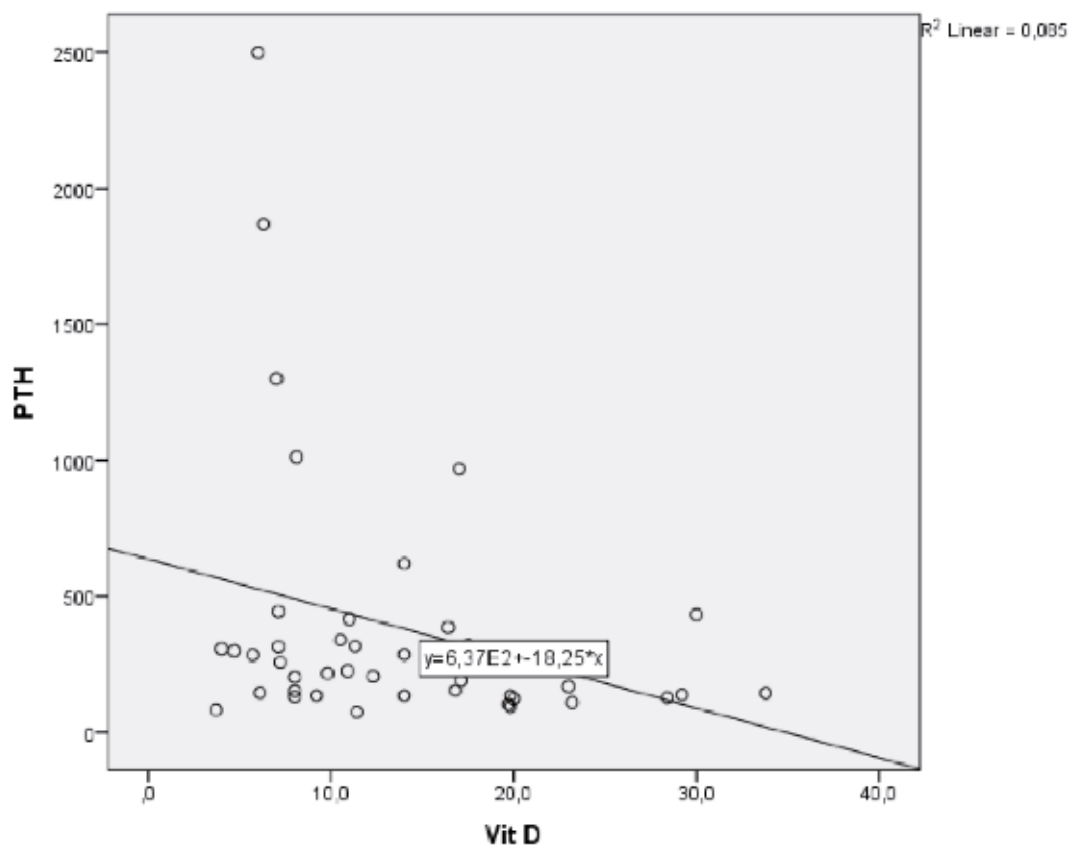


Figure 2. Corrélation entre le taux de PTH ($\mu\text{g/l}$) et celui de la vitamine D (ng/ml)



DISCUSSION

Nos résultats montrent que le déficit en vitamine D au cours de l'HPTP est très fréquent. De nombreuses études dans le monde ont objectivé que l'hypovitaminose D au cours de l'HPTP était fréquente (4-9). La comparaison entre les études doit cependant être réalisée avec prudence car les seuils définissant le déficit en vitamine D sont variables d'une étude à l'autre. Par ailleurs, la prévalence du déficit en vitamine D, en dehors de toute autre pathologie, est en elle-même très variable d'un pays à l'autre et d'une période de l'année à l'autre principalement du fait des différences du degré d'ensoleillement et des disparités nutritionnelles entre les pays. Malgré cela, la majorité des auteurs s'accordent sur le fait que le déficit en vitamine D est très fréquent au cours de l'HPTP. Moosgaard *et al.* avaient trouvé chez 289 patients ayant une HPTP que le déficit en vitamine D défini par un taux de 25OHD inférieur à 20 ng/ml était présent chez 86% des sujets durant l'hiver et chez 77% d'entre eux durant l'été (4). Selon l'étude française de Velayoudom *et al.*, 51% des patients ayant une HPTP avaient un taux de 25OHD inférieur à 30 ng/ml (8). Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour essayer d'expliquer la fréquence de l'hypovitaminose D au cours de l'HPTP. L'une des plus plausibles serait l'augmentation de la conversion de la 25OHD en 1,25(OH)₂D ou calcitriol, forme biologiquement active de la vitamine D. En effet, l'hypersécrétion de PTH au cours de l'HPTP, en stimulant excessivement la 1alpha hydroxylase rénale favorise la conversion de la 25OHD en 1,25(OH)₂D (calcitriol) et le taux de 25OHD va s'en trouver par conséquent diminué (10). Une autre hypothèse est que le calcitriol en excès au cours de l'HPTP est susceptible de stimuler la 25 hydroxylase hépatique d'où une accélération de la dégradation métabolique de la 25OHD dont le taux va par conséquent diminuer (11). Il faut également mentionner que l'âge et la prédominance féminine post ménopausique de l'HPTP sont des facteurs contribuant à la fréquence élevée du déficit en vitamine D au cours de l'HPTP.

Quels que soient les mécanismes expliquant la fréquence de l'association de l'hypovitaminose D à l'HPTP, l'existence d'un déficit en vitamine D semble être associé à un phénotype plus sévère de l'HPTP (4, 7, 8, 12, 13-15). Ceci est attesté déjà par un taux de PTH plus élevé. Dans notre étude, le taux de PTH était significativement plus élevé chez les sujets présentant une carence en vitamine D. Silverberg *et al.* avaient montré chez 124 patients porteurs d'une HPTP que ceux dont le taux de 25OHD se situait dans le tertile inférieur avaient les niveaux de PTH les plus élevés ($p < 0,0001$) (7). De même, les taux de PTH au cours des HPTP sont plus bas dans les pays ou régions dont le lait est fortifié en vitamine D (comme le Canada), alors que dans les pays où la carence en vitamine D est endémique (comme en Chine ou en Inde), les taux de PTH arrivent jusqu'à plus de 20 fois la normale au cours des HPTP (9, 16, 17). L'élévation importante du taux de PTH en cas de carence en vitamine D est attribuée à une diminution du nombre de récepteurs de calcitriol sur

les glandes parathyroïdes. En effet, le calcitriol exerce physiologiquement un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH via des récepteurs VDR, situés sur les parathyroïdes. En cas de carence en vitamine D, il y a une diminution du nombre des récepteurs VDR d'où une diminution du rétrocontrôle négatif normalement exercé par le calcitriol sur la sécrétion de PTH entraînant ainsi une élévation plus importante du taux de PTH (9,18).

Les conséquences du statut vitaminique D sur la calcémie au cours de l'HPTP sont variables d'une étude à l'autre. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe carencé en vitamine D et le groupe non carencé. Untch *et al.* ont noté chez 93 patients atteints d'HPTP que les sujets déficitaires en vitamine D (25OHD < 25 ng/ml) avaient un taux de calcium plus élevé que les sujets non déficitaires ($110 \pm 0,9$ mg/l vs $103 \pm 2,1$ mg/l, $p=0,01$) (19). Ozbey *et al.* ont par contre noté que la calcémie, chez 80 sujets porteurs d'une HPTP, était identique chez les sujets carencés et non carencés en vitamine D (12).

Sur le plan clinique également, le profil de l'HPTP semble être aggravé par l'hypovitaminose D. Nos résultats, en concordance avec ceux de la littérature (4, 7-9,13-15), suggèrent que le phénotype osseux de l'HPTP est plus sévère en cas de déficit en vitamine D associé. En effet, dans notre étude, la DMO était plus fréquemment pathologique chez les patients carencés en vitamine D. Plusieurs équipes ont démontré que les T scores fémoral et vertébral étaient significativement plus bas en cas de déficit en vitamine D (4, 8, 13, 20). Il a également été démontré que le déficit en vitamine D au cours de l'HPTP contribuait à l'augmentation du risque fracturaire osseux (4).

Sur le plan rénal, nous n'avons pas trouvé d'association entre le statut vitaminique D d'une part et l'hypercalciurie et la fréquence des lithiases rénales d'autre part. Moosgaard *et al.* ont noté que la calciurie était plus basse en cas de déficit en vitamine D (4). Ceci n'a cependant pas été vérifié dans l'étude de Bussey *et al.* (21).

Par ailleurs, dans d'autres travaux, le phénotype plus sévère de l'HPTP en cas de déficit en vitamine D a également été attesté par une taille plus importante de l'adénome parathyroïdien (12, 22) et par un risque postopératoire plus important de « Hungry bone » syndrome (8, 18). L'optimisation du statut vitaminique D est actuellement recommandée au cours de l'HPTP (15, 23) car il est prouvé qu'elle diminue la sévérité clinique et biologique de la maladie et améliore l'évolution post opératoire.

Notre étude reste cependant limitée par son caractère rétrospectif et le nombre relativement faible des patients étudiés.

CONCLUSION

Ce travail établit que le déficit en vitamine D est fréquent au cours de l'HPTP et confirme que le profil clinique et paraclinique de la maladie est plus sévère en cas de carence en vitamine D associé. Ceci a été attesté dans cette étude par un taux de PTH plus élevé et une atteinte osseuse plus fréquente. Le dosage de la vitamine D, de coût relativement modeste, devrait donc être systématique au cours de l'HPTP afin de mieux apprécier le pronostic de la maladie et d'envisager une supplémentation vitaminique en cas de carence.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le dosage de la 25OHD, de coût relativement faible, devrait être systématique au cours de l'HPTP.
- L'interprétation du phénotype clinique et paraclinique de l'HPTP doit tenir compte du statut vitaminique D du patient.

RÉFÉRENCES

- (1) Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21:171-7.
- (2) Melton 3rd LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (suppl 2): 12-7.
- (3) Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- (4) Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Møller S, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 506-13.
- (5) Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle JC. A very high incidence of low 25 hydroxyvitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 511-5.
- (6) Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Koike E, Murakami T et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: Seasonal changes and effect on clinical presentation. *World J. Surg* 2002; 26: 937-41.
- (7) Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin d insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999; 107: 561-7.
- (8) Velayoudom Céphise FL, Foucan L, Soudan B, Cardot-Bauters C, Vantuyghem MC, D'herbomez M et al. La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdies primaires ont un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse. *Presse Med* 2010 ; doi : 10.1016/j.lpm. 2010.08.005.
- (9) Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 (Suppl 2) : 100-4.
- (10) Clements MR, Davies M, Hayes ME, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:17–27.
- (11) Clements MR, Davies M, Fraser DR, Lumb GA, Mawer EB, Adams PH. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci (Lond)* 1987; 73: 659-64.
- (12) Ozbey N, Erbil Y, Ademoglu E, Ozarmagan S, Barbaros U, Bozboru A. Correlations between vitamin d status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30: 321- 6.
- (13) Raef H, Ingemansson S, Sohbi S, Sultan A, Ahmed M, Chaudhry M. The effect of vitamin D status on the severity of bone disease and on other features of primary hyperparathyroidism (pHPT) in a vitamin D deficient region. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 807-12.
- (14) Walker MD, Cong E, Lee JA, Kopley A, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SJ. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 3443-51.
- (15) Velayoudom-Céphise FL, Wémeau JL. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Ann Endocrinol* 2015; 76:153-62.
- (16) Cong E, Walker MD, Kopley A, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SJ. Seasonal variability in Vitamin D levels no longer detectable in primary hyperparathyroidism.. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3452-9.
- (17) Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 (Suppl 2): 75-80.
- (18) Krivitzky A. Déficit vitaminique D et hyperparathyroïdisme primaire: quelles conséquences pour la prise en charge? *Ann Endocrinol* 2010;71:75-82.
- (19) Untch BR, Barfield ME, Dar M, Dixit D, Leight Jr GS, Olson JA. Impact of 25 hydroxyvitamin D deficiency on perioperative parathyroid hormone kinetics and results in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 142: 1022-26.
- (20) Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C. Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 266-270.
- (21) Bussey AD, Bruder JM. Urinary calcium excretion in primary hyperparathyroidism: relationship to 25-hydroxyvitamin D status. *Endocr Pract* 2005; 11:37-42.

RÉFÉRENCES

- (22) Rao DS, Honasoge M, Devine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR *et al.* Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *JCEM* 2000; 88 : 1054-8.
- (23) Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:335-9.

Note : pas de conflit d'intérêt

AFFILIATIONS

1. Service d'endocrinologie-diabétologie, Hôpital La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie
Tel: (+216)98647327
E-mail: mm.chihaoui@planet.tn
E-mail : fatmachaker@yahoo.fr
E-mail : Hedia.slimane@rns.tn
2. Service de biochimie, Hôpital La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie

CORRESPONDANCE

Dr. MERIEM YAZIDI

Hôpital La Rabta
Service d'endocrinologie-diabétologie
1007 Tunis
Tunisie
meriemyazidi@gmail.com

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

Forxiga®	Prix public TVA incluse
Forxiga® 10 mg 28 compr.	45,76 €
Forxiga® 10 mg 98 compr.	141,51 €



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



NS Approval ID 1.006.840, Rev. date 09/2016

▼ 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. 1. **DENOMINATION DU MÉDICAMENT:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés; Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Forxiga 5 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec «5» gravé sur une face et «1427» gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'environ 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec «10» gravé sur une face et «1428» gravé sur l'autre face. 4. **DONNÉES CLINIQUES.** 4.1. **Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémié, en: **Monothérapie:** Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémié adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. **Association thérapeutique:** En association avec d'autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémié adéquat (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). 4.2. **Posologie et mode d'administration:** **Posologie:** **Monothérapie et association thérapeutique:** La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). **Populations particulières:** **Insuffisance rénale.** L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Sujets âgés (> 65 ans):** En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déshydratation/volémie doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. **Population pédiatrique:** La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4. **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiés mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémiants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). **Liste tabulée des effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun n'est révélé dosépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100), rare (> 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo.* Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{2a-d}; Infection des voies urinaires^{2a-d}; Peu fréquent: Infection fongique. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline): Peu fréquent: Déplétion volémique^{2a}; Soif². Rare: Acidocétose diabétique. Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastrointestinales: Peu fréquent: Constipation; Sécheresse buccale. Classe de systèmes d'organes: Affections musculosquelettiques et systémiques: Fréquent: Douleur dorsale. Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: Dysurie; Polyurie². Peu fréquent: Nycturie; Altération de la fonction rénale^{2b}. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent: Prurit vulvo vaginal²; Prurit génital. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent: Augmentation de l'hématocrite; Diminution de la clairance rénale de la créatinine; Dyslipidémie. Peu fréquent: élévation de la créatininémie^{2b}; élévation de l'urémie²; Perte de poids. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. ² Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés pré-définis: infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ^{2a} L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia coli, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. ^{2b} La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés pré-définis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ^{2c} Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite > 55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo. ^{2d} La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5% versus 0,0%; HDL cholestérol 6,0% versus -1,0%; LDL cholestérol 2,9% versus -1,0%; triglycérides -2,7% versus -0,7%. Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. ^{2e} Rapports chez > 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ^{2f} Rapports par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez > 0,2% des sujets et > 0,1% chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. **Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie:** La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glibpéridol, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glibpéridol (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glibpéridol (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiante conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiante et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiante. **Déplétion volémique:** Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hyponatémie) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves survenues chez < 0,2% des patients, et se sont séparées de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées:** Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. **Infections des voies urinaires:** Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement interrompu l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. **Augmentation de la créatinine:** Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe > 60 ml/min/1,73m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe > 30 et < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à une réaction ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. **Hormone parathyroïdienne (PTH):** De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. **Tumeurs malignes:** Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50%) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50%), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagenicité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. **Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans):** Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7% des patients traités par dapagliflozine et 3,8% des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7% et 0,8% des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@agg-afmps.be; Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. 5. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Suède. 6. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Forxiga 5 mg; EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg; EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. 8. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.**



Références : 1. RCP Forxiga®, dernière version. - 2. Inzucchi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015; 38:140-149. - 3. Bailey C, Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends in Pharmacological Sciences, February 2011, Vol. 32, No. 2. - 4. Wright EM, Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280:F10-18. - 5. Gerich, JE. Diabetes Obes Metab 2000; 2:345-50. - 6. IMS Health data, March 2016. Forxiga® n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. * versus placebo.

Rhumatologie et dermatologie

Caroline Peeters (1), Camille Francès (2), Frédéric Houssiau (3), Marie Baeck (1)

Rheumatology and dermatology

We report herein on the «PEAU'se dermatologique» meeting of the *Cliniques Universitaires Saint-Luc* held on February 15, 2016, and focused on dermatological and rheumatologic pathologies. Professor Camille Francès, head of the Dermatology department at Hôpital Tenon in Paris, presented the dermatological manifestations of lupus erythematosus and dermatomyositis. Professor Frédéric Houssiau, head of the Rheumatology department at the *Cliniques Universitaires Saint-Luc*, enlightened us on the brainteaser constituted by the auto-antibodies occurring in systemic rheumatism.

KEY WORDS

Lupus érythémateux, dermatomyosite, auto-anticorps, facteur antinucléaire, rhumatismes systémiques

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique des Cliniques Universitaires Saint-Luc du 15 février 2016 consacrée aux pathologies dermatologiques et rhumatologiques. Le Professeur Camille Francès, chef du service de Dermatologie de l'Hôpital Tenon à Paris, nous a présenté les manifestations dermatologiques du lupus érythémateux et de la dermatomyosite. Le Professeur Frédéric Houssiau, chef du service de Rhumatologie aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, nous a éclairé sur le casse-tête que constituent les auto-anticorps dans les rhumatismes systémiques.

Que savons-nous à ce propos ?

- Le lupus érythémateux et la dermatomyosite sont deux connectivites aux signes cutanés prédominants.
- La recherche des auto-anticorps est massivement prescrite dans la pratique dermatologique quotidienne, et ce pas de manière toujours justifiée.

Que nous apporte cet article ?

- Nous rappelons, sous forme illustrative, les manifestations dermatologiques du lupus érythémateux et de la dermatomyosite.
- Nous posons les indications rationnelles de réalisation des tests sérologiques rhumatismaux en pratique clinique ainsi que leur interprétation.

What is already known about the topic?

- Lupus erythematosus and dermatomyositis are two connective tissues with predominant cutaneous signs.
- The search for autoantibodies is massively prescribed in daily dermatological practice, and not always justified

What does this article bring up for us?

- We recall, in illustrative form, the dermatological manifestations of lupus erythematosus and dermatomyositis.
- We provide rational indications for the realization of rheumatic serological tests in clinical practice and their interpretation.

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX ET DE LA DERMATOMYOSITE

C. Francès

LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

Le Professeur C. Francès rappelle que les manifestations dermatologiques du lupus érythémateux (LE) sont classées en trois catégories : les lésions lupiques ou spécifiques, les lésions vasculaires et les lésions ni lupiques ni vasculaires.

1. LES LÉSIONS LUPIQUES OU SPÉCIFIQUES DU LE

Clinique

Les lésions lupiques peuvent être aiguës, subaiguës ou chroniques.

Le **lupus érythémateux aigu** (LEA) touche surtout les femmes en âge de procréer (85 % des cas). L'aspect clinique associe des lésions érythémateuses mal limitées, de l'œdème, des squames, et parfois, des bulles et des érosions. Les lésions sont classiquement situées au niveau des zones exposées, réalisant notamment la topographie dite « en masque de loup » au niveau du visage (lupus malaire) (*Image 1 a et b*). On peut également retrouver une atteinte des zones interarticulaires des mains (*Image 1c*) et de la muqueuse buccale. En effet, l'atteinte érosive de la demi-muqueuse labiale est très fréquente dans le LEA (*Image 1d*). Ces lésions buccales érosives sont statistiquement très souvent associées à une atteinte rénale. Il existe aussi des formes diffuses de LEA, de type morbilliforme. Dans tous les cas, le traitement du LEA entraîne une disparition des lésions sans cicatrices.

Le **lupus érythémateux subaigu** (LESA) touche essentiellement les femmes caucasiennes. C'est cette forme de lupus que l'on retrouve dans le lupus néonatal, dans le lupus associé à un déficit en complément et dans les lupus induits par des médicaments. Il se présente sous forme de plaques annulaires, de lésions psoriasiformes et/ou de lésions érosives (*Image 2*). Il touche habituellement la moitié supérieure du corps, surtout les zones exposées et la cavité buccale. Les lésions érosives buccales ne sont par ailleurs pas associées à une atteinte rénale, contrairement au LEA. Les lésions de LESA peuvent laisser des séquelles pigmentaires.

Le LESA peut être d'origine médicamenteuse. Il est alors induit par des médicaments pris depuis plusieurs semaines voire des années. Il se résout en plusieurs semaines ou mois après arrêt du traitement inducteur mais les anticorps anti-SSA/Ro persistent après résolution de l'éruption. En effet, le médicament ne joue qu'un rôle déclencheur chez des sujets possédant des caractéristiques génétiques et sérologiques (anticorps anti-SSA/Ro) particulières. Les principaux médicaments inducteurs sont par ordre de fréquence décroissante, la terbinafine, les anti-TNF, les anti-épileptiques et les inhibiteurs de la pompe à protons. Dans les formes induites, les lésions sont souvent plus étendues (*Image 3*). La présence de lésions dans des localisations inhabituelles, notamment au niveau de la moitié inférieure du corps, doit faire rechercher une cause médicamenteuse.

Les différentes formes de **lupus érythémateux chronique** (LEC) sont le lupus discoïde, le lupus-engelure, la panniculite lupique et le lupus tumidus ou intermédiaire.

Le *lupus discoïde* (LD) touche surtout les adultes entre 20 et 40 ans, majoritairement des fumeurs et, dans 60 % des cas, des femmes. Il peut être localisé à la région céphalique,

Image 1 : lupus érythémateux aigu



a. Atteinte du décolleté ; b. Lupus malaire ; c. Atteinte interarticulaire des mains ; d. Atteinte de la demi-muqueuse labiale.

Image 2 : lupus érythémateux subaigu



disséminé, ou encore buccal. Les lésions cliniques associent érythème, hyperkératose folliculaire et atrophie cicatricielle définitive (Image 4). De la sorte, il constitue une urgence esthétique en raison de l'atrophie permanente qu'il provoque. Dans sa forme céphalique, les lésions prédominent au niveau des joues, des oreilles et du cuir chevelu. Dans sa forme buccale, les lésions sont proches de celles du lichen plan. Des formes plus rares existent également, notamment, vitiligoïde, comédonienne, digitale, unguéale, érosive palmo-plantaire et celle de la demi-muqueuse labiale (Image 5).

Le *lupus-engelure* se caractérise par des engelures persistantes au-delà de la saison froide (Image 6). Il touche classiquement les doigts et les orteils. Le diagnostic est guidé par l'histologie lupique et l'évolution clinique des lésions.

La *panniculite lupique* se manifeste par des placards indolores infiltrés, pouvant s'ulcérer et se nécroser. Après plusieurs années, ils évoluent vers des cicatrices atrophiques inesthétiques et définitives, parfois calcifiées (Image 7). Les zones atteintes sont les régions deltoïdiennes, les joues, les cuisses et les seins. A l'histologie, on ne retrouve pas de dermite d'interface. Le principal diagnostic différentiel est la panniculite histiocytaire cytophagique.

Le *lupus tumidus (LT) ou intermédiaire* se manifeste par des placards saillants, de teinte rouge, à limites nettes (Image 8). Il atteint essentiellement le visage et le tronc.

Image 3 : lupus érythémateux subaigu médicamenteux



Il n'y a pas d'hyperkératose folliculaire, ni d'atrophie résiduelle et est ainsi considéré comme la forme la moins sévère de LE. Il présente un spectre continu avec la maladie de Jessner-Kanoff (infiltrat lymphocytaire cutané bénin dont l'individualité est toujours controversée mais qui se rapprocherait d'une forme cutanée pure de LE).

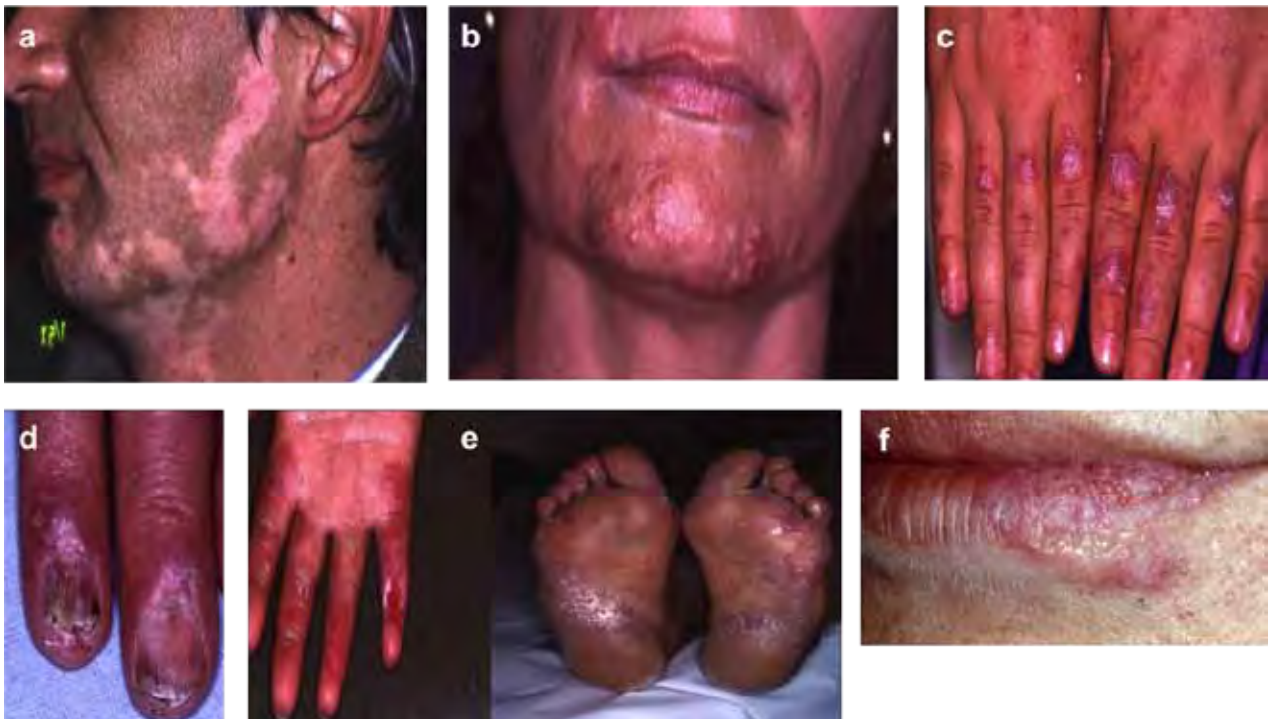
Diagnostic

Le **diagnostic** de lupus cutané est essentiellement clinique et histologique. Il se fait sur base de l'aspect clinique évocateur, de l'histologie et de l'évolution. Les caractéristiques anatomopathologiques communes aux trois formes de lupus érythémateux sont une dermite d'interface non spécifique et non constante avec une atrophie épidermique, une atteinte des kératinocytes basaux, un épaissement de la membrane basale et un infiltrat lymphocytaire du derme. Les

Image 4 : lupus discoïde



Image 5 : formes plus rares de lupus discoïde



a. Vitiligoïde ; **b.** Comédonienne ; **c.** Digitale ; **d.** Unguéale ; **e.** Erosive palmo-plantaire ; **f.** De la demi-muqueuse labiale.

Image 6 : lupus-engelure



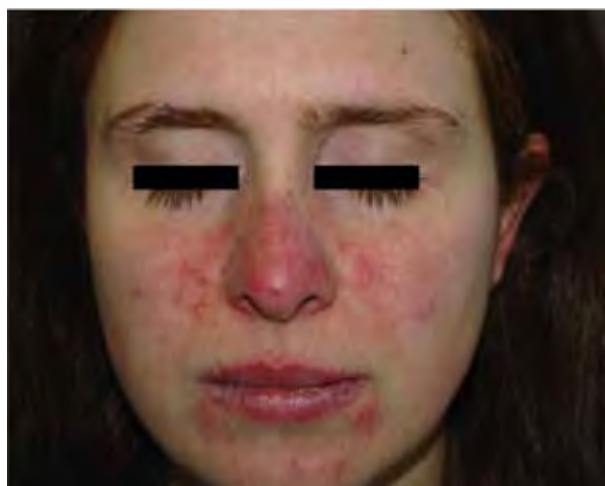
Image 7 : panniculite lupique



Image 8 : lupus tumidus



Image 9 : association lupus-rosacée



trois formes se différencient les unes des autres par le degré d'hyperkératose, l'importance de l'œdème dermique et la topographie et la densité de l'infiltrat. L'immunofluorescence cutanée en peau lupique a quant-à-elle un intérêt diagnostique mineur. En effet, on retrouve des dépôts d'immunoglobulines et/ou de complément à la jonction dermo-épidermique dans 90 % des LEA, 60 % des LESA et 90 % des LD, mais en aucun cas la négativité de l'immunofluorescence ne permet d'éliminer le diagnostic de maladie lupique.

Parmi les **diagnostics différentiels** du lupus érythémateux cutané, on retrouve :

1. *La rosacée.* Les deux principaux éléments la différenciant du LE sont la présence de pustules et la topographie des lésions. En effet, des pustules sont classiquement retrouvées dans les lésions de rosacée mais sont absentes des lésions lupiques. De plus, on peut retrouver une topographie « en masque de loup » dans la rosacée mais d'autres zones sont habituellement également atteintes, à savoir le front, les yeux et le menton. Cependant, le diagnostic est parfois plus difficile. Il existe des formes d'association lupus-rosacée, avec une clinique de rosacée au niveau des joues associée à une atteinte de la demi-muqueuse des lèvres de type lupique (*Image 9*). Ces formes sont assimilées au lupus tumidus car d'évolution favorable.
2. *Le Pseudo-kikuchi des lupus.* La maladie de Kikuchi est une affection bénigne rare qui se caractérise par l'apparition d'adénopathies douloureuses, généralement accompagnée de fièvre modérée et de sueurs nocturnes, et qui se définit par une histologie ganglionnaire typique. On y retrouve une atteinte cutanée dans 30 à 60 % des cas. Dans le pseudo-Kikuchi, l'atteinte est exclusivement cutanée sans implication ganglionnaire, mais l'histologie cutanée a les mêmes caractéristiques que celles de l'histologie ganglionnaire de Kikuchi. On a donc surnommé cette pathologie le pseudo-Kikuchi des lupus car elle est responsable d'une atteinte cutanée pure de type lupique sous forme

de plaques papuleuses ou annulaires, sans atteinte ganglionnaire, mais avec une histologie dite de Kikuchi (*Image 10*). En effet, contrairement au lupus cutané, on a certes une dermite de jonction dans 50 % des cas mais on retrouve un infiltrat dermique essentiellement interstitiel et de composition tout à fait différente (infiltrat mononucléé histiocytaire avec noyau en croissant ne contenant pas de polynucléaires neutrophiles).

Pour ce qui est de la **place des manifestations cutanées lupiques dans le spectre de la maladie lupique**, le Professeur Francès précise que :

- pour le LEA, plus de 90 % ont ou auront un lupus systémique (LS).
- pour le LESA, 50 % ont un LS et 7 à 21 % des LS ont des lésions de LESA.
- pour le LD, 10 à 20 % ont ou auront un LS et 15 % des LS ont des lésions de LD.

Il est intéressant de relever que dans les critères diagnostiques du lupus érythémateux systémique de l'Association de Rhumatologie Américaine, quatre des onze critères sont dermatologiques, à savoir l'érythème malaire, le lupus discoïde, la photosensibilité et les ulcérations orales. Par ailleurs, il est important de noter que la présence d'anticorps anti-noyaux ou une atteinte hématologique suffisent à définir la pathologie comme systémique alors qu'il n'y a pas d'atteinte viscérale.

Traitement

Le traitement des lésions lupiques cutanées comprend avant tout une protection solaire, associée à une supplémentation en vitamine D (400 UI de vitamine D3/jour).

Parmi les **traitements locaux**, les *dermocorticoïdes* sont très efficaces mais du fait de leurs effets secondaires potentiels (atrophie cutanée et dermite des corticoïdes), ils sont à éviter sur une longue période (> 6 semaines) au niveau du visage. Les *immunomodulateurs topiques*

Image 10 : pseudo-kikuchi des lupus



(tacrolimus à 0,1 % (Protopic®) et pimécrolimus à 1 % (Elidel®)) sont surtout efficaces sur les lésions de LT, de LESA et de LD, et d'autant plus que les lésions sont récentes. Les *rétinoïdes locaux* (tazarotène et trétinoïne) donnent des résultats uniquement sur les LD très hyperkératosiques.

En ce qui concerne les **traitements systémiques**, le traitement de première intention reste les *antipaludéens de synthèse* (APS), avec une préférence pour l'hydroxychloroquine par rapport à la chloroquine car responsable de moins d'effets secondaires oculaires. La toxicité oculaire est directement liée à la dose (en mg/kg). Les doses recommandées sont respectivement de 6,5 mg/kg/jour et de 4 mg/kg/jour pour l'hydroxychloroquine et la chloroquine. Leur efficacité est jugée à trois mois de traitement et une amélioration est notée dans 50 à 70 % des cas. La quinacrine, APS anciennement utilisé, sans toxicité oculaire, n'est plus disponible ni en France ni en Belgique.

En cas de suspicion de lupus cutané résistant aux APS, il faut tout d'abord s'assurer du diagnostic et d'une prise médicamenteuse correcte par dosage sanguin de l'hydroxychloroquine. En effet, cette dernière peut causer des nausées et un goût amer, incitant ainsi le patient à négliger le traitement. Si le diagnostic est confirmé et que le taux sanguin est adéquat, on doit alors changer d'APS (« shift » pour la chloroquine, plus efficace mais plus toxique) ou les associer. Si malgré ce « shift » ou cette association, le patient reste symptomatique, on parle de lupus cutané réfractaire aux APS. Parmi les alternatives thérapeutiques, on retrouve les médicaments suivant : le *thalidomide*, le *lénalidomide*, le *méthotrexate*, la *disulone*, les *rétinoïdes*, la *sulfasalazine* (si acétyleurs rapides), l'*azathioprine*, la *ciclosporine* ou le *mycophénolate mofétil*.

Il faut impérativement éviter de recourir aux *corticoïdes systémiques* comme traitement des lésions cutanées du lupus car ils ne sont efficaces qu'à la dose d'1,5 mg/kg/jour, dose qui ne peut en aucun cas être maintenue au long court.

En cas de lupus cutané réfractaire aux APS, les tendances thérapeutiques divergent selon les pays, en particulier entre la France et les Etats-Unis. En France, on ajoute d'emblée le thalidomide à l'hydroxychloroquine. Si la résistance persiste, on remplace le thalidomide par le lénalidomide, toujours en maintenant l'association à l'hydroxychloroquine. En effet, le thalidomide comme le lénalidomide sont thrombogènes et, en plus d'une association à la prise d'aspirine, les propriétés antiagrégantes de l'hydroxychloroquine ont un effet favorable. Aux Etats-Unis, on utilise d'abord la quinacrine en association avec de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine et ce n'est qu'en cas d'inefficacité de ces associations que l'on recourt au méthotrexate, puis à la disulone et enfin au thalidomide.

2. LES LÉSIONS VASCULAIRES

Les lésions vasculaires ne sont pas spécifiques du lupus érythémateux.

Le **phénomène de Raynaud** est retrouvé chez 10 à 45 % des patients atteints de lupus systémiques. L'**urticaire** est présente dans 4 à 13 % des lupus systémiques et peut être classique, neutrophilique ou liée à une vasculite leucocytoclasique des vaisseaux dermiques. Le **livedo** du syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL) est un livedo ramifié, qu'il faut surtout rechercher au niveau du tronc, localisation où le livedo est pure et non falsifié par le livedo physiologique, contrairement à celui localisé aux cuisses et bras (*Image 11*). L'anatomopathologie d'un livedo n'a aucun intérêt en pratique sauf si on veut éliminer une vascularite. Parmi les **autres lésions vasculaires**, on retrouve parfois un purpura, des ulcères de jambes, des nécroses cutanées extensives, des hémorragies sous-unguéales multiples, un érythème palmaire et des télangiectasies péri-unguéales.

3. LES LÉSIONS NI LUPIQUES NI VASCULAIRES

Enfin, les lésions ni lupiques ni vasculaires parfois associées au LE sont l'effluvium tégogène, les mucinoses en plaques et les anétochromes. A nouveau, ces lésions peuvent être associées au LE mais ne sont nullement spécifiques de celui-ci.

LA DERMATOMYOSITE

Les manifestations dermatologiques de la dermatomyosite (DM) sont également classées en trois catégories : les lésions spécifiques de DM, les lésions vasculaires et les lésions non spécifiques non vasculaires.

Image 11 : livedo du syndrome des anticorps anti-phospholipides



1. LES LÉSIONS SPÉCIFIQUES DE DERMATOMYOSITE

Clinique

Les lésions spécifiques de DM prédominent sur les zones exposées (visage et mains). Le rôle de l'exposition solaire est reconnu dans 20 % des cas. Mais fréquemment, les lésions sont plus étendues. L'aspect élémentaire associe érythème, œdème et kératose. L'image 12 reprend les signes les plus typiques de la DM, à savoir :

- l'érythème héliotrope rose lilacé des paupières supérieures ;
- les papules de Gottron, lésions érythémato-papuleuses localisées au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes des mains ;
- la poïkilodermie, plus diffuse, associant atrophie, télangiectasies et leucomélanodermie ;
- l'érythème flagellé du haut du dos.

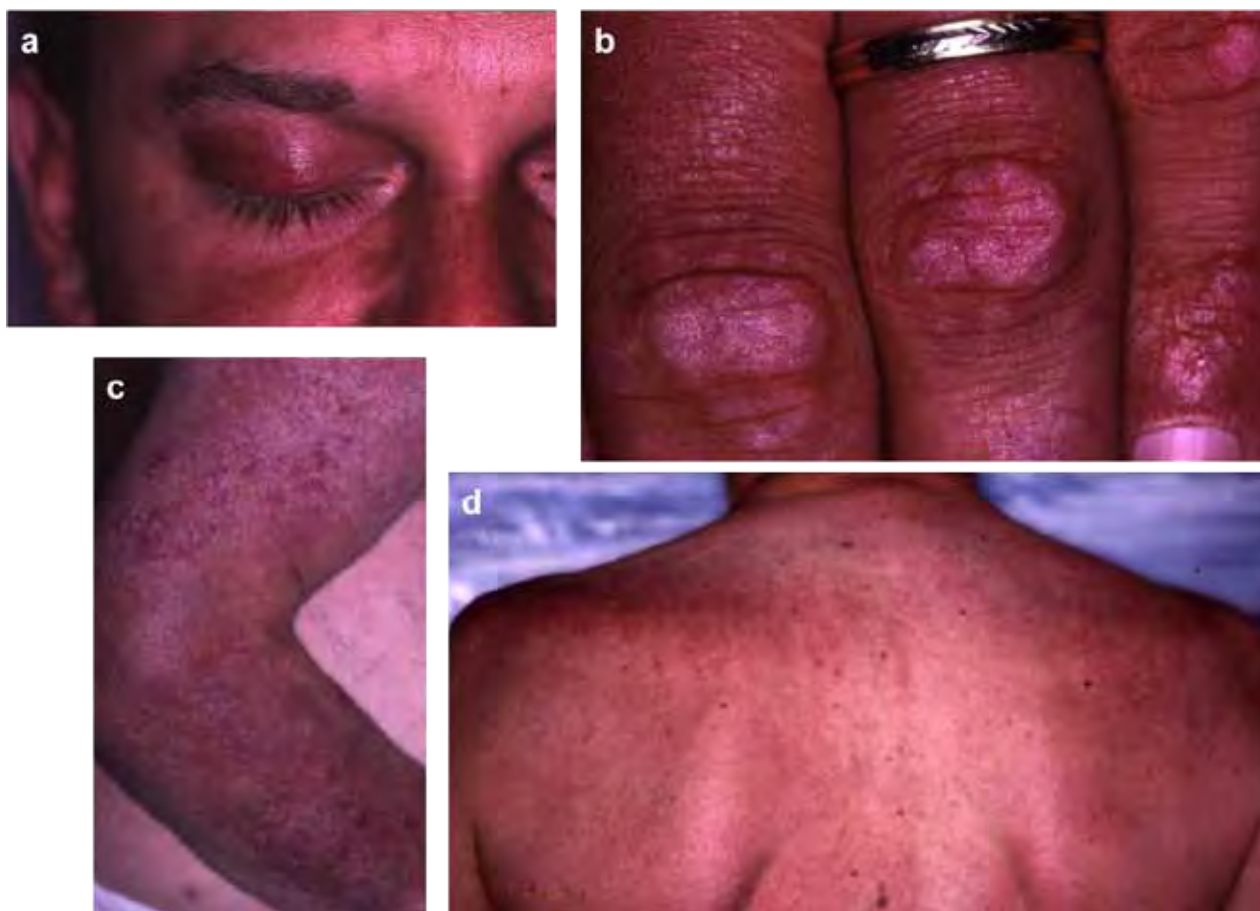
Des formes atrophiques parfois ulcérées et des lésions vésiculo-bulleuses, ulcérées et nécrotiques sont également décrites. L'association nécrose cutanée et néoplasie est connue de longue date, la nécrose ayant une valeur prédictive positive pour un cancer de 85 % et une sensibilité de 58 %.

Histologie

L'anatomopathologie des lésions spécifiques montre une dermite d'interface avec vacuolisation et nécrose des kératinocytes basaux, une atrophie du corps muqueux, une hyperkératose orthokératosique, un œdème dermique superficiel et infiltrat lymphocytaire CD4 périvasculaire. La présence d'une vascularite histologique est statistiquement en faveur d'une DM associée à une néoplasie. A l'immunofluorescence directe, on peut retrouver une bande lupique, des dépôts de C3 ou d'IgG à la jonction dermo-épidermique dans 10 à 20 % des DM et la présence du complexe membranaire d'attaque C5b-9 le long de la jonction dermo-épidermique ou des vaisseaux.

Traitement

Pour ce qui est du traitement des lésions cutanées de dermatomyosite, on l'entreprind uniquement dans les formes amyopathiques primitives, séquellaires ou récidivantes, mais pas dans les formes myopathiques car, dans ces dernières, c'est le traitement de l'atteinte musculaire qui contribuera à la guérison des lésions cutanées. Les **traitements topiques** comprennent la photoprotection, les dermocorticoïdes et le tacrolimus topique, qui semble être plus efficace que dans les lésions lupiques. Les **traitements généraux** comprennent les



a. Erythème héliotrope ; b. Papules de Gottron ; c. Poikilodermie ; d. Erythème flagellé.

anti-paludéens de synthèse, le mycophénolate mofétil, le méthotrexate, la dapsone et les immunoglobulines intraveineuses.

2. LES LÉSIONS VASCULAIRES

L'érythème congestif de la sertissure des ongles associé à un repli unguéal douloureux à la pression ou au refoulement des cuticules constitue le signe de la manucure (*Image 13*). Les mégacapillaires sont visibles à la capillaroscopie et parfois même à l'œil nu. On peut également retrouver des vascularites ou des thromboses, surtout dans les formes associées à une néoplasie ou à une autre connectivite.

3. LES LÉSIONS NON SPÉCIFIQUES NON VASCULAIRES

Enfin, les lésions non spécifiques non vasculaires comprennent les panniculites, les « mains mécaniques » du syndrome anti-synthétases, les calcifications cutanées, les mucinoses en plaques, l'œdème associé à la myosite

et l'aspect de pityriasis rubra pilaire associé à une kératodermie palmoplantaire, typique de la DM de type Wong.

Le Professeur Francès a terminé son exposé en nous présentant une forme sérologique particulière de dermatomyosite, à savoir la **DM associée aux anticorps anti-MDA**. Celle-ci se caractérise par des lésions maculo-papuleuses localisées aux faces palmaires des articulations métacarpo-phalangiennes ou inter-phalangiennes, avec une surface érythémateuse, hyperkératosique ou ulcérée. On y retrouve également des lésions de panniculite, des ulcérations cutanées fréquentes et des nécroses cutanées (*Image 14*). L'atteinte musculaire est discrète ou absente et c'est l'atteinte pulmonaire qui conditionne le pronostic.

Image 13 : signe de la manucure



Image 14 : DM associée aux anticorps anti-MDA



- ////////////////////////////////////
- a.** Lésions maculo-papuleuses des faces palmaires des articulations inter-phalangiennes ;
 - b.** Lésion ulcérée et nécrose distale ;
 - c.** Ulcération cutanée.
- ////////////////////////////////////

LES AUTO-ANTICORPS DANS LES RHUMATISMES SYSTÉMIQUES : SIMPLIFIONS CE CASSE-TÊTE !

F. Houssiau

PATHOGÉNÉCITÉ DES AUTO-ANTICORPS

Le Professeur F. Houssiau rappelle que les auto-anticorps ne sont **pas que des biomarqueurs**. En effet, ils peuvent être eux-mêmes pathogènes. En voici trois exemples :

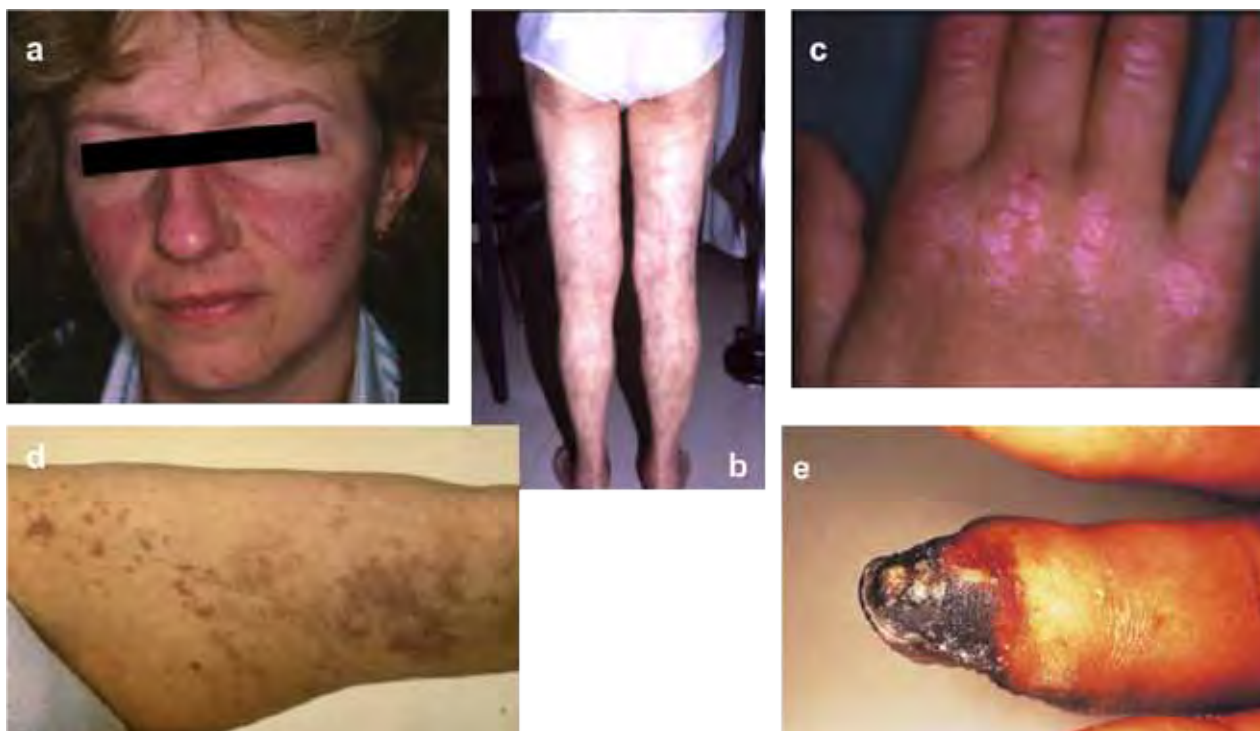
1. En cas de lupus érythémateux systémique chez une femme enceinte, les *auto-anticorps maternels anti-SSA/Ro* passent le placenta et peuvent être responsables d'un lupus érythémateux subaigu néonatal sous forme d'une éruption cutanée transitoire, d'une cytopénie et/ou d'un bloc cardiaque congénital.
2. Les *anticorps anti-ADN* reconnaissent certaines structures antigéniques au sein de la membrane basale glomérulaire et peuvent de la sorte causer une néphrite lupique.
3. Les *anticorps anti-phospholipides* sont dirigés contre une protéine sérique circulante, la beta2-

glycoprotéine-1 (β 2GP1), elle-même capable de se lier aux phospholipides. Ils sont pathogènes par leur potentiel thrombogène. En effet, ils peuvent être responsables de thromboses veineuses, d'accidents vasculaires cérébraux et de fausses couches tardives à répétition. Ces anticorps traversent le placenta et peuvent se fixer sur la β 2GP1 présente à la surface du trophoblaste. Ils entraînent ainsi une dysfonction trophoblastique provoquant une souffrance placentaire et fœtale. On peut éviter ces altérations par administration d'héparine qui empêche la liaison de la β 2GP1 aux phospholipides du trophoblaste.

QUAND FAUT-IL RECHERCHER LES AUTO-ANTICORPS ?

Ou plutôt, quand ne faut-il pas les rechercher : notamment, en cas de contexte clinique peu évocateur, de plaintes vagues et aspécifiques et de syndrome polyalgique

Image 15 : Signes cliniques évocateurs de connectivites



a. Rash malaire ; **b.** Livedo ramifié ; **c.** Papules de Gottron ; **d.** Purpura vasculaire ; **e.** Phénomène de Raynaud secondaire avec ischémie et nécrose.

idiopathie diffus, communément appelé fibromyalgie. Par contre, en présence de signes cliniques évocateurs, notamment en cas de rash malaire, de livedo ramifié, de papules de Gottron, de purpura vasculaire et de phénomène de Raynaud secondaire, la recherche de ces anticorps est justifiée (Image 15).

La recherche des auto-anticorps est également justifiée en cas d'atteinte systémique, à savoir, de pleurésie, de péricardite, de glomérulonéphrite segmentaire et focale nécrosante, d'alvéolite hémorragique, de fibrose pulmonaire, de myosite ou encore de myélite transverse.

QUELS TESTS FAUT-IL REALISER ?

1. LES ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

Il faut commencer par rechercher les anticorps antinucléaires ou facteur antinucléaire (FAN) par technique d'immunofluorescence indirecte. Le titre est une dilution et la technique est donc observateur-dépendant. Le FAN est parfaitement sensible pour le lupus érythémateux disséminé actif mais n'est nullement spécifique. On retrouve des anticorps antinucléaires dans > 95 % des lupus érythémateux systémique, 80 % des syndromes de Sjögren, 80 % des sclérodermies et 40 % des dermatomyosites.

On peut également en retrouver, à des titres faibles, dans des infections chroniques, dans des dysthyroïdies auto-immunes et dans la population générale, surtout chez les personnes âgées. Il est intéressant de rechercher les anticorps antithyroïdiens en cas de FAN faiblement positif, celui-ci pouvant être lié à l'auto-immunité associée à la thyroïdite d'Hashimoto.

On peut donc banaliser la présence d'anticorps antinucléaire en cas d'absence de contexte clinique, de titres faibles et/ou d'absence de spécificité antigénique.

2. LES AUTO-ANTICORPS SPÉCIFIQUES DANS LES RHUMATISMES SYSTÉMIQUES

En cas de probabilité pré-test faible, on ne recherche les spécificités antigéniques que si le FAN est positif. Si la probabilité pré-test est forte, on associe d'emblée à la recherche du FAN celle des spécificités antigéniques.

La recherche des anticorps anti-ADN peut se faire par technique de radio-immuno-essai selon Farr (RIA) et par test sur « Crithidia luciliae » mais pas par Elisa car il y a trop de faux positifs. La technique RIA est très quantitative. Celle sur « Crithidia luciliae » est quant à elle très spécifique mais difficile à réaliser et à quantifier.

La recherche des anticorps anti-ENA se fait par Elisa screen (RNP, Sm, SSA, SSAB, CENP-B, Scl70, Jo1), Elisa spécifiques et immunoblot.

Les auto-anticorps associés au lupus érythémateux disséminé sont les suivants :

- les *anticorps anti-ADN*, excellents marqueurs de la néphrite lupique ;
- les *anticorps anti-Sm*, plus fréquents chez les malades africains ou afro-américains ;
- les *anticorps anti-SSA/SSB*, associés au lupus érythémateux subaigu et à la triade classique : atteinte cutanée, atteinte articulaire et syndrome sec ;
- les *anticorps anti-RNP*, associés à la présence de doigts boudinés, de myosite et à un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire.

Les auto-anticorps spécifiques du syndrome anti-phospholipides (SAPL) sont les anticorps anti-cardiolipines, l'anticoagulant lupique et les anticorps anti- β 2-glycoprotéine1 :

- Les *anticorps anti-cardiolipines* sont détectés par Elisa et leur taux est significatif s'il dépasse 30 UGPL. Ces anticorps peuvent être de type IgM ou IgG mais ces derniers sont plus fréquemment associés aux symptômes cliniques (thromboses).
- L'*anticoagulant lupique* est détecté par le test d'anticoagulant du lupus ou antiprothrombinase, qui est un test de coagulation phospholipides-dépendant. L'anticoagulant lupique est responsable d'un allongement du temps de céphaline activée (TCA) lors des tests de laboratoire et le diagnostic différentiel se pose donc avec certains troubles de la coagulation (hémophilie, von Willebrand). On peut doser l'anticoagulant du lupus chez un patient sous anti-vitamine K pour autant que l'INR ne soit pas supérieur à 3. Par contre, si le patient est sous héparine, même à dose prophylactique, le test n'a aucune valeur et ne doit pas être demandé.
- Les *anticorps anti- β 2-glycoprotéine1*, détectés par Elisa, sont dirigés contre cette protéine et non contre les phospholipides eux-mêmes.

Les auto-anticorps des myosites comprennent :

- D'une part, les *anticorps spécifiques des myosites* :
 - Les *anticorps anti-synthétases*, dont l'anticorps anti-Jo1 est le plus connu. Le tableau clinique du syndrome anti-synthétase comprend une fièvre, une myosite, un phénomène de Raynaud, une arthropathie inflammatoire, une fibrose pulmonaire, des « mains mécaniques » et parfois un rash.
 - Les *anticorps associés aux myopathies nécrosantes* : anticorps anti-SRP et anti-HMGCR. Ces myopathies nécrosantes peuvent être induites par des statines et sont associées à des taux extrêmement élevés de CPK.
 - Les *anticorps associés à la dermatomyosite amyopathique* : anticorps anti-SAE et anti-MDA-5.

- Les anticorps associés à la dermatomyosite: anticorps anti-NXP-2, anti-TIF1γ et anti-Mi-2. L'anticorps anti-TIF1γ est associé à des formes paranéoplasiques de DM.
- D'autre part, les anticorps associés aux myosites mais non spécifiques de celles-ci : anti-SSA/RO, anti-SSB/La, anti-U1-RNP, anti-U3-RNP, anti PM-Scl, anti-Ku. En effet, on peut retrouver ces anticorps dans des formes de chevauchement avec le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie systémique, le syndrome de Sjögren, la connectivite mixte, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome des anticorps anti-phospholipides.

Parmi les **auto-anticorps de la sclérose systémique**, on recherche :

- D'une part, les anticorps classiques de la sclérose systémique :
 - Les anticorps anti-topoisomérase 1, également appelés anti-Scl 70, associés à la sclérose systémique diffuse.
 - Les anticorps anti-centromère (CENP-B), associés à la sclérose systémique limitée, anciennement appelé syndrome de CREST.

- D'autre part, d'autres anticorps :

- Les anticorps anti-Th/To dans les formes limitées, associées à de l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Les anticorps anti-RNA polymérase III dans les formes diffuses, associées à des crises rénales.
- Les anticorps anti-PM-Scl dans les formes de chevauchement avec la myosite.
- Les anticorps anti-U3-RNP dans les formes diffuses, chez les hommes africains, de mauvais pronostic.

Le *tableau 1* reprend les différents auto-anticorps associés aux rhumatismes systémiques évoqués ci-dessus.

Les **anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA)** sont des anticorps dirigés contre les antigènes du cytoplasme des granulocytes neutrophiles. Leur dépistage s'effectue en immunofluorescence indirecte (IFI) sur des frottis de polynucléaires neutrophiles et permet de définir deux types d'anticorps en fonction de la localisation de la fluorescence : cytoplasmique pour les c-ANCA et périmucléaire pour les p-ANCA.

Les ANCA sont classiquement retrouvés au cours des vascularites systémiques nécrosantes touchant les

Tableau 1 :

RHUMATISMES SYSTÉMIQUES	AUTO-ANTICORPS SPÉCIFIQUES	AUTO-ANTICORPS NON SPÉCIFIQUES
Lupus érythémateux disséminé	Ac anti-ADN Ac anti-Sm Ac anti-SSA/B Ac anti-RNP	
Syndrome anti-phospholipides	Ac anti-cardiolipines Anticoagulant lupique Ac anti-β2-glycoprotéine1	
Myosites	Ac anti-synthétases : Ac anti-Jo1, Ac anti-Zo, Ac anti-EJ, Ac anti-PL-7, Ac anti-KS, Ac anti-OJ, Ac anti-PL-12- Ac anti-YRS Ac associés aux myopathies nécrosantes : Ac anti-SRP, Ac anti-HMGCR Ac associés à la dermatomyosite amyopathique : Ac anti-SAE, Ac anti-MDA-5 Ac associés à la dermatomyosite : Ac anti-NXP-2, Ac anti-TIF1 γ, Ac anti-Mi-2	Ac anti-SSA/Ro, Ac anti-La, Ac anti-U1-RNP, Ac anti-U3-RNP, Ac anti PM-Scl, Ac anti-Ku
Sclérose systémique	Ac anti-topoisomérase 1 = Ac anti-Scl Ac anti-centromère	Ac anti-Th/To, Ac anti-RNA polymérase III, Ac anti-PM-Scl, Ac anti-U3-RNP

vaisseaux de moyen et petit calibre. Mais, ils ne sont pas spécifiques des vasculites. On les retrouve notamment dans 60 % des rectocolites ulcéro-hémorragiques et 20 % des maladies de Crohn. Certains médicaments peuvent induire des ANCA, à savoir le propylthiouracile, la minocycline, l'hydréa et même le lévamisole (produit de coupe de la cocaïne). Enfin, on peut en rencontrer dans la mucoviscidose et dans toutes les maladies inflammatoires chroniques.

Selon la probabilité pré-test, on recherche les spécificités antigéniques anti-protéinase 3 (anti-PR3) et anti-myéloperoxydase (anti-MPO) d'emblée ou uniquement en cas d'ANCA positifs. Dans les vascularites systémiques nécrosantes, les ANCA sont d'excellents marqueurs diagnostiques et le type de sérologie peut orienter le diagnostic vers la classe de la maladie. En effet, l'aspect c-ANCA en IFI et la spécificité anti-PR3 en Elisa sont caractéristiques de la granulomatose avec polyangéite de Wegener. L'aspect p-ANCA en IFI et la spécificité anti-MPO en Elisa sont quant à eux des marqueurs de la polyangéite microscopique, de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (exemple : syndrome de Churg et Strauss) et des glomérulonéphrites nécrosantes focales.

LES TAUX SONT-ILS IMPORTANTS ?

Oui car l'auto-immunité est physiologique. Des titres faibles sont très fréquents avec l'âge, dans les maladies inflammatoires chroniques et en cas de dysthyroïdies. De plus, les auto-anticorps pathogènes ont une haute affinité pour l'antigène (mutations somatiques) et sont présents en (très) grande quantité. Dès lors, seuls des titres élevés doivent être pris en considération dans un contexte clinique cohérent.

FAUT-IL RÉPÉTER LES DOSAGES ?

Non, sauf dans deux circonstances :

1. Pour confirmer la positivité avec des techniques appropriées ;
2. Certains tests sont très quantitatifs et leurs variations corrélerent avec l'activité clinique de la maladie, voire prédisent les poussées cliniques. C'est le cas pour les anticorps anti-ADN, anti-PR3 et anti-MPO. En effet, la récurrence de lupus est souvent prédite par l'élévation des anticorps anti-ADN et la chute du complément qui la précède de quelques mois. Dès lors, chez les patients atteints de lupus systémique avec anticorps anti-ADN positifs, il faut les tester à chaque consultation. Il en va probablement de même pour les anticorps anti-PR3 et anti-MPO dans les vasculites systémiques nécrosantes. Par contre, les dosages de tous les autres anticorps ne doivent pas être répétés.

QUAND APPARAISSENT LES AUTO-ANTICORPS ?

L'apparition des auto-anticorps précède les manifestations des maladies auto-immunes. Ceci amène la question du bénéfice potentiel du dépistage de ces auto-anticorps. Cependant, il est inutile de les demander si la clinique ne corrobore pas l'information que ces tests pourraient nous donner.

« TAKE HOME MESSAGES »

Pour conclure, quatre messages principaux sont à retenir :

- Il ne faut jamais demander de tests sérologiques rhumatismaux si le contexte clinique n'est pas relevant.
- Il faut banaliser les titres faibles.
- Sauf exception, il ne faut pas répéter les dosages.
- Demain, la classification des syndromes systémiques ne sera sans doute plus clinique mais sérologique et moléculaire.

AFFILIATIONS

- 1) Dermatology department, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels
- 2) Dermatology department, Hôpital Tenon, Paris
- 3) Rheumatology department, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels

		Prix Public	Ticket modérateur ordinaire	Ticket modérateur préférentiel
30 mg	28 Gélules gastro-résistantes	15,95 €	3,98 €	2,39 €
	28 Gélules gastro-résistantes	22,28 €	6,19 €	3,71 €
60 mg	28 Gélules gastro-résistantes	37,86 €	9,99 €	5,94 €
	98 Gélules gastro-résistantes			

DULOXÉTINE TEVA®

1 SERVICE
TEVA

Fiche patient 'DÉPRESSION'
disponible en PRESCRIRE et
sur www.tevapp.be

Don't let your patient's brain overpower him !

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Duloxetine Teva 30 mg, gélules gastro-résistantes. Duloxetine Teva 60 mg, gélules gastro-résistantes. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque gélule gastro-résistante contient 30 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). Chaque gélule gastro-résistante contient 60 mg de duloxétine (sous forme de chlorhydrate). **Excipient à effet notable :** Chaque gélule gastro-résistante de Duloxetine Teva 30 mg contient 41,05 mg de saccharose. Chaque gélule gastro-résistante de Duloxetine Teva 60 mg contient 82,10 mg de saccharose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Traitement du trouble dépressif majeur. Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Duloxetine Teva est indiqué chez l'adulte. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1. **Posologie et mode d'administration : Posologie :** *Trouble dépressif majeur :* La posologie initiale et recommandée pour le maintien de la réponse est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg par jour en une prise, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, ont été évaluées, en termes de sécurité d'emploi, lors des études cliniques. Toutefois, l'intérêt d'une augmentation posologique chez les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée n'est pas établi. La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2-4 semaines de traitement. Après obtention de l'effet thérapeutique attendu, il est recommandé de poursuivre le traitement plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. Chez les patients répondant à la duloxétine, et présentant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, la poursuite à long terme du traitement peut être envisagée, à une posologie de 60 à 120 mg/jour. *Trouble d'anxiété généralisée :* La posologie initiale recommandée chez les patients présentant un trouble d'anxiété généralisée est de 30 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Chez les patients ayant une réponse insuffisante, la dose devra être augmentée à 60 mg, qui est la dose d'entretien habituelle chez la plupart des patients. Chez les patients présentant un trouble dépressif majeur associé, la posologie initiale d'entretien est de 60 mg une fois par jour (veuillez également lire les recommandations de posologie ci-dessus). Des doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont montrées efficaces et leur sécurité d'emploi a été évaluée dans des essais cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation des doses doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance. Après consolidation de la réponse, il est recommandé de continuer le traitement pendant plusieurs mois afin d'éviter une rechute. *Douleur neuropathique diabétique périphérique :* La posologie initiale et recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. La sécurité d'utilisation de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, administrées en plusieurs prises équivalentes, a été évaluée au cours des essais cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine ont montré une grande variabilité interindividuelle (voir rubrique 5.2). De ce fait, chez certains patients, en cas de réponse insuffisante à la dose de 60 mg, la posologie pourra être augmentée. La réponse au traitement devra être évaluée après 2 mois. Chez les patients ayant une réponse initiale insuffisante, une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable. Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les trois mois) (voir rubrique 5.1). **Arrêt du traitement :** L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par Duloxetine Teva, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si des symptômes non tolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif. **Populations particulières : Sujets âgés :** Aucune adaptation posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement avec la duloxétine à la posologie de 120 mg par jour pour le trouble dépressif majeur ou le trouble d'anxiété généralisée, du fait de données limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance hépatique :** Duloxetine Teva ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2). **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). Duloxetine Teva ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min ; voir rubrique 4.3). **Population pédiatrique :** La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement du trouble dépressif majeur en raison de problèmes(s) de sécurité et d'efficacité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1). La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement du trouble d'anxiété généralisée chez les patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie orale. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) non sélectifs, irréversibles (voir rubrique 4.4). Maladie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Association à la fluvoxamine, à la ciprofloxacine ou à l'énoxacin (inhibiteurs puissants du CYP1A2), associations entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de duloxétine (voir rubrique 4.5). Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4). L'instauration du traitement par Duloxetine Teva est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive (voir rubrique 4.8). **Effets indésirables :** a. **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par la duloxétine ont été : nausées, céphalées, sécheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses. Toutefois, la majorité des effets indésirables fréquents étaient d'intensité légère à modérée, débutant généralement en début de traitement et tendant à s'estomper malgré la poursuite du traitement. b. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées versus placebo. **Tableau 1 : Effets indésirables :** Estimation de fréquence : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/100), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000), très rare (< 1/10000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Laryngite. **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, Manifestations d'hypersensibilité. **Affections endocriniennes :** Rare : Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Fréquent : Baisse de l'appétit. **Peu fréquent :** Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques). Rare : Déshydratation, Hyponatrémie, SIADH. **Affections psychiatriques :** Fréquent : Insomnie, Agitation, Baisse de la libido, Anxiété, Orgasmes anormaux, Réves anormaux. **Peu fréquent :** Idées suicidaires^{5,7}, Troubles du sommeil, Bruitisme, Désorientation, Apathie. **Rare :** Comportements suicidaires^{5,7}, Manie, Hallucinations, Agressivité et colère⁴. **Affections du système nerveux :** Très

fréquent : Céphalées, Somnolence. Fréquent : Sensations vertigineuses, Léthargie, Tremblements, Paresthésies. Peu fréquent : Myoclonies, Akathisie¹, Nervosité, Trouble de l'attention, Dysgueusie, Dyskinésie, Syndrome des jambes sans repos, Sommeil de mauvaise qualité. Rare : Syndrome sérotoninergique⁶, Convulsions¹, Agitation psychomotrice⁶, Symptômes extrapyramidaux⁶. **Affections oculaires :** Fréquent : Vision floue. **Peu fréquent :** Mydriase, Troubles visuels. **Rare :** Glaucome. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Fréquent : Acouphènes¹. **Peu fréquent :** Vertiges, Otitalgies. **Affections cardiaques :** Fréquent : Palpitations. **Peu fréquent :** Tachycardie, Arythmie supraventriculaire, principalement à type de fibrillation auriculaire. **Affections vasculaires :** Fréquent : Augmentation de la pression artérielle³, Bouffées de chaleur. **Peu fréquent :** Syncopé², Hypertension^{3,7}, Hypotension orthostatique², Froideur des extrémités. **Rare :** Crise hypertensive^{3,8}. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Bâillements. **Peu fréquent :** Gène pharyngée, Epistaxis. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : Nausées, Sécheresse de la bouche. **Fréquent :** Constipation, Diarrhée, Douleur abdominale, Vomissements, Dyspepsie, Flatulence. **Peu fréquent :** Hémorragie gastro-intestinale¹, Gastro-entérite, Eructation, Gastrite, Dysphagie. **Rare :** Stomatite, Emission de sang dans les selles, Halitose, Colite microscopique⁹. **Affections hépatobiliaires :** Peu fréquent : Hépatite¹, Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), Atteinte hépatique aiguë. **Peu fréquent :** Insuffisance hépatique⁹, Ictère⁹. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Hypersudation, Eruption cutanée. **Peu fréquent :** Sueurs nocturnes, Urticaire, Dermite de contact, Sueurs froides, Réactions de photosensibilité, Augmentation de la tendance aux ecchymoses. **Rare :** Syndrome de Stevens-Johnson⁹, Œdème de Quincke⁹. **Très rare :** vasculite cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Douleurs musculo-squelettiques, Spasmes musculaires. **Peu fréquent :** Tension musculaire, Contractions musculaires. **Rare :** Trismus. **Affections du rein et des voies urinaires :** Fréquent : Dysurie, Pollakiurie. **Peu fréquent :** Rétention urinaire, Retard mictionnel, Nycturie, Polyurie, Baisse du débit urinaire. **Rare :** Odeur anormale de l'urine. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent : Dysfonction érectile, Trouble de l'éjaculation, Ejaculation retardée. **Peu fréquent :** Hémorragie gynécologique, Troubles menstruels, Dysfonctionnement sexuel, Douleur testiculaire. **Rare :** Symptômes ménopausiques, Galactorrhée, Hyperprolactinémie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Chutes¹, Fatigue. **Peu fréquent :** Douleur thoracique¹, Sensations anormales, Sensation de froid, Soif, Frissons, Malaise, Sensation de chaud, Trouble de la marche. **Investigations :** Fréquent : Perte de poids. **Peu fréquent :** Prise de poids, Augmentation de la créatinine phosphokinase sérique (CPK), Hyperkaliémie. **Rare :** Hypercholestérolémie. ¹ Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement. ² Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement. ³ Voir rubrique 4.4. ⁴ Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après son arrêt. ⁵ Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt (voir rubrique 4.4). ⁶ Fréquence estimée sur la base des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation ; non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. ⁷ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. ⁸ Les chutes étaient plus fréquentes chez les sujets âgés (≥ 65 ans). ⁹ Fréquence estimée sur la base de toutes les données d'essais cliniques. c. **Description d'effets indésirables spécifiques :** L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement s'il est brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie ou sensations de décharge électrique, en particulier dans la tête), troubles du sommeil (incluant insomnies et réves agités), fatigue, somnolence, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, myalgies, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges. Généralement, pour les ISRS et les IRSNA, ces symptômes sont d'intensité légère à modérée et spontanément résolus, bien qu'ils puissent être d'intensité sévère et/ou se prolonger chez certains patients. Lorsque le traitement par duloxétine n'est plus nécessaire, il est donc conseillé de diminuer progressivement les doses jusqu'à l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4). Lors de la phase aiguë de 12 semaines de trois essais cliniques étudiant la duloxétine chez les patients souffrant de douleur neuropathique diabétique, des augmentations faibles, mais statistiquement significatives de la glycémie à jeun ont été observées chez les patients sous duloxétine. La valeur de l'HbA1c est restée stable chez les patients traités par placebo et chez les patients traités par duloxétine. Dans la phase d'extension de ces essais, qui s'est prolongée jusqu'à 52 semaines, la valeur de l'HbA1c a augmenté dans les groupes duloxétine et traitement usuel, mais l'augmentation moyenne était de 0,3 % plus importante dans le groupe duloxétine. Il y a eu également une faible augmentation de la glycémie à jeun et du cholestérol total dans le groupe duloxétine alors que les tests en laboratoire montrent une légère diminution de ces paramètres dans le groupe traitement usuel. L'intervalle QT - corrigé en fonction de la fréquence cardiaque - chez les patients sous duloxétine n'était pas différent de celui observé chez les patients sous placebo. La mesure des intervalles QT, PR, QRS ou QTcB n'a montré aucune différence cliniquement significative entre les groupes duloxétine et placebo. d. **Population pédiatrique :** Au total, 509 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur et 241 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble d'anxiété généralisée ont été traités par duloxétine dans des études cliniques. De façon générale, le profil des effets indésirables de la duloxétine chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez l'adulte. Dans des études cliniques, un total de 467 patients pédiatriques randomisés recevant de la duloxétine ont présenté une diminution moyenne du poids de 0,1 kg à 10 semaines comparativement à une augmentation moyenne de 0,9 kg chez les 353 patients traités avec le placebo. Par la suite, sur une période d'extension de quatre à six mois, ces patients ont eu, en moyenne, tendance à retrouver leur percentile de poids initial attendu, sur la base des données de populations du même âge et de même sexe. Dans des études allant jusqu'à 9 mois, une diminution moyenne de 1 % de leur percentile de taille (diminution de 2 % chez les enfants (7-11 ans) et augmentation de 0,3 % chez les adolescents (12-17 ans)) a été observée chez les patients pédiatriques traités avec la duloxétine (voir rubrique 4.4). **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, 4040 - B-1060 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg.afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Teva Pharma Belgium S.A., Laarsstraat 16, B-2610 Wilrijk. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Duloxetine Teva 30 mg plaquette : BE475146. Duloxetine Teva 30 mg flacon : BE475155. Duloxetine Teva 60 mg plaquette : BE475164. Duloxetine Teva 60 mg flacon : BE475173. **Mode de délivrance :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE :** Date de dernière mise à jour du RCP: 08/2016.

Un cas rare de grossesse extra-utérine : la grossesse cornuale après salpingectomie

Charlotte Bentin¹, Frédéric Grandjean²

An uncommon case of ectopic pregnancy: cornual pregnancy after salpingectomy

This is a case report describing an ectopic pregnancy occurring in the remnant stump following salpingectomy. A pregnancy implanted in this location appears very uncommon, thereby rendering the correct diagnosis challenging. This contribution comprises a case description, a presentation of the different diagnostic and therapeutic methods available to date, as well as a succinct literature review. We have also highlighted the requirement of performing salpingectomy by sectioning the isthmus of the uterine tube at the uterine horn, then coagulating the horn's intramural portion. Lastly, we have taken into consideration a series of practical recommendations.

KEY WORDS

Interstitial pregnancy, methotrexate, salpingectomy, laparoscopy

Cet article présente un cas clinique de grossesse extra-utérine logée dans le moignon d'une salpingectomie. Une grossesse implantée à cet endroit est une rareté, ce qui rend son diagnostic difficile. Nous allons décrire un cas et, à l'aide d'une revue de la littérature, expliquer les différentes méthodes diagnostiques et thérapeutiques tant médicales que chirurgicales. Nous apprendrons toute l'importance d'effectuer une salpingectomie au ras de la corne utérine ainsi que de coaguler la portion intramurale de la trompe.

Nous terminerons par quelques recommandations pratiques.

Que savons-nous à ce propos ?

1. La localisation des grossesses extra-utérines au niveau interstitiel est très rare, mais plus mortelle que les localisations ampullaires.
2. Le diagnostic différentiel avec une grossesse intra-utérine peut être malaisé.
3. Il existe deux options thérapeutiques dans les cas de grossesses extra-utérines et l'option chirurgicale est la plus indiquée pour ces rares localisations ectopiques.

Que nous apporte cet article ?

1. Il faut se méfier des images endocavitaires en début de grossesse, car elles peuvent correspondre à des pseudo-sacs.
2. L'importance de pratiquer des salpingectomies au ras du corps utérin pour éviter les moignons, sièges de grossesses cornuales.
3. Les grossesses cornuales peuvent récidiver après traitement médicamenteux.

What is already known about the topic?

1. While interstitial ectopic pregnancies appear to be very rare, they are associated with a higher mortality than those with ampullary locations.
2. The differential diagnosis of an intrauterine pregnancy may prove difficult.
3. There are two treatment options in the event of ectopic pregnancies, with the surgical approach more indicated for these rare ectopic locations.

What does this article bring up for us?

1. Do not rely on endocavitary imaging at the early pregnancy stage, as they may concern pseudo-bags.
2. The requirement of performing salpingectomy by sectioning the isthmus of the uterine tube at the uterine horn, thereby preventing residual stumps able to host cornual pregnancy.
3. Cornual pregnancies may recur following drug treatment.

CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 29 ans se présente aux urgences, se plaignant de l'apparition brutale d'une douleur en fosse iliaque gauche et hypogastre. Cette patiente présente de lourds antécédents obstétricaux, elle est G5P1. En l'occurrence, elle a eu une grossesse spontanée et normale avec un accouchement par césarienne. Un an plus tard, elle a eu une grossesse extra-utérine tubaire traitée par salpingectomie droite. Quelques années après cet épisode et face à un tableau de stérilité secondaire, sans étiologie mise en évidence, la patiente et son conjoint entament des cycles de fécondation in vitro (FIV) qui se soldent, premièrement par une fausse couche, puis, par une grossesse interstitielle. Cette dernière, située dans le moignon de la salpingectomie droite, a été traitée par injection de Méthotrexate intra-musculaire. Après ce second échec, le couple décide d'observer une pause dans les cycles de FIV. La patiente est alors enceinte spontanément.

Compte tenu de la date de ses dernières règles, la patiente est à 7 semaines d'aménorrhée le jour de sa venue aux urgences. Selon elle, son gynécologue a pratiqué une échographie endovaginale quatre jours auparavant, laquelle confirmait une grossesse intra-utérine.

La prise de sang réalisée aux urgences montre un HCG à 25035 mU/ml (17536 trois jours plus tôt) et une progestérone à 15,83 ng/ml (21,46 trois jours plus tôt).

La patiente, initialement prise en charge par un médecin urgentiste, ressent brutalement une exacerbation de sa douleur en fosse iliaque gauche, accompagnée d'un

malaise. Ses paramètres évoquent un choc hypovolémique avec une TA systolique maintenue péniblement à 70 mmHG malgré une perfusion de 2L de solution colloïde. Son examen clinique se dégrade et la patiente devient péritonéale à la palpation abdominale.

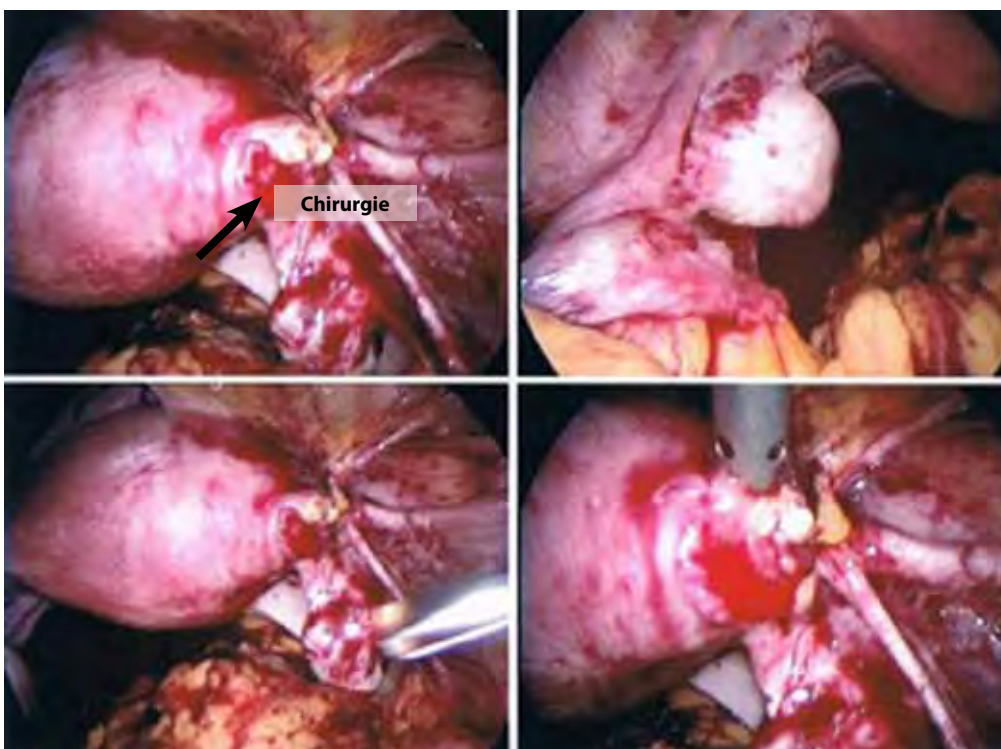
En conséquence, une échographie endovaginale est réalisée au lit. Pratiquée dans des conditions non optimales, celle-ci permet d'observer un utérus latéro-dévié à gauche, ne contenant pas de sac gestationnel intra-utérin, le cul-de-sac de Douglas est encombré d'une masse mal délimitée et hétérogène faisant penser à des caillots.

Un contact téléphonique avec son gynécologue nous apprend que l'échographie réalisée quelques jours auparavant n'a pas mis en évidence de manière formelle la localisation intra-utérine de la grossesse et que l'image alors aperçue pouvait correspondre à un pseudo-sac.

Au vu des antécédents de la patiente, de l'aspect échographique et surtout de son état clinique et hémodynamique, nous décidons de pratiquer une laparoscopie diagnostique.

À l'introduction du vidéolaparoscope, nous observons une cavité péritonéale remplie de sang coagulé. Après rinçage et aspiration du cul-de-sac de Douglas, nous analysons l'annexe gauche, laquelle semble intacte. À droite, nous remarquons que l'angle utérin est perforé et que le sang s'écoule activement par cet orifice. À l'aide d'une pince, nous dégageons de la perforation utérine une masse tissulaire ressemblant à du matériel trophoblastique. L'extraction de la grossesse a pour conséquence une diminution immédiate du saignement (Figure 1).

Figure 1 : Laparoscopie



A - C - D. Rupture cornuale Droite
B. Annexe Gauche normale

À ce stade, nous obtenons la confirmation que la grossesse se trouve implantée dans la portion interstitielle de la salpingectomie droite antérieure.

Avant de refermer la cavité utérine à l'aide de trois points en X de vicryl 2-0, nous utilisons la bipolaire pour coaguler la portion d'endomètre cornual éventrée et ainsi éviter qu'une prochaine grossesse s'implante à nouveau à cet endroit.

Les suites post-opératoires ont été marquées par une transfusion de deux unités de sang au vu de la faiblesse clinique de la patiente et de son taux d'hémoglobine (Hb 6 g/dl venant de 13,6g/dl). Celle-ci a quitté l'hôpital quatre jours après l'intervention.

Lors du suivi de la décroissance du taux d'HCG, nous observons un plateau à 20 jours post-opératoires. Le taux d'HCG stagne à 940 mU/ml puis 1027 mU/ml une semaine plus tard.

Nous procédons dès lors à une injection intra-musculaire de Méthotrexate (MTX) 50mg. La négativation de l'HCG sera obtenue après 57 jours post-MTX (Tableau 1).

Afin d'évaluer le risque de récurrence, une hystérosalpingographie est réalisée à trois mois post-opératoire. Celle-ci montre une portion intra-murale muette à droite, ce qui rend le risque de récurrence homolatérale très faible (Figure 2).

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DISCUSSION

La portion interstitielle de la trompe de Fallope correspond au segment proximal incorporé dans le mur musculaire utérin (0,7x1,5cm). Une grossesse implantée à cet endroit est appelée une grossesse interstitielle (2). Lorsqu'elle se situe dans une corne rudimentaire d'un utérus bicorné ou dans le moignon restant d'une trompe traitée par salpingectomie, on parle de grossesse cornuale (21). Une revue de la littérature permet de confirmer le caractère extrêmement rare de cette localisation pour une grossesse extra-utérine. Effectivement, la presque totalité (98%) des grossesses extra-utérines se situent au niveau des trompes de Fallope (1). La fréquence des grossesses interstitielles est comprise entre 2-3% de toutes les grossesses extra-utérines, avec un taux de mortalité deux fois plus important que les grossesses tubaires (2, 22).

Les grossesses extra-utérines interstitielles, angulaires (développées au niveau de l'ostium tubaire au fond de la cavité utérine) et cornuales sont souvent regroupées et représentent une même entité clinique et thérapeutique (21).

La rupture des grossesses interstitielles est particulièrement hémorragique en raison d'une riche vascularisation cornuale et d'une distension myométriale plus importante par une grossesse plus évoluée (19).

Les grossesses interstitielles peuvent être diagnostiquées à tort comme intra-utérines en raison de leur implantation partielle dans l'endomètre. Contrairement aux idées reçues, la rupture des grossesses interstitielles apparaît relativement tôt dans la grossesse.

Les facteurs de risque sont similaires aux autres grossesses extra-utérines (antécédent de grossesse extra-utérine, de pathologie et chirurgie tubaire, exposition intra-utérine de DES, infections génitales, tabac, FIV) excepté pour la salpingectomie ipsilatérale qui est un facteur de risque propre à la grossesse interstitielle (3).

Le diagnostic repose sur une synthèse de la clinique, de l'HCG plasmatique et de l'échographie transvaginale (21).

Les critères échographiques suivants ont été proposés par Timor-Tritsch en 1992 pour ce diagnostic : une cavité utérine vide, un sac gestationnel excentrique et situé à >1cm du mur latéral de la cavité utérine et une fine (<5mm) couche de myomètre autour du sac (4). L'échographie 3D ainsi que l'IRM permettent également un diagnostic précoce exact si la grossesse interstitielle est suspectée à l'échographie 2D (5, 6).

Le traitement chirurgical initial de la grossesse interstitielle consistait en une salpingectomie et résection cornuale par laparotomie, ceci résultant probablement du retard diagnostic (21, 7). Outre ce traitement radical, plusieurs cas de traitement conservateurs ont été rapportés (21).

Dans la pratique courante actuelle, la grossesse interstitielle est typiquement diagnostiquée à un âge gestationnel précoce et avant la rupture, ce qui laisse l'opportunité de pratiquer un traitement médical ou chirurgical conservateur (9).

Selon Soriano et son équipe, la meilleure pratique consiste à enlever la grossesse interstitielle via cornuostomie avec résection de la portion interstitielle de la trompe si nécessaire et suture de l'hystérotomie (10, 21). Avec l'avènement de la coelioscopie, les équipes entraînées pratiquent sur la patientes hémodynamiquement stables, un traitement chirurgical conservateur par laparoscopie (21).

Un retrait par voie hystéroscopique de la grossesse interstitielle a également été décrit avec succès (11).

Pour tout traitement conservateur, la décroissance de l'HCG doit être surveillée jusqu'à négativation complète (21).

Le traitement médicamenteux de la grossesse interstitielle consiste en l'injection de Méthotrexate par un schéma multidose (MTX 1mg/kg IV/IM au jour 1, 3, 5 et 7 avec Leucovorin 0,1mg/kg oral au jour 2, 4, 6 et 8 avec une possibilité de ré-administrer la thérapie 7 jours après la dernière dose) (12) associé à un traitement chirurgical en cas de détérioration de l'état clinique (13). Le taux de succès rapporté est de 66% (14). Si dans le cadre de grossesses extra-utérines tubaires classiques, une injection unique de MTX est devenue le standard, il semble que pour les grossesses interstitielles, les doses répétées soient plus intéressantes (21). Il n'y a à ce jour pas de consensus sur le protocole à suivre pour le schéma multidose.

Le traitement médical in situ par injection de méthotrexate sous contrôle échographique, coelioscopique ou hystéroscopique a été rapporté avec succès par certaines équipes. C'est la seule indication du traitement médical par voie coelioscopie (15).

En dehors d'un contexte de rupture, il est licite de proposer aux patientes un traitement médical. Il n'existe pas de consensus concernant le taux limite d'HCG ou la présence d'une activité cardiaque. Le traitement par voie locale semble obtenir de meilleurs résultats par rapport au MTX par voie générale. En cas de croissance du sac sous MTX, le traitement chirurgical s'impose (21).

La durée moyenne du taux d'HCG indétectable dans le sérum est de 43 +/- 64 jours (13).

Une masse résiduelle interstitielle ou une aire hétérogène avec une vascularisation persistante à l'échographie ont été rapportées (17). Sous réserve d'une négativation complète de l'HCG, ils ne constituent pas un échec thérapeutique (21). Un suivi rapproché des patientes traitées médicalement est conseillé.

Après un traitement médical d'une grossesse interstitielle, le risque de rupture utérine reste inconnu pour une future grossesse (18). Cette préoccupation existe pour les grossesses interstitielles traitées chirurgicalement et médicalement (8).

Compte tenu du fait que ces techniques ne sont décrites que pour des cas isolés, aucune donnée n'est disponible quand à la solidité de la cicatrice cornuale lors d'une

grossesse ultérieure intra-utérine. Cependant, la corne utérine opérée paraît être une zone fragile et des cas de rupture au deuxième trimestre ont été décrits. On suppose que même après traitement médical, un doute persiste sur la qualité du myomètre cornual après traitement. Actuellement, la plupart des auteurs préconisent de pratiquer une césarienne avant tout début de travail lors d'une grossesse ultérieure (21).

On retiendra que lors d'une salpingectomie, il est important de réaliser une section tubaire au ras de l'utérus. Effectivement, des récurrences de grossesses extra-utérines ont été décrites en cas de moignon tubaire résiduel après salpingectomie (20).

Dans le cas présent, la patiente souffre d'une récurrence de grossesse cornuale après un traitement médical. Dès lors, pour cette localisation particulière, on déconseillera un traitement par Méthotrexate, et nous encouragerons les praticiens à favoriser la voie chirurgicale. Le geste thérapeutique étant plus compliqué que le traitement d'une grossesse extra-utérine classique, les gynécologues ne doivent pas pratiquer de laparotomie (geste trop invasif) mais plutôt apprendre la technique par laparoscopie afin d'offrir à leurs patientes une prise en charge optimale au regard du tableau clinique.

Tableau 1 Décroissance taux HCG

Dates	HCG
12/08	17536
16/08	25035
19/08	2027
22/08	1118
29/08	940
5/09	1027
12/09	821
19/09	145
26/09	29
3/10	12
10/10	7
17/10	4
24/10	3
30/10	< 2
7/11	< 2
14/11	< 2

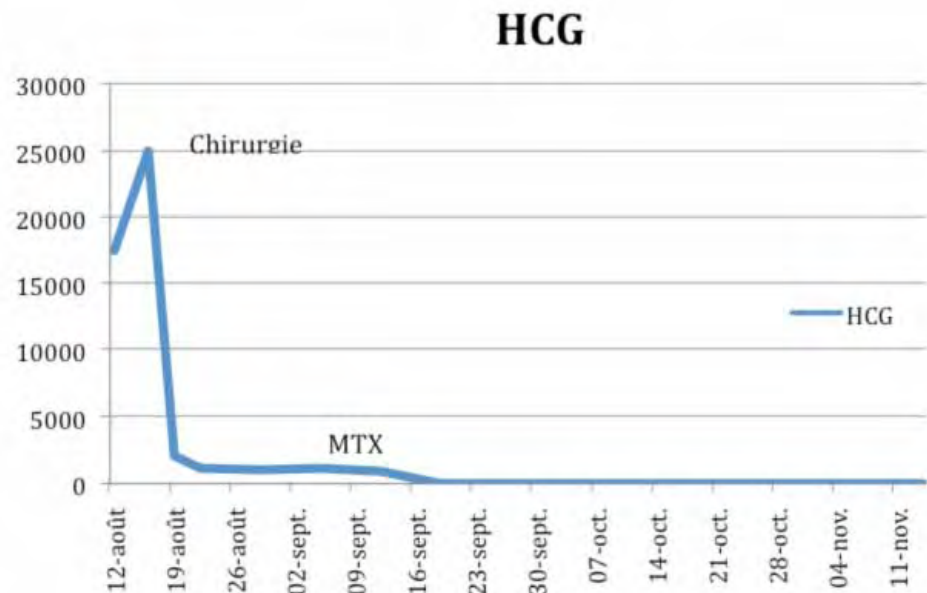
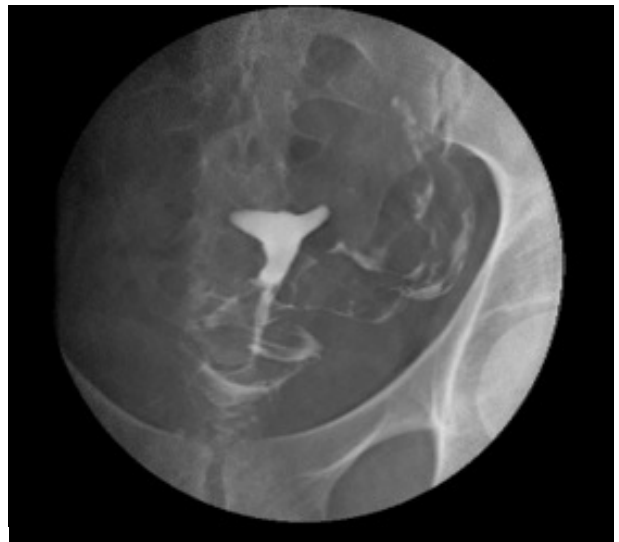
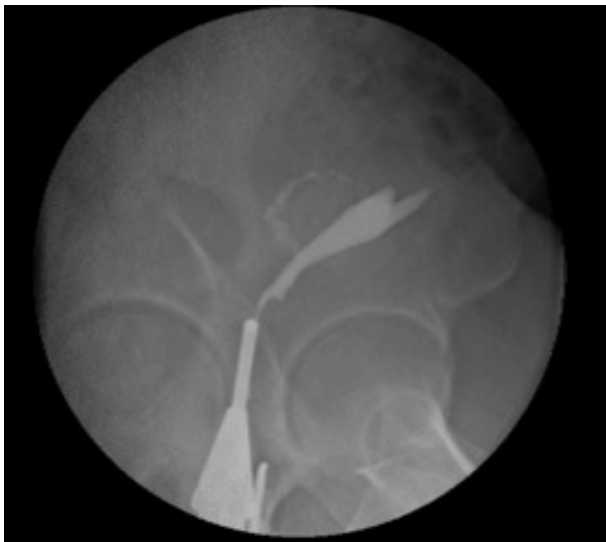
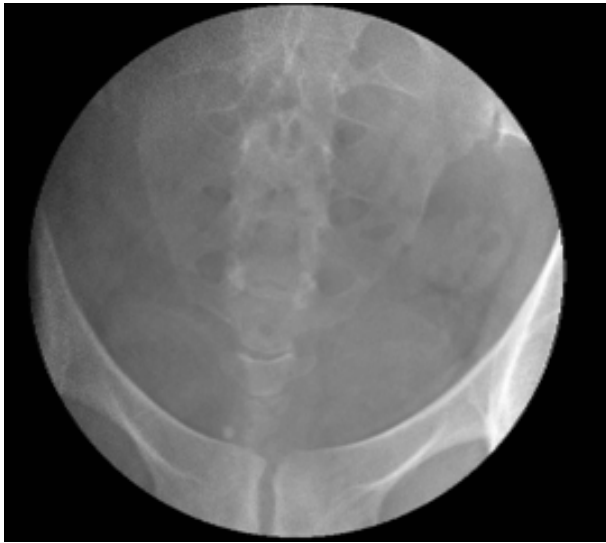


Figure 2. Hysterosalpingographie



RECOMMANDATIONS PRATIQUES

1. La grossesse interstitielle est une localisation rare (2,4%) de la grossesse extra-utérine.
2. Il faut y penser lors d'une localisation intra-utérine excentrée à plus d'un centimètre du mur latéral de la cavité, avec un pourtour myométrial fin.
3. Le traitement de référence est chirurgical par voie coelioscopique (en l'absence de trouble hémodynamique).
4. Le traitement médical peut également être utilisé dans des cas sélectionnés (sans qu'il existe de consensus sur les critères d'éligibilité).
5. Il est important de suivre la décroissance de l'HCG jusqu'à négativation de celui-ci.
6. Un antécédent de salpingectomie homolatérale est un facteur de risque non négligeable.

RÉFÉRENCES

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy : a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17:3224.
2. Tulandi T. Incidence, risk factors, and pathology of ectopic pregnancy. Uptodate. Last update jul 30, 2013.
3. Tulandy T, Al-jaroudi. Interstitial pregnancy : results generated from the society of reproductive surgeons registry. *Obstet Gynecol* 2004; 103:47.
4. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Materna C, Veit CR. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol* 1992;79:1044-1049.
5. Filhastre M, Dechaud H, Lesnik A, Taourel P. Interstitial pregnancy : role of MRI. *Eur Radiol* 2005;15(1):93-95.
6. Araujo Junior E, Zanforlin Filho SM, Pires CR, et al. Three-dimensional transvaginal sonographic diagnosis of early and asymptomatic interstitial pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275(3):207-210.
7. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, et al. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:15.
8. Warda H, Mamik M, Ashraf M, I Abuzeid M. Interstitial ectopic pregnancy : conservative surgical management. *JSLs* (2014) 18:197-203.
9. Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy : results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004; 103:47.
10. Soriano D, Vicus D, Mashiach R, et al. Laposcopic treatment of cornual pregnancy : a series of 20 consecutive cases. *Fertil Steril* 2008; 90:839.
11. Meyer WR, Mitchell DE. Hysteroscopic removal of an interstitial ectopic gestation. A case report. *J Reprod Med* 1989; 34:928.
12. Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1989; 51:435.
13. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1000; 72:207.
14. Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004; 111:1283.
15. Madelenat P. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de la grossesse extra-utérine. *CNGOF*, Paris 2003.
16. Tulandi T. Methotrexate treatment of tubal and interstitial ectopic pregnancy. Uptodate. Jul 2014.
17. Tang A, Baartz D, Khoo SK. A medical management of interstitial ectopic pregnancy : a 5-year clinical study. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2006; 46:107.
18. Ophir E, Singer-Jordan J, Oettinger M, et al. Uterine artery embolization for management of interstitial twin ectopic pregnancy : case report. *Hum Reprod* 2004; 19:1774.
19. Malek-mellouli M, Youssef A, Mbarki M, Ben Amara F, Néji K, Reziga H. Traitement médical des grossesses interstitielles non rompues. *La Tunisie Médicale* 2012 ; Vol 90 (05) : 421 - 423.
20. Merviel P, Lourde E, Gagneur O, Nasreddine A, Brzakowski M, Urrutiaguer S. et al. Grossesse extra-utérines. Traitement chirurgical : techniques, avantages et inconvénients. *CNGOF*, Paris 2010.
21. Jourdain O, Fontanges M, Schiano A, Rauch F, Gonnet J-M. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge des autres ectopies annexielles (cornuale, interstitielle, angulaire, ovarienne). *J Gynecol Ostet Reprod* 2003; 32 (suppl.):3S93-3S100.

AFFILIATIONS

¹ MACCS gynécologie-obstétrique, Cliniques de l'Europe site St Michel

² Gynécologue-obstétricien, Cliniques de l'Europe site St Michel

CORRESPONDANCE

Dr CHARLOTTE BENTIN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Obstétrique

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

charlotte.bentin@student.uclouvain.be

NEW

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



Prévalence et particularités des problèmes cardiaques au 3^{ème} et 4^{ème} âge

Pascale Cornette

Prevalence and characteristics of cardiac problems of seniors in the third or fourth age

The common cardiovascular patient has now become older and more frail while suffering from multimorbidity. Such disease complexity requires different skills to be deployed by the cardiologist. Patient-centered care appears crucial and relies on a global assessment of patient health including frailty. The therapeutic objectives must be defined according to the patients' priorities while maximizing their functioning and independence.

Le patient cardiaque est devenu un patient âgé, fragile et souffrant de polyopathologies. Cette complexité modifie la prise en charge cardiologique habituelle, l'individualisation de chaque situation est nécessaire mais doit reposer sur une évaluation globale de la santé et de la fragilité du patient et une redéfinition des objectifs thérapeutiques axés sur les priorités du patient.

La fin du XX^{ème} siècle a vu la mortalité cardiovasculaire grandement diminuer, le nombre de personnes atteintes par ces problèmes cardiovasculaires a pourtant atteint des proportions importantes. Le vieillissement de la population explique ce phénomène paradoxal. Le XXI^{ème} siècle voit lui se modifier les caractéristiques du « patient cardiaque », celui-ci est toujours plus vieux, plus fragile, atteint de plus de pathologies actives.

Les prévalences des pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, la fibrillation auriculaire sont représentées par des nombres à deux chiffres dans la population âgée. Il en va de même pour la prévalence des syndromes gériatriques comme les chutes, le delirium, les démences, la dénutrition... Aujourd'hui, le patient « vasculaire » est très souvent un patient à profil gériatrique. Les cardiologues intègrent cette évolution à leur pratique, adaptent leur prise en charge en lien avec leurs expériences. L'absence de recommandations soutenues par les preuves, l'absence de « guidelines » dans cette population conduit néanmoins à des questions récurrentes : a-t-on bien fait ? Est-ce assez ? N'est-ce pas trop ?

PARTICULARITÉS DU MALADE CARDIAQUE ÂGÉ

Le vieillissement physiologique a des conséquences connues sur le système cardiovasculaire comme, par exemple, l'augmentation de la rigidité des parois artérielles qui induit progressivement une augmentation de la post-charge et des modifications de la fonction. S'y ajoutent des changements au niveau cellulaire (myocytes, endothélium, ...) qui augmentent la vulnérabilité des personnes âgées aux pathologies coronariennes, vasculaires périphériques ou cérébrales, aux pathologies valvulaires comme la sténose aortique, aux troubles du rythme, à l'insuffisance cardiaque ; la forme d'insuffisance cardiaque dite à fonction systolique préservée étant une caractéristique de la cardiogériatrie. Ces modifications physiologiques ont des retentissements variables selon les individus. Il faut en effet tenir compte des différences

généétiques, de la présence de facteurs de risque, des habitudes de vie, des pathologies associées. Malgré cette variabilité, le patient âgé développe plus souvent des pathologies complexes. Celles-ci associent un syndrome coronarien, une insuffisance cardiaque et une fibrillation auriculaire par exemple ou sont compliquées d'autres pathologies comme la pneumonie, l'insuffisance rénale, l'accident vasculaire cérébrale, l'hémorragie digestive. Les réserves fonctionnelles cardiaques déjà amoindries par les années vont rapidement être dépassées par ces associations, conduisant à des événements défavorables plus nombreux et plus graves.

Les modifications physiologiques liées à l'âge entraînent également des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Le traitement médical cardiologique atteint rapidement les critères utilisés pour qualifier la polymédication, il conduit à des antinomies qui défient « l'evidence-based medicine ». Ces traitements induisent souvent des interactions « médicaments-maladies » ou « médicaments-médicaments ». Les effets indésirables médicamenteux sont fréquents et sont souvent des syndromes gériatriques comme les chutes et le delirium. Les complications liées aux médicaments sont d'autant plus préoccupantes que les patients âgés étant exclus de la plupart des études, l'utilisation de ces molécules dans la population âgée résulte souvent d'extrapolations de leur utilité/efficacité dans des populations jeunes.

Si la longévité, la survie, reste une priorité pour certains malades âgés, beaucoup ont d'autres priorités comme éviter la douleur et les limitations fonctionnelles, préserver leur indépendance et leur autonomie. Le cardiologue oriente les soins qu'il délivre vers d'autres objectifs que la survie comme la qualité de vie, la préservation des capacités fonctionnelles, la réduction des hospitalisations. La clarification de ces objectifs thérapeutiques peut être simple, par le dialogue avec le patient, mais est souvent compliquée par les difficultés thymiques, cognitives – souvenons-nous de la prévalence de la dépression et de la maladie d'Alzheimer dans la population gériatrique-, affectives. Ces objectifs thérapeutiques devraient également englober des directives anticipées et une discussion sur la fin de vie. Nombreux sont les patients âgés qui ont déjà réfléchi à leur fin de vie et sont prêts à en discuter avec le spécialiste.

ÉVALUATION DE LA FRAGILITÉ DU MALADE CARDIAQUE ÂGÉ

Compte tenu de la complexité de la maladie cardiovasculaire, des pathologies associées, des objectifs thérapeutiques qui sont différents pour certains malades, l'évaluation du risque d'une procédure, d'un traitement est une question cruciale en cardiogériatrie.

L'objectif de cette évaluation n'est pas de restreindre l'accès à ces procédures mais de les réserver aux patients qui peuvent le plus « en profiter », en terme de survie mais aussi de qualité de vie.

À côté des critères usuels cardiaques (anatomie, fonction), médicaux (fonction rénale, pulmonaire, ...), l'évaluation préalable intègre le concept de fragilité. Les travaux de Linda Fried ont montré, dans les années 1990, l'impact de la sarcopénie, de la réduction des activités physiques, de la fatigue, de la vitesse de marche sur le devenir d'une cohorte de patients âgés cardiaques. Ces éléments sont d'importants facteurs pronostiques de survie mais également d'indépendance dans les activités de la vie quotidienne, d'institutionnalisation, de réhospitalisation. La fragilité est distincte de la dépendance et de la « comorbidité ». La prévalence de la fragilité dans la population âgée avec une pathologie cardiovasculaire atteint 10 à 60%, selon la catégorie d'âge, le type de population (domicile ou institution), les critères utilisés. Le patient âgé fragile a un risque de mortalité cardiovasculaire multiplié par 2, risque persistant après ajustement pour l'âge et les pathologies associées.

L'impact de ce concept de fragilité a été largement étudié et son intérêt est démontré dans la prise en soins de l'insuffisance cardiaque, de la maladie coronaire (chirurgie ou procédures percutanées), de l'évaluation du remplacement valvulaire aortique par TAVR (Transcatheter Aortic Valve Replacement).

L'évaluation de la fragilité fait partie intégrante de l'Évaluation Gériatrique Standardisée ou EGS, processus par lequel l'équipe multidisciplinaire gériatrique évalue les différentes dimensions de la santé d'une personne âgée, propose des interventions préventives ou correctrices.

L'hétérogénéité de la population âgée impose une évaluation et un traitement individualisés. Le « one-size fits all » n'est pas possible en médecine gériatrique mais la « haute couture » doit être un luxe accessible à tous. L'évaluation gériatrique permet une prise en compte de toutes les dimensions de la santé, elle identifie les dimensions, comme la dénutrition ou le déclin cognitif, qui modifient le pronostic ou mettent le patient à risque lors de procédure. Ce faisant, elle permet une meilleure réflexion, centrée sur les besoins et préférences du patient, une information plus claire au patient et à ses proches sur les risques possibles mais aussi sur les bénéfices attendus. Cela facilite donc le dialogue du spécialiste sur les objectifs du traitement. Cette évaluation globale est complétée d'une phase d'implémentation d'actions préventives et correctrices taillées sur mesure pour le patient. Cette phase nécessite la collaboration avec le médecin généraliste et les soignants de première ligne. Nous pensons que le développement de collaborations accrues, autour du malade cardiaque âgé, entre spécialistes, cardiologue et gériatre, et médecins généralistes est une des clés d'une meilleure prise en compte des particularités du patient âgé.

LES SOINS AU MALADE CARDIAQUE ÂGÉ : VERS UN NOUVEAU PARADIGME

Le malade cardiaque a changé, la cardiologie doit évoluer vers un paradigme plus large qui intègre à la prise en soins cardiovasculaire habituelle la prise en compte du vieillissement, de la polyopathie et de la polymédication, de la fragilité, des facteurs psychosociaux et la prise en compte des préférences du patient. Cette évolution est essentielle pour permettre de maintenir la qualité des soins et la satisfaction des patients.

Cette approche nécessite de nouvelles recherches avec la constitution d'essais cliniques et d'études observationnelles de grandes qualités. En effet, la réalisation d'études randomisées et contrôlées à même de prendre en compte l'hétérogénéité et la complexité du malade gériatrique est sans doute illusoire et peut-être une erreur conceptuelle comme le disent déjà certains auteurs. Les données doivent inclure des variables fonctionnelles, la comorbidité, la polymédication, la fragilité. Les objectifs doivent être élargis à la qualité de vie, à la préservation des capacités fonctionnelles par exemple.

RÉFÉRENCES

1. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ *et al.* Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747-62.
2. Azad NA and Mielniczuk L. A call for collaboration : improving cardiogeriatric care. *Canadian J of Cardiology* 2016.
3. Bell SP, Orr NM, Dodson JA *et al.* What to expect from the evolving field of geriatric cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1286-99.
4. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, *et al.* Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1801-1810.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults : evidence from a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2001;56; M146-56.
6. Leipzig RM, Whitlock EP, Wolff TA *et al.* US preventive task force geriatric workgroup. Reconsidering the approach to prevention recommendations for older adults. *Ann Intern Med* 2010; 153:809-814.
7. Tinetti ME. The gap between clinical trials and the real world. Extrapolating treatment effects from younger to older adults. *JAMA* 2014;174:397-398.

CORRESPONDANCE

Pr. PASCALE CORNETTE

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

BIPRESSIL®

Bisoprolol fumarate | Perindopril arginine

NOUVEAU

**La seule association fixe
d'un β -bloquant et d'un IEC¹**



**Bisoprolol
+
Perindopril**

3 indications

- Hypertension artérielle
- Maladie coronaire stable
- Insuffisance cardiaque chronique stable
(5mg/5mg et 10mg/5mg)



Personnes âgées : chez qui proposer un bilan et lequel ?

Thierry Muller

Elderly patients: When should an assessment be made and what should it comprise?

Cardiovascular complaints and symptoms of elderly patients are difficult to interpret, given the patients' decreased physical activity, differing experience of pain, and impaired memory. It is therefore our duty to pay close attention to their complaints in order to provide them with optimal treatment.

KEY WORDS

Aging, observation of complains and symptoms, treatment adjustment

les plaintes et symptômes cardio-vasculaires des personnes âgées sont difficiles d'interprétation compte tenu de la diminution de l'activité physique, de l'expérience différente de la douleur et des troubles de la mémoire. Il nous faudra rester vigilants et attentifs aux plaintes pour les détecter et les traiter de manière optimale.

INTRODUCTION

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme. Cette altération est la plus manifeste dans les situations qui mettent en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladies aiguës). Les conséquences du vieillissement peuvent être très importantes chez certains sujets âgés et être minimes, voire absentes chez d'autres individus du même âge. Certaines maladies comme l'insuffisance cardiaque ou l'athérosclérose ont été confondues avec l'expression du vieillissement. En fait, on sait aujourd'hui que ces troubles sont en rapport avec des processus pathologiques, certes très fréquents chez les personnes âgées, mais non obligatoires.

EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

Le vieillissement de la paroi artérielle se caractérise par des modifications structurales de l'élastine, la rigidification du collagène et l'altération de la vasomotricité artérielle entraînant une diminution de la compliance artérielle. Il en résulte une augmentation de la post charge et de la pression artérielle systolique avec l'âge, ce qui a pour conséquence une augmentation de la masse cardiaque et de l'épaisseur pariétale du ventricule gauche à l'origine du moins bon remplissage ventriculaire par défaut de la relaxation ventriculaire. Cette altération de la fonction diastolique est habituellement compensée par la contraction des oreillettes (contribution de la systole auriculaire) et la préservation de la fonction systolique ventriculaire qui contribuent au maintien du débit cardiaque (1).

DOULEUR THORACIQUE, OUI MAIS PAS UNIQUEMENT. MANIFESTATION ATYPIQUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE ET DE L'ANGOR

La douleur de l'infarctus du myocarde chez la personne âgée est souvent atypique et l'est fréquemment au-delà de 85 ans. Il peut s'agir de douleurs thoraciques atypiques par leur type (douleurs non constrictives, douleurs thoraciques vagues), leur siège ou leurs irradiations (abdominales, cervicales basses). Les formes indolores de l'infarctus augmentent avec l'âge, 42% dans la tranche d'âge 75-84 ans dans la *Framingham Heart Study* et 75% après 85 ans dans certaines séries. L'absence de douleur peut s'expliquer par une élévation du seuil de la douleur, des troubles neurologiques centraux (altération des fonctions supérieures rendant impossible la verbalisation de la sensation douloureuse ou séquelles de maladies vasculaires cérébrales) ou une atteinte du système nerveux autonome (qui explique également la rareté des sueurs, des nausées et des vomissements). La douleur est remplacée par de la dyspnée dans 20 à 40% des cas. Elle peut être en rapport avec une élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche secondaire à l'ischémie myocardique. Les symptomatologies neurologiques sont également fréquentes (20 à 30% des cas) et peuvent s'exprimer par un état confusionnel, des troubles du comportement inexplicables ou autres manifestations neurologiques. Les autres manifestations que l'on peut rencontrer au cours de l'infarctus aigu de la personne âgée sont des plaintes digestives (nausées ou vomissements), de l'œdème pulmonaire ou des œdèmes des membres inférieurs. L'incidence de l'infarctus chez le sujet âgé progresse depuis 30 ans du fait du vieillissement de la population. La prédominance masculine de l'infarctus du myocarde disparaît après l'âge de 80 ans : le sex-ratio est de 3 femmes pour 2 hommes après 80 ans (vs 1 femme pour 9 hommes avant 65 ans). Par comparaison aux adultes d'âge moyen, les personnes âgées qui ont un infarctus du myocarde ont plus fréquemment des antécédents d'insuffisance cardiaque, de diabète, d'angor et d'infarctus du myocarde. La personne âgée est plus souvent exposée aux infarctus sans élévation de l'onde T (NSTEMI). Le taux de mortalité intra hospitalière est élevé (19 vs 55%) (2,3). 83% des décès provoqués par la maladie coronarienne surviennent au-delà de 65 ans (4). L'apparition d'une insuffisance cardiaque est plus fréquente (40 vs 14%) (5). C'est dire qu'il est important de détecter rapidement les symptômes annonciateurs d'une ischémie aiguë. Le pronostic plus sombre s'explique par le délai entre le début de l'infarctus et l'admission, par les comorbidités associées à l'âge et un traitement souvent moins approprié (6). **La maladie ischémique coronarienne stable** augmente avec l'âge et est associée avec une maladie coronarienne plus sévère que chez les jeunes (7,8). Le diagnostic n'est pas facile : plaintes atypiques, pas toujours fiables, dyspnée, ischémie silencieuse, limitation de l'activité physique rendent compte d'une moindre expression clinique de la symptomatologie. Les moyens diagnostics mis en oeuvre pour détecter la maladie sont souvent sous utilisés (9).

INSUFFISANCE CARDIAQUE. DYSPNÉE. ŒDÈMES PÉRIPHÉRIQUES. ASTHÉNIE

La dyspnée d'effort est difficilement interprétable chez les patients âgés du fait de l'existence de pathologies intriquées (pathologie respiratoire, anémie, inadaptation à l'effort) et d'une mobilité limitée. La dyspnée de repos, mais surtout l'orthopnée plaident en faveur de l'origine cardiaque de la dyspnée. Les œdèmes périphériques sont fréquents chez les personnes âgées et sont non spécifiques. L'insuffisance cardiaque doit être évoquée au même titre que d'autres pathologies fréquentes (malnutrition, insuffisance ou compression veineuse, lymphoedème, pathologie rénale). L'asthénie est également un symptôme fréquemment retrouvé souvent en rapport avec un bas débit ou une hypotension artérielle. Certains signes sont non spécifiques tels que la confusion, des troubles du comportement, une désorientation temporo-spatiale (10). À l'examen clinique, les râles sont présents et leur absence rend moins probable l'insuffisance cardiaque. Il faut les rechercher après la toux du fait d'une hypoventilation alvéolaire fréquente. L'œdème pulmonaire peut s'accompagner d'un bronchospasme aboutissant à une véritable dyspnée asthmatiforme pouvant orienter à tort vers une origine pulmonaire. Les signes témoignant de l'élévation des pressions de remplissage droites sont l'hépatomégalie douloureuse, la turgescence des jugulaires, le reflux hépato-jugulaire et les œdèmes des membres inférieurs. Ces signes peuvent simuler une pathologie abdominale. La tachycardie manque souvent chez le sujet âgé du fait de la coexistence fréquente de troubles de la conduction ou d'une sensibilité particulière aux médicaments bradycardisants. L'auscultation va être utile pour rechercher une cause valvulaire à l'insuffisance, que ce soit un rétrécissement valvulaire aortique ou insuffisance mitrale récente pouvant évoquer une rupture de cordage. Les antécédents médicaux permettent d'orienter le diagnostic. Les décompensations d'insuffisance cardiaque sont fréquemment favorisées par des facteurs déclenchants : fibrillation auriculaire, poussée hypertensive, épisode ischémique aigu, infection broncho-pulmonaire ou anémie. Des facteurs iatrogéniques doivent systématiquement être recherchés (intoxication digitale, prescription d'agents inotropes négatifs, prise d'anti-inflammatoires ou de corticoïdes) ainsi qu'une mauvaise observance thérapeutique (arrêt intempestif d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou diurétiques, prise sodée excessive). L'ECG apporte des éléments d'orientation en faveur du diagnostic étiologique de l'insuffisance cardiaque. Les anomalies sont très variables : hypertrophie ventriculaire gauche, ischémie myocardique, troubles du rythme, troubles de la conduction. Les dosages de la BNP et de la NT-proBnp permettent un diagnostic d'exclusion de l'insuffisance cardiaque. Ils donnent une orientation de la cause d'une dyspnée aiguë et apportent une appréciation objective du stade l'insuffisance cardiaque et de son pronostic. L'échocardiographie doit être systématique et est l'examen de choix pour préciser l'existence, le type et l'origine de

l'insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque est une pathologie dont le pronostic reste sombre, surtout chez les sujets âgés. L'incidence augmente avec l'âge et représente un problème majeur de santé publique. L'étiologie de l'insuffisance cardiaque est souvent plurifactorielle. Les antécédents d'infarctus, de valvulopathie, d'intervention de pontage aorto-coronarien ou de réparation valvulaire vont orienter vers une dysfonction systolique, l'hypertension artérielle difficilement contrôlée et un diabète ancien vers une dysfonction diastolique. Chez les insuffisants cardiaques de plus de 75 ans, la fonction systolique du ventricule gauche est normale dans près de 50% des cas (10).

FIBRILLATION AURICULAIRE

L'irrégularité du pouls chez les personnes âgées doit être systématiquement recherchée. Elle oriente vers le diagnostic de fibrillation auriculaire avec une bonne sensibilité mais une faible spécificité. La fibrillation auriculaire est souvent asymptomatique et découverte de façon fortuite (11). Les symptômes, lorsqu'ils existent, sont variés (12): dyspnée, palpitations, douleur thoracique, malaises, chutes, syncope, asthénie, anxiété. La fibrillation auriculaire survient fréquemment de façon aiguë chez les personnes âgées à l'occasion d'un stress (épisode infectieux notamment broncho-pulmonaire, intervention chirurgicale, décompensation cardiaque ou respiratoire). La prévalence de la fibrillation auriculaire augmente avec l'âge, elle double pour chaque décennie après l'âge de 50 ans et passe de moins de 5% entre 40 et 50 ans à 10 à 20% chez les personnes de 80 ans et plus. Le diagnostic de fibrillation auriculaire doit être confirmé par un ECG. Une fréquence ventriculaire très rapide doit faire rechercher un facteur extracardiaque associé surtout s'il s'agit d'une fibrillation auriculaire permanente jusqu'alors bien tolérée.

BRADYCARDIE

On parle de bradycardie lorsque la fréquence cardiaque est en dessous de 60 par minute. Elle peut résulter d'un effet iatrogène (digoxine, inhibiteurs calciques, bêtabloquant ou antiarythmique). Une fois écartée la piste iatrogène, la bradycardie peut traduire un dysfonctionnement du nœud sino-auriculaire ou du nœud auriculo-ventriculaire. Il n'est pas toujours facile d'obtenir un diagnostic avec l'ECG standard, il faudra parfois placer un enregistrement ECG d'un ou de plusieurs jours.

SYNCOPE

La syncope est définie comme une perte de connaissance brève spontanément résolutive, qui s'accompagne habituellement d'une chute par résolution du tonus musculaire. Le mécanisme physiopathologique est une baisse transitoire du débit sanguin cérébral global. Les syncopes sont plus fréquentes chez les personnes âgées que dans tout autre groupe d'âge. Les modifications

physiologiques, liées à l'âge, du rythme cardiaque, de la tension artérielle, de la sensibilité du baroréflexe et des mécanismes régulateurs du débit sanguin cérébral, associées à la prévalence élevée des maladies chroniques et à la fréquente polymédication, expliquent la plus grande susceptibilité du sujet âgé aux syncopes. Les principales étiologies sont les syncopes d'origine cardiaque par arythmies cardiaques ou maladies cardiaques de structure, les syncopes vasculaires réflexes, l'hypotension orthostatique, l'hypersensibilité sinocarotidienne (ou syndrome du sinus carotidien). Chez la personne âgée, la syncope est volontiers la résultante de plusieurs causes associées. L'interrogatoire et l'examen physique incluant la recherche d'une hypotension orthostatique et un électrocardiogramme douze dérivations conduisent au diagnostic dans près d'un cas sur deux. En l'absence de diagnostic, il est très important de différencier les patients ayant une cardiopathie des autres, car le pronostic est déterminé par la pathologie cardiaque sous-jacente. Chez les patients ayant une cardiopathie suspectée ou avérée, des investigations cardiaques sont nécessaires (incluant une échocardiographie, un holter ECG et, éventuellement, d'autres examens invasifs). Le traitement dépend de l'étiologie.

SOUFFLE CARDIAQUE

Les souffles cardiaques sont fréquents chez les patients âgés. Un souffle éjectionnel audible au foyer aortique se rencontre chez la moitié d'entre eux. La valvulopathie aortique athéromateuse est une maladie spécifiquement gériatrique. Un souffle audible au foyer aortique combiné à une diminution voire une l'absence de B2 est pathognomonique d'une sténose aortique. Les premiers symptômes seront la dyspnée, l'angor et plus tardivement la syncope. Le bilan par échocardiographie confirmera le diagnostic et permettra au patient de bénéficier d'un remplacement valvulaire aortique qui, effectué dans de bonnes conditions, est grevé d'un risque de 4 à 8% de mortalité. Ce risque est acceptable compte tenu de la certitude d'une évolution rapidement défavorable en l'absence de traitement chirurgical. Un souffle systolique audible au foyer mitral sera révélateur d'une valve mitrale athéromateuse, mais peut aussi être présent lorsque le ventricule gauche est fortement dilaté (insuffisance fonctionnelle) ou lorsque le territoire des piliers est atteint. L'insuffisance mitrale est la valvulopathie la plus fréquemment rencontrée dans les pays occidentaux après le rétrécissement aortique calcifié du troisième âge. La dégénérescence myxoïde de la valve et le prolapsus valvulaire mitral évoluent parfois vers une insuffisance mitrale sévère d'apparition progressive ou brutale (rupture de cordage), principalement chez des sujets au-delà de l'âge de 65 ans. Dans les fuites importantes de l'insuffisance mitrale chronique, l'évolution se fait très progressivement vers l'aggravation de la dyspnée, puis vers l'apparition de signes patents d'insuffisance ventriculaire gauche, puis d'insuffisance cardiaque globale. Le tableau clinique initial de l'insuffisance mitrale aiguë est habituellement bruyant.

Un œdème aigu du poumon, associé ou non à un épisode de douleurs thoraciques, est fréquent. L'échographie cardiaque transthoracique et transœsophagienne permettra de préciser ces points et de prédire la possibilité d'une plastie chirurgicale. Le mécanisme de l'insuffisance mitrale peut être la ballonnisation de l'une ou des 2 valves voire l'éversion de l'une des valves due à des ruptures de cordages, une rétraction valvulaire ou encore une dilatation de l'anneau. C'est de ces constatations que dépendront les possibilités de réparation valvulaire, plastie chirurgicale ou mitralclip.

HYPERTENSION

La prévalence de l'hypertension chez les adultes plus âgés est évaluée entre 60 à 80%. L'hypertension artérielle systolique isolée définie comme une pression artérielle systolique égale ou supérieure 160mmHg (cette valeur est discutée) et une pression diastolique inférieure à 90mmHg, est fréquente chez les personnes âgées. L'hypertension artérielle systolique isolée est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'hypertrophie ventriculaire gauche, d'insuffisance rénale, d'accidents vasculaires cérébraux et de mortalité cardio-vasculaire (14).

RÉFÉRENCES

1. La Revue de Gériatrie, Tome 27, N°4 avril 2002.
2. Herzog E, *et al.* The PAIN pathway as a tool to bridge the gap between evidence and management of acute coronary syndrome. *Crit Pathw Cardiol* 2004; 3:20.
3. Cannon CP, *et al.* Critical pathways for management of patients with acute coronary syndromes: an assessment by the National Heart Attack Alert Program. *Am Heart J* 2002; 143:777.
4. Kockanek DK, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. In: National Vital Statistics Reports. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics 2004; Vol 52, No. 13.
5. Alexander KP *et al.* Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115:2570.
6. Alexander KP *et al.* Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1479.
7. Psaty BM, *et al.* Traditional risk factors and subclinical disease measures as predictors of first myocardial infarction in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:1339.
8. Goldberg RJ, *et al.* Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol* 1998; 82:1311.
9. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, *et al.* Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008; 300:1765.
10. Kitzman DW, *et al.* Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 2001 ; 15;87(4):413-9.
11. Tresch D. The clinical diagnosis of heart failure in older patients. *JAGS* 1997 ; 45(9):1128-33.
12. Mehall JR, *et al.* Absence of correlation between symptoms and rhythm in "symptomatic" atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2007 ; 83:2118-2121.
13. Dargès N, *et al.* Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49:572-577.
14. Franklin SS, *et al.* Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37:869.

POLYMÉDICATIONS

Le nombre de médicaments pris par vos patients âgés doit vous mettre en garde sur les risques encourus. En 2009 aux Etats Unis, 39 millions d'habitants étaient âgés de plus de 65 ans soit 13 % de la population globale. Ils ont consommé 33 % des prescriptions, 19 % de ces patients recevaient plus de 10 médicaments et 60 % plus de 5 médicaments. Le conseil est donc donné de vérifier le traitement en cours, d'arrêter les médicaments inutiles, de considérer les effets secondaires et de rechercher si possible les solutions alternatives les moins potentiellement dangereuses.

CONCLUSIONS

Les pathologies cardiaques sont fréquentes chez la personne âgée. L'évolution à court et long terme est parfois grave, voire mortelle. La précocité du diagnostic, la gravité immédiate des pathologies et les choix thérapeutiques conditionnent l'évolution. Le recours aux recommandations permet d'améliorer le pronostic des patients âgés.

CORRESPONDANCE

Pr THIERRY MULLER

Cliniques universitaires Saint-Luc - Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

UNI DIAMICRON® 60mg



un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 MG, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Expiant à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces : « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour, (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée : Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonururé à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : **Sujets âgés** : UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Insuffisance rénale** : Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie** : - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologie endocrinienne sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse). Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS** : Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonururés, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par la miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE** : Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonururés, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS** : **Risque d'hypoglycémie** - contre-indiqué : miconazole ; déconseillé : phénylbutazone, alcool ; précaution d'emploi : autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamides, clarithromycine et AINS. **Risque d'hypoglycémie** - déconseillé : danazol ; précaution d'emploi : chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (*Hypericum perforatum*). **Risque de dysglycémie** : précautions d'emploi : fluoroquinolones. Majoration de l'effet anticoagulant (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE** : Il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT** : contre-indiqué. **FERTILITE** : **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : De possibles symptômes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES** : Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiantes, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, apathie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérurgiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiantes montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables** : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). • Troubles hématologiques et du système lymphatique : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépatobiliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonururés, les effets indésirables suivants ont été observés : cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonururé ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTS** : la déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE** : les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonururé qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS** : boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : BE354137. **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** : 03/2016 *Pour une information complète se référer au RCP.

Prise en charge des arythmies chez les patients âgés

Cynthia Barbraud

Management of arrhythmias in elderly patients

Arrhythmias are common in elderly patients, and particularly atrial fibrillation, whose prevalence exceeds 15% in subjects aged over 75 years. In these patients, atrial fibrillation has been shown to be associated with a high risk of thromboembolic events. It is therefore paramount to accurately diagnose atrial fibrillation and promptly initiate anticoagulation therapy that has been shown to reduce mortality, even among frail elderly patients.

KEY WORDS

Atrial fibrillation- anticoagulation therapy

Chez les patients âgés, les arythmies sont fréquentes, mais c'est la fibrillation auriculaire dont la prévalence dépasse 15% des plus de 75 ans, qui est grevée d'un taux important d'évènements thromboemboliques (ETE).

Il est donc primordial de traquer cette arythmie dans cette population et d'instaurer un traitement anticoagulant qui seul permet de réduire la mortalité des patients, y compris les plus fragiles.

INTRODUCTION

Les personnes de plus de 80 ans représentent en Belgique plus de 5% de la population. Cette population âgée constitue une part encore plus importante et sans cesse grandissante de nos patients, mais qui a des caractéristiques particulières en termes de comorbidités et de fragilité notamment.

Comme nombre de pathologies, la prévalence des arythmies augmente avec l'âge, nous discuterons ici de l'importance du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique de l'arythmie la plus fréquente : la fibrillation auriculaire (FA).

PRÉVALENCE

Bien qu'aucune arythmie ne soit spécifique de l'âge avancé, la part belle est faite à la fibrillation auriculaire au delà de 65 ans. En effet, plusieurs études ont permis de diagnostiquer une fibrillation auriculaire, qu'elle soit paroxystique ou persistante, chez 15 à 20% des plus de 65 ans et souvent de manière asymptomatique (1).

Les extrasystoles supra ou ventriculaires sont également très fréquentes chez ces patients, ainsi que les tachycardies supraventriculaires au sens large mais n'ont heureusement pas la même implication clinique en terme de morbi-mortalité (1).

En ce qui concerne les arythmies ventriculaires soutenues, elles sont également plus fréquentes car en relation avec la coronaropathie, les valvulopathies et l'insuffisance cardiaque. La prise en charge de la pathologie initiale est dans ces cas la pierre angulaire du traitement, tandis qu'une prise en charge rythmologique spécialisée est indiquée en cas d'arythmie ventriculaire soutenue (> 30 secondes) et symptomatique.

FIBRILLATION AURICULAIRE

La fibrillation auriculaire est non seulement très prévalente dans cette population âgée mais est de plus associée à un risque 5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral (AVC), et un taux de mortalité doublé que seul l'anticoagulation permet de réduire.

Pour ces raisons, la problématique de la prise en charge de la FA chez le sujet âgé est primordiale.

TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Malgré les nombreuses larges études montrant les bénéfices de l'anticoagulation dans la FA sur la prévention des AVC, le traitement reste sous utilisé et en particulier chez les patients âgés alors que l'âge > 75 ans est justement un facteur de risque majeur d'AVC.

Cette prudence en partie excessive est justifiée par la fragilité des patients âgés, qui présentent une altération physiologique de la fonction rénale, une polymédication avec des interactions non quantifiables, des troubles mnésiques et un risque de chute accru. Cependant, on estime qu'un patient doit tomber 295 fois par an pour que le risque hémorragique lié à la warfarine dépasse le bénéfice antithrombotique (3).

Le choix d'instaurer un traitement anticoagulant doit donc être guidé par la balance risque/ bénéfique en utilisant le score de risque thrombotique (4) CHA₂DS₂VASc **tableau 1** et le score de risque hémorragique HASBLED (tableau 2).

Les nouveaux anticoagulants oraux peuvent être une alternative élégante à la warfarine dans cette population. Ils ont tous montré leur non infériorité sur la réduction des événements et de la mortalité toutes causes par rapport à la warfarine, tant pour la prévention des AVC et des embolies systémiques que pour les complications hémorragiques. Ces données restent consistantes dans les analyses de sous groupes chez les patients de plus de 75 ans qui représentaient 30 à 44% des cohortes dans ces études (2) (tableau 3). En plus de leur efficacité sur la réduction des événements thrombo-emboliques sans majoration du risque hémorragique, les nouveaux anticoagulants confèrent une plus grande facilité d'utilisation que les anti-vitamine K particulièrement attractive y compris chez les patients âgés. Leur utilisation est toutefois limitée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, en particulier chez les patients âgés qui ont en plus une diminution physiologique du nombre de néphrons.

Tableau 1. Facteurs de risque cliniques d'AVC et d'embolie systémique dans le score CHA₂DS₂VASc d'après les recommandations de l'ESC (4)

CHA ₂ DS ₂ -VASc risk factor	Points
Congestive heart failure Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction	+1
Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
Age 75 years or older	+2
Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism	+2
Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
Age 65–74 years	+1
Sex category (female)	+1

CHA₂DS₂-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

Tableau 2. Score HAS-BLED, facteurs de risque hémorragique modifiables et non modifiables chez les patients anticoagulés d'après les recommandations européennes (4)

Modifiable bleeding risk factors
Hypertension (especially when systolic blood pressure is >160 mmHg) ^{a,b,c}
Labile INR or time in therapeutic range <60% ^a in patients on vitamin K antagonists
Medication predisposing to bleeding, such as antiplatelet drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs ^{a,d}
Excess alcohol (≥8 drinks/week) ^{a,b}
Potentially modifiable bleeding risk factors
Anaemia ^{a,b,c,d}
Impaired renal function ^{a,b,c,d}
Impaired liver function ^{a,b}
Reduced platelet count or function ^b
Non-modifiable bleeding risk factors
Age ^a (>65 years) ^a (≥75 years) ^{b,c,d}
History of major bleeding ^{a,b,c,d}
Previous stroke ^{a,b}
Dialysis-dependent kidney disease or renal transplant ^{a,c}
Cirrhotic liver disease ^a
Malignancy ^b
Genetic factors ^b
Biomarker-based bleeding risk factors
High-sensitivity troponin ^a
Growth differentiation factor-15 ^a
Serum creatinine/estimated CrCl ^a

ABC = age, biomarkers, clinical history; ATRIA = AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation; CKD = chronic kidney disease; CrCl = creatinine clearance; HAS-BLED = hypertension, abnormal renal/liver function (1 point each), stroke, bleeding history or predisposition, labile INR, elderly (>65 years), drugs/alcohol concomitantly (1 point each); HEMORR₂-HAGES = hepatic or renal disease, ethanol abuse, malignancy, older (age >75), reduced platelet count or function, rebleeding risk (prior bleed: 2 points), hypertension (uncontrolled), anaemia, genetic factors (CYP 2C9 polymorphisms), excessive fall risk (including neuropsychiatric disease), and stroke; INR = international normalized ratio; ORBIT = Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR = time in therapeutic range; VKA = vitamin K antagonist.

^aDerived from the HAS-BLED score.³⁸⁴
^bDerived from the HEMORR₂-HAGES score.³⁸¹
^cDerived from the ATRIA score.³⁸⁵
^dDerived from the ORBIT score.³³⁰
^eDerived from the ABC bleeding score.³⁸⁷

Tableau 3. Comparatif des études sur les nouveaux anticoagulants oraux dans les sous groupes de patients âgés

ETUDE	ANTICOAGULANT	PATIENTS >75 ANS	COMPARATEUR	ENDPOINT PRIMAIRE	RÉSULTAT	SAFETY ENDPOINT	RÉSULTAT
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg 2X	5678 (31%)	warfarin	AVC ETE	Non inférieur	Saignement majeur	Diminution
RELY	Dabigatran 110mg 2X ou 150 mg 2X	7258 (40%)	Warfarin	AVC ETE	Non inférieur Diminution AVC	Saignement majeur	Non inférieur Tendance augmentation
ROCKET-AF	Rivaroxaban 20 mg 1X ou 15 mg 1x (CrCl 30-49 ml/min)	6229 (44%)	Warfarin	AVC ETE	Non inférieur	Saignement majeur	Non inférieur

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il n'y a pas de différence de morbi-mortalité chez les patients dont la fréquence cardiaque a été contrôlée versus ceux dont le maintien d'un rythme sinusal a été privilégié (5). De plus, les symptômes chez les patients âgés peuvent être également liés à certaines comorbidités concomitantes (démence, risque de chute, insuffisance rénale chronique, anémie, hypertension, diabète, et troubles cognitifs) qui altèrent également la qualité de vie.

Ainsi, le contrôle de la fréquence cardiaque doit être privilégié et permet de contrôler les symptômes des patients dans la majorité des cas. Les bêta bloquants sont la première ligne de traitement permettant de ralentir la fréquence cardiaque, ils peuvent être substitués ou associés aux inhibiteurs calciques bradycardisants, à la digitaline ou à l'amiodarone en cas de contrôle insuffisant de la fréquence cardiaque, ou de contre indication aux bêta bloquants.

Chez les patients symptomatiques de leurs épisodes de FA, le contrôle du rythme cardiaque visant le maintien en rythme sinusal est recommandé. Il fait également intervenir les bêta bloquants mais aussi des antiarythmiques qui doivent être utilisés avec prudence en raison de leurs nombreux effets secondaires et risque d'accumulation chez le patient âgé dont la fonction rénale est physiologiquement altérée.

Enfin, une procédure d'ablation de la fibrillation auriculaire peut également être proposée chez les patients

symptomatiques indépendamment de l'âge, après discussion avec le patient des risques et bénéfices d'une telle procédure, et notamment en précisant qu'il n'y a pour l'heure aucun bénéfice sur la morbi-mortalité et qu'une anticoagulation devra être poursuivie à long terme même en cas de succès procédural.

Les recommandations européennes précisent donc que la prise en charge de la fibrillation auriculaire comprend les différents moyens de contrôle du rythme ou de la fréquence, en ce compris les pacemakers et l'ablation par cathéter sans discrimination en fonction de l'âge. (4)

CONCLUSION

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la fibrillation auriculaire est l'arythmie à traquer en raison de sa prévalence dépassant 15% et de ses complications thrombo-emboliques majeures dont l'âge est un facteur de risque majeur. Malheureusement, les anticoagulants sont souvent sous utilisés chez ces patients souvent en raison de nombreuses co-morbidités. Cependant, la balance risque/bénéfice doit être évaluée par les scores de risque thrombotique (CHA2DS2Vasc) et hémorragique (HAS-BLED) et aboutit souvent à une indication de traitement anticoagulant qui seul permet de diminuer la morbi-mortalité des patients présentant de la fibrillation auriculaire.

RÉFÉRENCES

1. Lindberg T1, Bohman DM2, Elmståhl S3, Jogrés C2, Sanmartin Berglund J2. Prevalence of unknown and untreated arrhythmias in an older outpatient population screened by wireless long-term recording ECG. *Clin Interv Aging* 2016 Aug 10;11:1083-90. doi: 10.2147/CIA.S110532. eCollection 2016.
2. Kilickap M1, Bosch J2, Eikelboom JW2, Hart RG2. Antithrombotic Treatments for Stroke Prevention in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Drugs and Doses. *Can J Cardiol* 2016 Sep;32(9):1108-16.
3. Potpara TS1, Lip GY2. Oral anticoagulant therapy in atrial fibrillation patients at high stroke and bleeding risk. *Prog Cardiovasc Dis* 2015 Sep-Oct;58(2):177-94.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Europace* 2016 Aug 27. pii: euw295.
5. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators*. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1825-1833 December 5, 2002 DOI: 10.1056/NEJMoa021328.

CORRESPONDANCE

Dr CYNTHIA BARBRAUD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Cardiologie - Rythmologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Recommandé
ESC²

Prix applicables depuis le 01/03/2016

	Prix public	Ticket modérateur	Ticket préférentiel
Procoralan 5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€
Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés (56 cp)	54,03€	11,80€	7,80€

Procoralan®

dans l'insuffisance cardiaque chronique:

Réduit les hospitalisations^{1,2,3,5} - Améliore la survie^{1,3} - Améliore les symptômes^{1,2,3,4,6}

1 PRISE
LE MATIN
+
1 PRISE
LE SOIR



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés - Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 5 mg d'ivabradine (correspondant à 5,390 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire: lactose monohydraté 63,91 mg. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés** Un comprimé pelliculé contient 7,5 mg d'ivabradine (correspondant à 8,095 mg de chlorhydrate d'ivabradine). Excipient à effet notoire: lactose monohydraté 61,215 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimé pelliculé. **Procoralan 5 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé de couleur saumon, de forme oblongue, comportant une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé "5" sur une face et "HR 75" sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés:** Comprimé pelliculé de couleur saumon, triangulaire, gravé "7,5" sur une face et "HR 75" sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES: Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal ayant une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 70 bpm. L'ivabradine est indiquée, chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêta-bloquants, ou en association aux bêta-bloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêta-bloquants. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêta-bloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants (voir rubrique 5.1 du résumé des caractéristiques du produit). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Posologie:** Pour les différentes doses thérapeutiques, l'ivabradine est disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 7,5 mg. **Traitement symptomatique de l'angor stable chronique:** Avant d'initier un traitement par ivabradine ou d'augmenter la dose, il est recommandé de disposer de plusieurs mesures de la fréquence cardiaque, de réaliser un ECG ou un enregistrement sur 24 heures de la fréquence cardiaque par Holter ECG. La posologie initiale ne doit pas dépasser 5 mg d'ivabradine deux fois par jour chez les patients de moins de 75 ans. Après trois à quatre semaines de traitement, si le patient reste symptomatique, si la dose initiale est bien tolérée et si la fréquence cardiaque de repos reste supérieure à 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la dose supérieure pour les patients recevant 2,5 ou 5 mg deux fois par jour, sans dépasser la dose de 7,5 mg deux fois par jour. Le traitement par ivabradine doit être arrêté si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas après trois mois de traitement. En cas d'amélioration limitée des symptômes et de baisse non cliniquement significative de la fréquence cardiaque de repos après trois mois de traitement, l'arrêt du traitement doit également être envisagé. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend en dessous de 50 battements par minute (bpm) ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) peut être envisagée. Après diminution de la posologie, la fréquence cardiaque doit être surveillée (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent malgré la diminution de la dose (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique:** Le traitement doit être initié uniquement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque stable. Il est recommandé que le médecin ait une expérience de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique. La posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg d'ivabradine deux fois par jour. Après deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 7,5 mg deux fois par jour si la fréquence cardiaque de repos reste de façon persistante au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg deux fois par jour (soit un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension. Si la fréquence cardiaque est comprise entre 50 et 60 bpm, la posologie de 5 mg deux fois par jour peut être maintenue. Si, durant le traitement, la fréquence cardiaque de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la posologie inférieure chez les patients recevant 7,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Si la fréquence cardiaque de repos est de façon persistante au-dessus de 60 bpm, la posologie peut être augmentée à la posologie supérieure chez les patients recevant 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour. Le traitement doit être interrompu si la fréquence cardiaque reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent (voir rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit). **Population particulière: Sujets âgés:** Chez les patients âgés de 75 ans et plus, une posologie initiale plus faible doit être mise en place (2,5 mg deux fois par jour, c'est-à-dire un demi comprimé dosé à 5 mg deux fois par jour) avant de l'augmenter si nécessaire. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale et une clairance de la créatinine supérieure à 15 ml/min (voir rubrique 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). Aucune donnée n'est disponible chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. L'ivabradine doit donc être utilisée avec précaution dans cette population. **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. L'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'ivabradine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence d'étude menée dans cette population et en raison d'une forte augmentation prévisible de l'exposition systémique (voir rubrique 4.3 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de l'ivabradine n'ont pas été établies dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique chez les enfants de moins de 18 ans. Les données disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit, cependant aucune recommandation posologique ne peut être faite. **Mode d'administration:** Les comprimés doivent être pris par voie orale en deux prises quotidiennes, une le matin et une le soir au cours des repas (voir rubrique 5.2 du résumé des caractéristiques du produit). **CONTRE-INDICATIONS:** - Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit. - Fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 battements par minute avant le traitement. - Choc cardiogénique - Infarctus aigu du myocarde - Hypertension sévère (>90/50 mmHg) - Insuffisance hépatique sévère - Maladie du sinus (« sick sinus syndrome ») - Bloc sino-auriculaire - Insuffisance cardiaque instable ou aigue - Patient pacemaker dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) - Angor instable - Bloc auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré (BAV III) - Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4, tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine *per os*, josamycine, télicycline), les inhibiteurs de protéases (nelivinar, ritonavir) ou la néfazodone (voir rubrique 4.5 et 5.2 du résumé des caractéristiques du produit) - Association au vérapamil ou au diltiazem, inhibiteurs modérés du CYP3A4 ayant des effets bradycardiques (voir rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit) - Grossesse, allaitement et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception efficace (voir rubrique 4.6 du résumé des caractéristiques du produit). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI: Mises en gardes spéciales:** Dans son indication dans l'angor stable chronique, l'ivabradine est uniquement un traitement symptomatique en raison de l'absence de bénéfice démontré sur les événements cardiovasculaires. Des mesures répétées de la fréquence cardiaque, un ECG ou un suivi par Holter ECG sur 24 heures doivent être considérés pour déterminer la fréquence cardiaque de repos - avant d'initier un traitement par ivabradine - lorsqu'une augmentation de la posologie est envisagée. **Arrythmies cardiaques:** L'ivabradine n'est pas conseillée chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arrythmies cardiaques interférant avec le

fonctionnement du nœud sinusal. Une surveillance clinique régulière des patients traités par l'ivabradine est recommandée en vue du dépistage d'une fibrillation auriculaire. En cas de survenue d'une fibrillation auriculaire, le rapport bénéfice-risque relatif à la poursuite du traitement par ivabradine doit être attentivement reconsidéré. Les patients insuffisants cardiaques chroniques ayant un trouble de la conduction intra-ventriculaire (bloc de branche gauche, bloc de branche droit) et une désynchronisation ventriculaire doivent être surveillés attentivement. **Bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré:** L'ivabradine est déconseillée. **Bradycardie:** L'ivabradine ne doit pas être administrée chez les patients ayant une fréquence cardiaque de repos inférieure à 70 bpm avant le début du traitement. Si pendant le traitement, la fréquence cardiaque au repos descend en dessous de 50 bpm ou si le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, tels que sensations vertigineuses, fatigue ou hypotension, la posologie doit être réduite ou le traitement arrêté si la fréquence cardiaque se maintient en dessous de 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Association avec les inhibiteurs calciques (par ex. vérapamil et diltiazem):** L'utilisation de l'ivabradine est contre-indiquée. **Chez les insuffisants cardiaques de classe NYHA IV:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution. **Accident vasculaire cérébral (AVC):** l'utilisation de l'ivabradine est déconseillée dans les suites immédiates d'un AVC. **Fonction visuelle:** L'administration de l'ivabradine sera prudente chez les patients avec une rétinopathie pigmentaire. **Précautions particulières d'emploi: Patients hypotendus:** l'ivabradine doit être utilisée avec précaution chez ces patients. **Fibrillations auriculaires - Arrythmies cardiaques:** une cardioversion DC non urgente ne doit être envisagée que 24 heures après la dernière prise d'ivabradine. **Patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT:** L'utilisation de l'ivabradine doit être évitée. **Patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur:** la pression artérielle doit être surveillée. **Excipients:** Les comprimés contiennent du lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS:** **Associations contre-indiquées:** inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil et diltiazem). **Associations déconseillées:** Jus de pamplemousse, Médicaments allongeant l'intervalle QT. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi:** Diurétiques hypokaliémisants (diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse), autres inhibiteurs modérés du CYP3A4, inducteurs du CYP3A4. **FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** contre-indiqué. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** l'apparition possible de phénomènes lumineux transitoires doit être prise en compte. **EFFETS INDÉSIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** L'ivabradine a été étudiée lors d'essais cliniques menés chez environ 45 000 patients. Les effets indésirables les plus fréquents constatés avec l'ivabradine, phénomènes lumineux (phosphènes) et bradycardie, sont dose-dépendants et liés à l'effet pharmacologique du médicament. **Effets indésirables:** Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des essais cliniques et sont listés ci-dessous selon 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); inconnu (ne peut être estimé d'après les données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Eosinophilie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Peu fréquent: Hyperuricémie. **Affections du système nerveux:** Fréquent: Céphalées, généralement pendant le premier mois de traitement - Sensations vertigineuses, pouvant être liées à la bradycardie. **Peu fréquent:** Syncope, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections oculaires:** Très fréquent: Phénomènes lumineux (phosphènes). **Fréquent:** Vision trouble. **Peu fréquent:** - Diplopie - Troubles de la vision. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Vertiges. **Affections cardiaques:** Fréquent - Bradycardie - Bloc auriculo-ventriculaire du 1^{er} degré (BAV I - allongement de l'intervalle PQ à l'ECG) - Extrasystoles ventriculaires - Fibrillation auriculaire. **Peu fréquent:** Palpitations, extrasystoles supra-ventriculaires. **Très rare:** Bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} degré et du 3^{ème} degré - Maladie du sinus. **Affections vasculaires:** Fréquent: Pression artérielle non contrôlée. **Peu fréquent:** - Hypotension, pouvant être liée à une bradycardie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Dyspnée. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: - Nausées - Constipation - Diarrhée - Douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: - Angio œdème - Rash. **Rare:** - Erythème - Prurit - Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Peu fréquent: Crampes musculaires. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Peu fréquent: - Asthénie, pouvant être liée à une bradycardie - Fatigue, pouvant être liée à une bradycardie. **Rare:** - Malaise, pouvant être lié à une bradycardie. **Investigations:** Peu fréquent: - élévation de la créatininémie - Allongement de l'intervalle QT à l'ECG. **Evénement issu de notification spontanée:** fréquence calculée à partir des données des études cliniques. **Description de certains effets indésirables:** Des phénomènes lumineux (phosphènes) ont été rapportés par 14,5 % des patients, décrits comme une luminosité transitoire augmentée dans une zone limitée du champ visuel. Ils sont habituellement provoqués par de brusques variations de l'intensité lumineuse. Les phosphènes peuvent être décrits comme un halo, une décomposition de l'image (effets stroboscopiques ou kaléidoscopiques), des lumières vives colorées, ou une image multiple (persistance rétinienne). Les phosphènes apparaissent en général dans les deux premiers mois de traitement, après quoi, ils peuvent survenir de manière répétitive. Les phosphènes sont généralement décrits comme étant d'intensité légère à modérée. Ils disparaissent le plus souvent au cours du traitement ou après le traitement, une majorité (77,5 %) disparaît pendant le traitement. Moins de 1 % des patients ont changé leurs habitudes quotidiennes ou ont interrompu le traitement à cause des phosphènes. Une bradycardie a été rapportée par 3,3 % des patients, en particulier pendant les 2 ou 3 premiers mois de traitement, 0,5 % des patients ont présenté une bradycardie sévère avec une fréquence cardiaque inférieure ou égale à 40 bpm. Au cours de l'étude SIGNIFY, une fibrillation auriculaire a été observée chez 5,3% des patients traités par ivabradine versus 3,8% des patients dans le groupe placebo. Dans une analyse regroupant les données issues de toutes les études de phases II et III menées en double aveugle, d'une durée d'au moins trois mois et incluant plus de 40 000 patients, une incidence de 4,86% a été observée pour la survenue de la fibrillation auriculaire chez les patients traités par ivabradine comparativement à une incidence de 4,08% chez les sujets des groupes contrôle (HR 1,26 95% CI [1,15-1,39]). **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION N° - Place Victor Horta 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie_medicament/index.html SUDOSAGE®. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES: L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréquence cardiaque, par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker (I_{K1}) qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. La propriété pharmacodynamique principale de l'ivabradine chez l'homme consiste en une réduction spécifique et dose-dépendante de la fréquence cardiaque. **PRESENTATION:** Blisters aluminium/PVC dans des boîtes en carton. Taille de conditionnement: Boîte-calendrier contenant 56 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes cedex - France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Procoralan 5 mg comprimés pelliculés:** EU/1/05/316/001-007. **Procoralan 7,5 mg comprimés pelliculés:** EU/1/05/316/008-014. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament <http://www.ema.europa.eu>

® Pour une information complète, se référer au RCP
BF PA NA 04 16 - Date d'approbation de l'Information Médicale: 21/06/2016

BF 16 PA 03 SB PR SP 03 - Date d'approbation de l'Information Médicale: 23/06/2016



Utilisation des traitements anticoagulants chez le sujet âgé

Catherine Lambert, Cédric Hermans

Use of anticoagulants in elderly patients

The risk of thrombosis increases with age and the elderly are particularly likely to both be given and benefit from anticoagulant therapy. However, the bleeding risk is also higher in this patient population. For these reasons, the risk/benefit ratio must be carefully weighed for this age population, with periodic risk/benefit reassessments required.

This article reviews the terms of use of antithrombotic agents and the required adaptations in the elderly.

KEY WORDS

Anticoagulant therapy, elderly, risk/benefit ratio

Le risque de thrombose augmentant avec l'âge, les sujets âgés sont particulièrement susceptibles de recevoir et de bénéficier d'un traitement anticoagulant. Toutefois, le risque d'accidents hémorragiques est également plus élevé dans cette population. Pour ces raisons, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pesé dans cette tranche d'âge avec sa réévaluation régulière.

Cet article passe en revue les conditions d'utilisation des antithrombotiques et les adaptations nécessaires chez les personnes âgées.

INTRODUCTION

Les traitements antithrombotiques sont largement prescrits chez le sujet âgé pour des indications multiples. Ces agents occupent en effet une place majeure en phase aiguë de l'infarctus du myocarde, dans le traitement de l'angor instable, de la fibrillation auriculaire (FA) et pour la prévention et le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Même si ces indications sont semblables à celles des personnes plus jeunes, les modalités d'utilisation des agents antithrombotiques doivent parfois être adaptées chez le sujet âgé.

LE RISQUE THROMBOTIQUE AUGMENTE AVEC L'ÂGE

Les sujets âgés présentent un risque thrombotique artériel et veineux accru. Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique se majore avec l'âge avec une incidence de 14/1000 entre 75 et 85 ans et de 29/1000 au-delà de 85 ans. Cette incidence accrue s'explique en partie par la prévalence plus élevée des facteurs de risque (hypertension artérielle, décompensation cardiaque et fibrillation auriculaire (FA) dans la population gériatrique) (1). La prévalence de la FA est d'environ 10% chez les plus de 80 ans (2) et selon l'étude de Framingham, près de 25% des AVC ischémiques sont attribuables à la FA après 80 ans (1,3,4). Les scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASC₂ reflètent l'impact majeur de l'âge dans le risque d'AVC ischémique (5). De même, l'incidence de la MTEV augmente avec l'âge: 1/1000 pour un premier épisode chez les moins de 50 ans et 6/1000 chez les plus de 80 ans (3).

BÉNÉFICES ET RISQUES DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

L'anticoagulation par les antagonistes de la vitamine K (AVK) a depuis longtemps démontré son efficacité telle que le démontre une méta-analyse objectivant une réduction du risque d'AVC ischémique de 64% versus placebo chez les patients en FA, particulièrement chez les patients âgés (1,5). Ces résultats sont confirmés dans les études BAFTA et ATRIA (5).

Cependant, la prise d'un anticoagulant peut entraîner des saignements dont le plus redouté est l'hémorragie intra-crânienne (ICH). Ce risque augmente avec l'âge (4) et est responsable d'une sous-utilisation des AVK par le corps médical, d'une part par crainte des complications hémorragiques et d'autre part par une sous-estimation du risque thrombotique. Plusieurs études et registres (prospectifs et observationnels) ont montré que de nombreux patients avec une FA à risque d'AVC ne sont pas anticoagulés. Les registres GLORIA™-AF et GARFIELD-AF ont montré que 20 et 31% respectivement des patients avec FA nécessitant une anticoagulation ne la reçoivent pas (6,7). Dans l'étude ATRIA, 60% des patients âgés de 65-84 ans et seulement 35% des patients de plus de 85 ans en FA reçoivent un AVK malgré l'absence de contre-indication (5).

Le risque hémorragique est lié de façon indépendante à l'âge mais aussi à une série de facteurs de risque plus souvent retrouvés à un âge avancé. Citons : l'insuffisance rénale, la polymédication, la prise de molécules interférant avec la coagulation (l'aspirine, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les antidépresseurs qui inhibent la recapture de la sérotonine...), le risque de chute, les co-morbidités telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les cardiopathies, les hépatopathies, les pathologies cérébro-vasculaires, un cancer... Le risque d'ICH est lié au risque de chute mais aussi aux antécédents d'AVC, d'antécédent hémorragique et de troubles cognitifs. Il faut noter que le risque de chute et celui d'AVC sont souvent corrélés. Ces facteurs doivent être pris en compte lors de l'utilisation d'agents anticoagulants chez les personnes âgées afin d'optimiser leur sécurité d'emploi (2).

Il est donc critique chez le patient âgé, d'évaluer individuellement le rapport bénéfice-risque de l'anticoagulation, sachant que les patients à risque hémorragique sont souvent aussi ceux qui tirent le maximum de bénéfice d'une anticoagulation (1,2).

LES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM) ET LES HÉPARINES NON FRACTIONNÉES (HNF)

Les HBPM sont utilisées préférentiellement par rapport aux HNF compte tenu de leur risque moins élevé de thrombopénie induite par l'héparine, du moindre risque hémorragique lié à une meilleure biodisponibilité et un effet anticoagulant d'avantage prévisible et

reproductible (3). Leur élimination est essentiellement rénale avec un risque d'accumulation des HBPM et encore plus du Fondaparinux (dont la ½ vie est plus longue) en cas d'altération de la fonction rénale. Les personnes âgées, compte tenu de l'altération physiologique de la fonction rénale, sont certainement à risque d'accumulation des héparines. Une surveillance biologique peut s'avérer nécessaire en cas de traitement à dose curative chez un patient avec insuffisance rénale modérée ou un poids extrême par la mesure de l'activité anti-Xa au pic d'activité mesuré après la 2ème ou 3ème injection d'HBPM.

Les HBPM sont souvent présentées comme quasi dépourvues de tout risque hémorragique. D'après la littérature médicale, jusqu'à 3 % des traitements par HBPM se compliquent d'hémorragies cliniquement significatives. Plusieurs facteurs sont invoqués pour expliquer le risque hémorragique lié aux HBPM : l'âge (>75 ans), l'insuffisance rénale, le non-respect des modalités thérapeutiques mentionnées dans la notice. Le rôle de chacun de ces facteurs est difficile à préciser car ils sont souvent intriqués et associés chez les sujets âgés (8).

Certaines précautions doivent être respectées lors de la prescription d'une HBPM chez les sujets âgés : l'indication formelle de l'anticoagulation et l'absence de contre-indications (saignement évolutif, l'allergie au produit et des antécédents de thrombopénie à l'héparine) doivent être confirmées, l'adaptation de la posologie selon la fonction rénale et le poids, le contrôle du taux de plaquettes doivent faire partie du suivi de routine. Une injection d'HBPM toutes les 12 heures est parfois privilégiée chez les patients fragiles pour éviter le pic d'anticoagulation des schémas à base d'une injection quotidienne.

LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Les AVK exercent leur effet anticoagulant en inhibant la gamma-carboxylation vitamine K dépendante des facteurs de coagulation II, VII, IX, X et des protéines C et S. Une plus grande sensibilité au traitement par AVK et une plus grande variabilité dans la réponse anticoagulante est classiquement observée chez la personne âgée. La dose d'AVK nécessaire pour atteindre et rester dans la zone thérapeutique diminue avec l'âge (environ 11 % par 10 ans de vie) (4). De plus, les sujets âgés sont aussi plus susceptibles d'avoir des pathologies ou des traitements associés pouvant influencer la stabilité de l'INR ou le risque hémorragique. La baisse d'apport en vitamine K, fréquente chez les patients âgés, potentialise l'effet anticoagulant des AVK surtout si des antibiotiques sont prescrits concomitamment. De faibles doses de vitamine K sont parfois prescrites pour stabiliser l'INR. L'avantage des AVK est leur utilisation possible en cas d'insuffisance rénale même terminale.

Le risque de complication hémorragique majeure sous AVK est conditionné par des facteurs liés au traitement et des facteurs liés au patient. Les facteurs liés au patient incluent l'âge (> 75 ans), un défaut de compliance (parfois liés à troubles cognitifs), la présence de pathologies comme

l'HTA, les antécédents d'AVC ou de saignements gastro-intestinaux, des comorbidités comme une insuffisance rénale ou une anémie ou encore des antécédents de chutes. Les facteurs liés au traitement sont l'intensité, la durée, la variabilité de l'anticoagulation ainsi que la qualité du suivi et de la surveillance thérapeutique. Il faut en outre tenir compte des co-médications telles que les agents interférant avec la fonction plaquettaire qui peuvent majorer le risque hémorragique. Les scores Hemorrhages et HAS-BLED évaluent le risque de saignement chez les patients en FA sous AVK (2,9).

Les accidents hémorragiques surviennent le plus souvent dans le premier mois qui suit l'introduction du traitement. L'utilisation d'une dose de charge en début de traitement est donc à éviter chez les sujets âgés. Au-delà de 75 ans, le traitement doit être débuté à plus faible posologie (en règle générale à demi-dose) que chez un sujet plus jeune avec un contrôle rapproché des INR pour dépister les hypersensibilités aux AVK. En pratique, c'est surtout l'intensité excessive de l'anticoagulation et les déviations de l'INR par rapport à l'INR cible qui sont les pourvoyeurs les plus fréquents d'accidents hémorragiques. Le risque hémorragique augmente linéairement avec un INR supérieur à 3 et exponentiellement avec un INR supérieur à 4. Cependant, à ce jour, l'INR à privilégier se situe entre 2 et 3 même chez le sujet âgé (2). Un contrôle régulier des INR est recommandé, même chez un patient correctement équilibré. En cas de modification posologique, de maladie intercurrente, d'introduction ou de retrait d'un médicament et de troubles digestifs, les INR doivent être mesurés de façon rapprochée jusqu'à stabilisation.

Chez le sujet âgé s'ajoutent les problèmes de compliance parfois liés à des troubles cognitifs. Pour limiter les risques d'erreurs de prise, il est recommandé la prise à heure régulière, l'usage d'un pilulier, et la supervision éventuelle du traitement par un aidant (membre de la famille ou une infirmière à domicile). L'information et l'éducation du patient, des contrôles réguliers et la tenue d'un carnet de bord sont critiques (2). Comme démontré dans des registres nationaux, une anticoagulation par AVK de qualité similaire entre les octogénaires et des patients plus jeunes est possible (4).

LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NOACS) OU ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (DOACS)

Les nouveaux anticoagulants oraux inhibent directement soit le facteur Xa ou IIa de la coagulation. N'interagissant pas avec le facteur plaquettaire 4, ils n'induisent donc pas de thrombopénie immune. La faible variabilité inter- et intra-individuelle, l'absence d'interaction alimentaire connue, les moindres interactions médicamenteuses et la large fenêtre thérapeutique permettent d'obtenir un comportement pharmacocinétique plus linéaire que celui des AVK. Ils ne nécessitent pas de monitoring biologique en routine et d'adaptation posologique en dehors de contextes tels que l'insuffisance rénale, hépatique et

l'âge avancé. Il conviendra de rester prudent chez les patients âgés polymédiqués notamment en cas de prise de drogues affectant le CYP3A4 et la Glycoprotéine-P (par exemple les antiarythmiques tels que l'amiodarone et le Vérapamil, les macrolides et les antifongiques azolés). Ils ont tous en commun d'être éliminés de façon plus ou moins importante par les reins. Les nouveaux anticoagulants sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min. Une réduction de la posologie est indiquée en cas d'altération de la fonction rénale. Un suivi attentif de la fonction rénale est justifié chez les patients bénéficiant de ces traitements (5).

L'inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran etexilate (Pradaxa®) et les inhibiteurs directs du facteur Xa, le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®) et l'edoxaban (Lixiana®) ont démontré dans des études contrôlées randomisées (ECT) leur non infériorité voire leur supériorité aux AVK dans le traitement de la MTEV et de la FA et un taux similaire voire réduit de saignements majeurs par rapport aux AVK. Le risque d'ICH sous NOACs était significativement réduit par rapport aux AVK (10).

Chez les personnes âgées de plus de 75 ans présentant davantage de co-morbidités, de polymédication et une prévalence plus élevée de dégradation de la fonction rénale, on pourrait craindre qu'une plus grande variabilité de la dose circulante des NOACs puisse déséquilibrer la balance risque-bénéfice de l'anticoagulation. Une revue des ECT comparant les NOACs aux AVK dans les sous-groupes des personnes âgées a montré des résultats similaires à ceux observés dans la population globale. Les plus âgés bénéficieraient même d'une réduction plus importante du risque relatif absolu vu un taux plus élevé d'événements thrombotiques dans cette population (2-8). Malgré un indice de masse corporelle plus faible, des modifications de la composition du muscle et des tissus graisseux, des interactions médicamenteuses possibles et une dégradation de la fonction rénale, une méta-analyse des ECT chez les patients de plus de 75 sous NOACs n'a pas documenté de risque de saignement majoré par rapport aux patients âgés sous AVK (3).

Une approche individuelle avec adaptation de la posologie permet d'améliorer le profil de sécurité des NOACs notamment chez la personne âgée. La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg deux fois par jour en cas les patients atteints de FA et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dL. Pour le dabigatran, en cas de FA, la dose sera réduite à 110 mg 2x/j chez les plus de 80 ans. Il est recommandé de réduire la dose de rivaroxaban en cas de dégradation modérée de la fonction rénale mais pas en fonction de l'âge (3).

Enfin, les doses d'edoxaban seront réduites à 30 mg/j en cas de poids inférieur à 60 kg, de dégradation de la fonction rénale (15-50 ml/min) ou de prise concomitante d'un inhibiteur de la Glycoprotéine P.

CONCLUSIONS

Le risque de thrombose augmentant avec l'âge, les sujets âgés sont particulièrement susceptibles de recevoir et de bénéficier d'un traitement anticoagulant. Toutefois, le risque d'accidents hémorragiques est également plus élevé dans cette population. Pour ces raisons, le

rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pesé dans cette tranche d'âge avec sa réévaluation régulière, pouvant conduire à les arrêter ou à évaluer les alternatives thérapeutiques (antiagrégants plaquettaires). Les modalités d'utilisation des agents antithrombotiques doivent parfois être adaptées chez le sujet âgé.

RÉFÉRENCES

1. Barco S *et al.* New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 26 (2013) 215-224.
2. Ebadi R *et al.* Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clinical Interventions in Aging* 2009;4 165-177
3. Sardar P *et al.* New Oral Anticoagulants in elderly Adults: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Geriatr Soc* 62:857-864,2014.
4. Hugo GS, *et al.* Oral anticoagulation in octogenarians with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 223 (2016) 87-90.
5. Deedwania P. New oral Anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med* (2013) 126, 289-296
6. Huisman M.V. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med* 2015 128(12):1306-13
7. Stepińska J *et al.* Stroke prevention in atrial fibrillation patients in Poland and other European countries: insights from the GARFIELD-AF registry. *Kardiol Pol* 2016; 74(4):362-71
8. Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre, *et al.* Utilisation and safety of low molecular weight heparins. Prospective observational study in medical inpatients. *Drug Safety* 2003; 26 : 197-207.
9. Roldán V *et al.* The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 10; 62 (23):2199-204.
10. Miller CS. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012 Aug 1;110 (3):453-60

CORRESPONDANCE

Dr CATHERINE LAMBERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie
avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
catherine.lambert@uclouvain.be



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

Le NACO le plus prescrit au monde¹

Prévention des AVC et des embolies systémiques*²



Effacité et sécurité
également démontrées
dans la vie réelle³

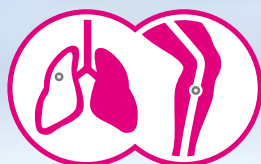
Indications également remboursées :



Traitement
des TVP²



Traitement
des EP²



Prévention
des récurrences sous forme
d'EP et de TVP²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement de la hanche²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement du genou²

* chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire

Quel type de revascularisation coronaire chez le patient de plus de 80 ans ?

Patrick C. Chenu

Which coronary revascularization method should be applied to patients aged over 80 years?

There is only little evidence regarding coronary revascularization carried out in octogenarians. Several randomized studies have been conducted, yet being mostly old and obsolete. More recent randomized clinical trials that underlie the current recommendations have included either no or only a few patients aged over 80 years, specifically excluding those patients who were frail whilst exhibiting numerous comorbidities. We must thus use our clinical common sense when extrapolating the published findings to older patients at medico-surgical meeting, involving anesthesiologists and intensivists. In all cases, a geriatric assessment should be systematically performed.

KEY WORDS

Coronary revascularization, patients aged over 80 years

Les évidences sont peu nombreuses au sujet de la revascularisation coronaire chez les patients de plus de 80 ans. Il existe de nombreuses études randomisées mais la plupart sont anciennes et obsolètes. Les études randomisées plus récentes qui sous-tendent les recommandations actuelles n'ont pas inclus (ou peu inclus) des patients de plus de 80 ans et ont exclu spécialement les patients fragiles avec de nombreuses comorbidités. Notre bon sens clinique doit donc extrapoler ces données aux patients âgés lors d'une discussion médicochirurgicale ou participer les intensivistes et les anesthésistes. L'évaluation gériatrique doit être plus systématique.

Ce chapitre est consacré au traitement non médicamenteux de l'ischémie myocardique (angor stable ou instable, infarctus de type NSTEMI mais pas les infarctus de type STEMI) chez les patients de plus de 80 ans avec une indication de revascularisation déjà posée.

Le traitement invasif de l'ischémie myocardique peut être réalisé par l'intermédiaire du cathétérisme interventionnel ou par chirurgie. Longtemps ces deux modes de revascularisation se sont opposés. Depuis 2010, des recommandations des sociétés internationales de cardiologie et de chirurgie cardiaque ont clairement balisés le choix entre ces deux possibilités dans le meilleur intérêt du patient. Ces recommandations insistent surtout sur l'intérêt d'une prise en charge pluridisciplinaire cardio-chirurgicale (« Heart team ») afin de proposer la meilleure thérapeutique pour chaque patient. Ces recommandations sont le résumé des résultats de plusieurs études randomisées et du suivi de plusieurs cohortes et registres incluant des centaines de milliers de patients. Ces recommandations ne concernent que les patients avec une maladie coronarienne isolée (pas de maladie valvulaire surajoutée).

LES REGISTRES

Il existe de très nombreux registres et suivis de cohorte, un article récent (2015) en fait la synthèse (1).

On y retrouve par exemple l'« ASCERT Trial » publié en 2012 (2) qui compare 86244 patients consécutifs de plus de 65 ans avec chirurgie coronaire à 103549 patients consécutifs du même âge (âge moyen : 74 ans) avec angioplastie coronaire. Globalement la mortalité à 4 ans est moindre avec la chirurgie mais il y a plus d'AVC (Accidents Vasculaires Cérébraux). Le problème avec les registres est que les patients dans les deux groupes (non randomisés) sont différents. Dans le groupe chirurgical la maladie

coronaire est plus sévère et dans le groupe angioplastie les comorbidités sont plus importantes entraînant souvent des contre-indications opératoires et on y retrouve la plupart des patients « fragiles ». Des conclusions sont donc difficiles à tirer.

LES ÉTUDES RANDOMISÉES

Il existe de nombreuses études randomisées mais la plupart sont anciennes (pas de DES ou même pas de stents), et sont donc obsolètes.

Les études randomisées plus récentes qui sous-tendent les recommandations actuelles n'ont pas inclus (ou peu inclus) des patients de plus de 80 ans. Un article récent dans « Circulation » fait le point de la question et conclut :

“Patients aged **≥75 years** have been markedly underrepresented in most major cardiovascular trials, and virtually all trials have excluded older patients with complex comorbidities, significant physical or cognitive disabilities, frailty, or residence in a nursing home or assisted living facility. As a result, current guidelines are unable to provide evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of older patients typical of those encountered in routine clinical practice.» (Circulation May 2016 (3))”

Prenons l'exemple de l'étude « SYNTAX » publiée dans le NEJM de mars 2009 (4) et qui constitue un pilier des guidelines. C'est une très grande étude randomisée de 1800 patients qui compare la chirurgie coronaire à l'angioplastie coronaire. L'âge moyen est de 65.1 +/- 9.7 ans ce qui est très en dessous des patients de plus de 80 ans. Nous détaillerons cette étude néanmoins plus loin dans l'article car c'est à partir de celle-là que l'on extrapole les données pour les patients plus âgés.

LES PATIENTS DE PLUS DE 80 ANS

Par rapport aux patients représentés dans les études, les patients de plus de 80 ans ont plus souvent

- Une maladie coronaire plus sévère, plus diffuse, plus calcifiée.
- Avec plus fréquemment des lésions du tronc commun.
- Une moins bonne fonction ventriculaire gauche
- Des maladies valvulaires concomitantes
- Des antécédents de chirurgie coronaire
- Des maladies pulmonaires
- Des maladies artérielles périphériques
- De l'insuffisance rénale
- Du diabète
- De l'hypertension artérielle
- Des maladies hépatiques et hématologiques

Certaines de ces comorbidités ne sont pas comptabilisées dans les deux scores de risques de décès les plus utilisés, à savoir :

- le STS score (Society of Thoracic Surgeon)
- l'EUROSCORE II.

L'EUROSCORE II prend en compte aussi une pauvre mobilité définie comme : une diminution sévère de la mobilité due à des pathologies musculo-squelettiques ou neurologiques.

Le STS score prend en compte la vitesse de marche (gait speed) comme témoin de la fragilité (frailty).

Mais rien n'est prévu pour comptabiliser la capacité fonctionnelle ou la démence et ces scores sont donc peu applicables après 80 ans.

En dehors de la mortalité les patients de plus de 80 ans ont un risque majoré de complications post procédurales (angioplastie ou chirurgie).

- AVC
- Dysfonction cognitive et *delirium*
- Insuffisance rénale
- Insuffisance respiratoire
- Hémorragies gastro-intestinale

Rappelons aussi que les études randomisées ne tiennent compte que des patients pouvant bénéficier des 2 traitements (pas de contre-indication opératoire : une indication chirurgicale typique peut se transformer en indication d'angioplastie en cas de : BPCO sévère contre-indiquant une anesthésie, cancer, démence, âge très avancé ou autres comorbidités ..., ces patients représentent une grande partie de l'activité d'angioplastie coronaire).

Donc, pour les patients de plus de 80 ans, on doit se baser sur les études randomisées de patients plus jeunes ou on a exclu les patients fragiles ou inopérables. L'analyse des comorbidités fait appel dès lors à l'expérience et au bon sens clinique lors de discussion médico-chirurgicale ou participent les cardiologues et les chirurgiens cardiaques mais aussi de façon indispensable les intensivistes et les anesthésistes.

L'âge calendrier du patient importe en fait peu mais l'âge physiologique est plus important.

LA REVASCULARISATION EN FONCTION DU TYPE D'ATTEINTE CORONAIRE

Le gold standard de la chirurgie de revascularisation est réalisé avec un maximum de conduits (pontages) artériels (mammaires) jusqu'à 75 ans, après cet âge, l'utilisation de pontages veineux devient majoritaire. L'angioplastie est réalisée actuellement le plus souvent avec des stent(s) à élution de drogue (pharmacoactif - DES) même chez les patients âgés et chez les patients sous anticoagulants.

La pathologie coronarienne peut être divisée en maladie d'un, deux et trois vaisseaux. Elle peut également atteindre le tronc commun.

Les données sont présentées avec les classes de recommandations et le niveau d'évidence.

1a) MALADIE DE 1 OU 2 VAISSEAUX N'INCLUANT PAS L'IVA PROXIMALE

Par consensus mais sans preuve l'angioplastie coronaire est préférée (IC vs IIbC pour la chirurgie dans les classes de recommandations / niveau d'évidence). (2, 5, 6)

1b) MALADIE DE 1 OU 2 VAISSEAUX INCLUANT L'IVA PROXIMALE

Deux méta-analyses dont une regroupant 1210 patients dans 9 études randomisées (7,8) ne rapportent pas de différence en terme de mortalité, infarctus ou AVC après 5 ans entre les deux modes de revascularisation. Néanmoins, il y a 5 fois plus de revascularisation itérative dans le suivi après angioplastie (à 1 an: 7.3% vs. 19.5%; à 5 ans: 7.3% vs. 33.5%).

Cette augmentation significative du taux de réintervention place la chirurgie en IA et l'angioplastie en IIaB dans les classes de recommandations / niveau d'évidence.

On voit à la lecture de ces recommandations l'importance d'un patient bien informé et éclairé qui in fine prendra part à la décision.

2) MALADIE DES 3 VAISSEAUX

La plus grande et récente étude prospective randomisée, l'étude SYNTAX (4), a inclus des patients avec maladie coronaire des 3 vaisseaux dont des troncs communs. Mille huit cent patients dont les lésions sont accessibles aux deux techniques de revascularisation ont été randomisés entre angioplastie (Stents pharmacoactifs / DES Taxus : nombre moyen 4.6 +/- 2.3 par patients) et chirurgie (Greffon artériel sur l'IVA : 95.6%, double mammaires : 27.6%, revascularisation totalement artérielle : 18.9%, uniquement greffons veineux : 2.6%). Les patients inopérables sont exclus et font partie d'un registre. L'âge moyen est de 65.1 +/- 9.7 ans ce qui est très en dessous des patients de plus de 80 ans.

En plus du nombre important de patients inclus et de son design irréprochable (prospectif et randomisé), l'étude SYNTAX a analysé l'anatomie des artères coronaires pour proposer un score de gravité. Avec le score SYNTAX il est possible de quantifier la maladie coronaire en prenant en compte : la localisation des sténoses, la localisation des occlusions totales et leur ancienneté, la présence de lésions ostiales, les calcifications, les thrombi, les tortuosités, les types de bifurcations. Ce score définit 3 terciles de risque :

- inférieur	score <23	risque bas
- moyen	score : 23-32	risque moyen
- haut	score >32	risque élevé

Après 1 et 2 ans de suivi, la chirurgie est supérieure mais cet avantage est essentiellement dû à la nécessité de nouvelles dilatations dans le groupe angioplastie. Par contre, après 4 ans de suivi il apparaît un bénéfice de survie en faveur du groupe chirurgical. De plus le nombre d'infarctus et de revascularisation itérative est significativement moindre dans le groupe chirurgical. Cependant le taux d'AVC est significativement plus élevé dans le groupe chirurgical.

A 1 an de suivi

	CHIRURGIE	ANGIOPLASTIE	
Décès	3.5%	4.4%	p=0.37
Infarctus	3.3%	4.8%	p=0.11
AVC	2.2%	0.6%	p=0.003
Nouvelle revascularisation	5.9%	13.5%	p<0.001
Total (1800 patients)	12.4%	17.8%	p<0.002
Total pour les 3 vaisseaux (1095 patients)	14.4%	23.8%	p<0.001

Après 4 ans de suivi (9)

	CHIRURGIE	ANGIOPLASTIE	
Décès	8.8%	11.7%	p=0.048
Infarctus	3.8%	8.3%	p<0.001
AVC	3.7%	2.3%	p=0.53
Nouvelle revascularisation	11.9%	23%	p<0.001

Les résultats sont les mêmes après 5 ans de suivi.

Pour les patients avec un Syntax score bas (<23), il n'y pas de différence en événements totaux (décès + infarctus + AVC + revascularisation) entre la chirurgie et l'angioplastie. Ces résultats à 1 an sont maintenus à 4 ans. Néanmoins le nombre de ré intervention itérative est toujours supérieur dans le groupe cathétérisme interventionnel à 4 ans (11 vs 21 %).

En conclusion pour les maladies des 3 vaisseaux :

- 1) la chirurgie reste le traitement de choix des maladies des 3 vaisseaux surtout avec un score Syntax moyen à élevé selon cette étude (ou les patients ont un âge moyen de 65.1 +/- 9.7 ans).
- 2) Après 4 ans, il existe un bénéfice de survie en faveur du groupe chirurgical associé à une diminution importante du nombre de revascularisations itératives et du nombre d'infarctus. Ceci implique que les recommandations classe la chirurgie en IA et l'angioplastie en IIaB (recommandation / niveau d'évidence).
Il faut noter que le stent pharmacoactif utilisé dans SYNTAX (Taxus) n'équivalait pas les stents de dernière génération actuels.
- 3) Dans les scores SYNTAX bas (<22) la seule différence entre la chirurgie et l'angioplastie est le nombre de ré intervention itérative, il n'y a pas de différence de mortalité. D'où l'importance d'un patient bien informé et éclairé.

3) TRONC COMMUN

La sténose du tronc commun est rarement isolée. En effet 65% des patients présentant une lésion du tronc commun dans l'étude SYNTAX avait un Syntax score > 32 (risque moyen à élevé) témoignant de lésions diffuses des artères coronaires en plus de la lésion du tronc commun.

Une méta analyse de 10 études (10) et le registre MAIN-COMPARE (11) totalisant 3773 patients nous apprennent que dans les groupes à risque faible il n'y a pas de différence entre la chirurgie et l'angioplastie en terme de mortalité ou d'end-points combinés (décès + infarctus + AVC) après 3 ans au prix d'une augmentation de 4 fois des procédures de revascularisation. Ces résultats sont confirmés à 5 ans dans le registre MAIN-COMPARE (10)

Sur les 705 troncs communs randomisés dans l'étude SYNTAX (12) (substudy) voici les évènements à 5 ans.

	CHIRURGIE	ANGIOPLASTIE	
Décès	14.6%	12.8%	p=0.53
Infarctus	4.3%	1.5%	p=0.03
AVC	15.5%	26.7%	p<0.01
Nouvelle revascularisation	13.6%	15.8%	p=0.44

Pour le groupe total, il n'y a pas de différence de mortalité mais il y a plus d'AVC avec la chirurgie et il y a plus de revascularisation avec l'angioplastie.

Dans les scores <33 la mortalité à 5 ans est en faveur de l'angioplastie (7.9 % vs 15.1% p=0.02) avec un taux de revascularisation identique (22.6% vs 18.6% p=0.36) (3)

Dans les scores < 22 la mortalité à 5 ans est en faveur de l'angioplastie (7.5 % vs 1.2 % p = 0.0054) et il y'a une tendance en faveur de l'angioplastie pour tous les événements (décès + infarctus + AVC + revascularisation : chirurgie 23.1 %, angioplastie 15.8 %, p = 0.088)

En conclusion : La chirurgie reste le traitement du tronc commun dans les scores SYNTAX élevé (la plupart des troncs communs). Ceci implique que les recommandations classent la chirurgie en IA et l'angioplastie en IIIB (recommandation / niveau d'évidence) dans les Syntax score élevés (>32). Néanmoins pour les score faibles (<22) et moyen (<33) le cathétérisme interventionnel est supérieur, malgré le risque d'angioplasties itératives dans le suivi et bien sûr de l'éventualité d'une chirurgie coronaire ultérieure. Une grande étude randomisée centrée sur les troncs communs est en cours.

(NB : étude publiée dans le New England Journal of Medicine fin novembre 2016 et qui conclut : l'angioplastie avec des stents pharmacoactifs (everolimus) n'est pas inférieure à la chirurgie après 3 ans de suivi pour le critère combiné d'évaluation : décès, accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde). (Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. EXCEL Trial ; November 16, 2016 at NEJM.org.)

CONCLUSIONS

Les recommandations de 2013 de la société Européenne de cardiologie (13, web addenda) proposent plutôt l'angioplastie coronaire chez le patient de plus de 80 ans avec comorbidités ou fragilité.

Mais les patients de plus de 80 ans ont été majoritairement sous représentés dans les études randomisées et la plupart de ces études ont exclus les patients âgés avec comorbidités complexes, diminution des capacités physiques ou cognitives et les patients fragiles. Les « guidelines » actuels ne proposent donc pas de recommandations « evidence based » pour traiter les patients âgés et on doit donc se baser sur les études randomisées de patients plus jeunes. L'analyse des comorbidités et de la fragilité fait appel dès lors à l'expérience et au bon sens clinique lors de discussion médicochirurgicale ou participe les cardiologues et les chirurgiens cardiaques mais aussi de façon indispensable les intensivistes et les anesthésistes. L'évaluation gériatrique doit être plus systématique.

Table W4: Indications to perform CABG or PCI in stable CAD

Clinical conditions	Type of preferred revascularization*
Single-vessel disease, non-proximal LAD, with or without diabetes mellitus.	PCI
Multi-vessel disease with SYNTAX score <22 and high surgical risk (e.g. EuroSCORE >6).	PCI
Revascularization in patient with contra-indication to surgery (severely impaired lung function, prior mediastinal irradiation, prior CABG or non-coronary cardiac surgery, bilateral carotid artery stenoses).	PCI
Elderly patient (>80 years) and co-morbidities or frailty ^b	PCI
Left main disease with SYNTAX score ≥33.	CABG
Multi-vessel disease (with or without diabetes) with LAD involvement and SYNTAX score >22.	CABG
Recurrent in-stent re-stenosis after DES implantation in proximal-mid LAD.	CABG
Revascularization in patients with concomitant significant structural heart disease also requiring surgery.	CABG
Multi-vessel disease or left main disease with SYNTAX score <22 and low surgical risk (e.g. EuroSCORE <6)	CABG or PCI
Left main disease with SYNTAX score <33.	CABG or PCI
Impaired LV function.	CABG or PCI
Renal insufficiency or dialysis.	CABG or PCI

RÉFÉRENCES

- Kozlov KL, Bogachev AA. Coronary revascularization in the elderly with stable angina. *J Geriatr Cardiol*. 2015 Sep;12(5):555-68. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.05.017.
- Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P *et al*. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012 Apr 19;366(16):1467-76.
- Michael W. Rich. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population. A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *Circulation*. 2016;133:2103–2122.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ *et al*. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34, 2949–3003.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014; 35, 2541–2619.
- Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A *et al*. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;334:617.
- Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V *et al*. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:483–491.
- Serruys PW, Farooq V, Vranckx P, Girasis C, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM *et al*. A Global Risk Approach to Identify Patients With Left Main or 3-Vessel Disease Who Could Safely and Effectively Be Treated With Percutaneous Coronary Intervention: The SYNTAX Trial at 3 Years. *JACC Cardiovasc Interv* 2012 Jun;5(6):606-17.
- Naik H, White AJ, Chakravarty T, Forrester J, Fontana G, Kar S *et al*. A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:739–747.
- Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ *et al*. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:117–124.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A *et al*.
- Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation* 2014 Jun 10;129(23):2388-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda.
- The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 2949–3003.

CORRESPONDANCE

Pr PATRICK CHENU

Cliniques universitaires Saint-Luc - Service de Cardiologie
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles

Le retour au domicile après intervention coronaire

Joëlle Kefer

Home transfer after coronary intervention

The general practitioner is commonly faced with patients coming home after having undergone coronary intervention. Given this context, the specific items that must be followed-up include potential vascular complications, administered medications for preventing stent thrombosis (antiplatelet agents), as well as the management of recurrent chest pain. General measures to prevent atherothrombosis should be applied and monitored as well.

KEY WORDS

Coronary intervention, complication, antiplatelet agents

Le médecin généraliste est très fréquemment confronté au patient coronarien qui revient au domicile après une hospitalisation pour intervention coronaire avec pose de stent.

Les points essentiels, spécifiquement liés à l'angioplastie, qu'il faut suivre sont la survenue potentielle de complication vasculaire, la prise d'antiagrégants plaquettaires pour éviter la thrombose de stents et l'absence de récurrence de douleur thoracique. Le retour au domicile après intervention coronaire est aussi l'occasion de mettre en place un changement dans le style de vie et d'appliquer les règles de prévention cardio-vasculaire générales.

Le médecin généraliste est très fréquemment confronté au patient coronarien qui revient au domicile après une hospitalisation pour intervention coronaire avec pose de stent.

Les points spécifiques liés au geste de dilatation coronaire auxquels il faut être attentif sont :

- l'accès vasculaire. Si l'examen a été réalisé par voie fémorale, l'apparition d'hématome au pli inguinal, d'une douleur importante, d'un nouveau souffle sur les vaisseaux fémoraux doit faire penser à une complication vasculaire comme un pseudo-anévrisme et doit amener à la réalisation d'un écho-doppler pour préciser le diagnostic. Si l'examen a été réalisé par voie radiale, une perte de sensibilité au niveau des doigts, un gonflement important de l'avant-bras doivent faire penser à un syndrome de loges et doit amener à un geste chirurgical de décompression en urgence ;
- la prise de médicaments spécifiques pour éviter la thrombose de stent : les antiagrégants plaquettaires. En effet, la pose d'un stent dans une artère coronaire implique la prise d'une faible dose d'aspirine associée à un inhibiteur du récepteur P2Y12 (clopidogrel, ticagrélor ou prasugrel). Les dosages et durée de prise sont renseignés sur le protocole du cathétérisme cardiaque et sur la carte d'implant donnée au patient le jour de la sortie de l'hôpital. L'interruption prématurée de ces médicaments peuvent amener au décès du patient par thrombose

aigue du stent, complication redoutable. Le choix de la médication et la durée de sa prise dépendent du type de stent (pharmacoactif ou non) et du mode de présentation du syndrome coronarien (aigu ou non) ;

- les patients insuffisants rénaux devront avoir un contrôle de biologie endéans la semaine suivant la sortie de l'hôpital afin de suivre l'évolution de la créatininémie. Une réinstauration progressive des autres médicaments potentiellement néphrotoxiques (comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) sera réalisée en fonction par le médecin traitant ;
- les patients sous anticoagulants au préalable pour une autre pathologie devront les reprendre, parfois à des dosages différents ou en combinaison avec un seul antiagrégant ;
- le médecin généraliste sera particulièrement vigilant avec les personnes âgées, souvent polymédiquées, et s'assurera de l'absence d'interférence dangereuse entre les différentes médications.

À côté de ces aspects spécifiques liés au geste d'angioplastie, le retour au domicile est le moment pour rediscuter une approche globale de la prévention cardio-vasculaire : arrêt du tabagisme, contrôle de l'hypercholestérolémie, de l'hypertension, du diabète, changement d'habitudes alimentaires, reprise d'une activité physique régulière. Des séances de révalidation cardiaque sont proposées après infarctus du myocarde mais également après angioplastie

coronaire pour angor stable, car elles ont montré dans la littérature un effet bénéfique pour le patient coronarien.

La reprise des activités professionnelles et de loisir (sport, voyage en avion, ...) devra être également précisée au patient et modulée en fonction de la sévérité de sa maladie coronarienne.

Le médecin généraliste sera bien sûr aidé sans toutes ses tâches par le cardiologue, qui doit revoir le patient endéans les 6 semaines et envisager un test fonctionnel dans les 6 mois après pose d'un stent pour rechercher la resténose. En cas d'ischémie démontrée à ce test ou en cas de récurrence de plaintes angineuses, un contrôle de coronarographie sera réalisé.

Le médecin traitant est souvent le premier interlocuteur médical lorsque le patient représente une douleur thoracique après être sorti de l'hôpital. Une démarche diagnostique systématique avec électrocardiogramme et biologie doit être réalisée sans délai, une réadmission à l'hôpital envisagée au moindre doute de récurrence de syndrome coronarien.

Le patient a souvent tendance à penser que puisque le cardiologue a posé un stent, son problème coronarien est fini, réglé. Au contraire, sa prise en charge, dont le médecin généraliste est la pierre angulaire, ne fait que commencer pour le protéger de la récurrence d'événements et de complications au long cours.

CORRESPONDANCE

Pr JOËLLE KEFER

Cliniques universitaires Saint-Luc
Cardiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Le retour à domicile après une chirurgie cardiaque

Emiliano Navarra

Home transfer after cardiac surgery

The patient's return to his own home following heart surgery constitutes a significant moment in time, reflecting his return to daily normal-life activities. Once the peri-operative phase overcome, and following the period of convalescence, the patient must very abruptly continue to life "without any medical environment". The role of the information provided to the patient during his hospital stay, as well as the cooperation between the physician, cardiologist, and surgeon, are all paramount to facilitate the patient's return to his own home.

KEY WORDS

Return at home- complications

Le retour à domicile est un moment très important après une chirurgie cardiaque et correspond au retour à la vie normale et aux activités quotidiennes pour le patient. Une fois la phase péri-opératoire passée, après une période de convalescence, le patient va se retrouver très brutalement "démédicalisé". Le rôle de l'information fournie au patient durant son séjour et la coopération entre le médecin traitant, le cardiologue et le chirurgien est alors fondamentale.

Tout doit être fait pour diminuer au maximum le taux des complications et accélérer le retour à la vie normale et aux activités quotidiennes. Pour une prise en charge optimale, il faut tenir compte de plusieurs facteurs tels que l'état préopératoire, le type d'intervention, les complications péri et post-opératoires, la situation sociale, l'état psychologique du patient. Chaque patient répond de manière différente à la chirurgie et la reprise après une opération du cœur est spécifique par rapport à la procédure chirurgicale. Malgré ces différences, cependant, certaines généralisations peuvent être faites.

IL EST NORMAL DE ...

- Ne pas avoir beaucoup d'appétit. De nombreux patients remarquent que leur sens du goût est diminué ou presque absent. Cela reviendra. Certains patients se plaignent également de nausées à l'odeur de la nourriture une semaine ou deux après la chirurgie.
- Avoir un peu d'œdème des membres inférieurs, surtout si vous avez une incision dans la jambe. Cette jambe aura tendance à gonfler. Élever les jambes aidera. Porter le bas de contention élastique si prescrits.
- Avoir des difficultés à dormir la nuit. Prendre une pilule d'antidouleur aide parfois.
- Avoir des problèmes de constipation. Utiliser un laxatif de votre choix et ajouter plus de fruits, de fibres et jus dans l'alimentation aide parfois.
- Avoir des sautes d'humeur et se sentir déprimé.
- Avoir une bosse au sommet de votre incision. Cela va disparaître avec le temps.
- Percevoir un bruit de cliquetis occasionnel ou une sensation dans la poitrine dans les premiers jours après la chirurgie. Ceci devrait se

produire moins souvent avec le temps et disparaître complètement dans les deux premières semaines. Si cela empire, il faut appeler le chirurgien.

- Avoir des douleurs musculaires au niveau des épaules et le haut du dos entre les épaules. Si une artère mammaire a été utilisée pendant la chirurgie, vous pouvez rencontrer des douleurs à la gauche de votre incision.

Soins de plaies

Après la sortie, il faut laver les plaies avec un savon doux et de l'eau chaude. Éviter de frotter vigoureusement.

- Pansement sec et iso Bétadine dermique
- Ne pas appliquer de lotions, crèmes, huiles ou poudres
- Informez le chirurgien si vous remarquez un des éléments suivants :
- Augmentation de la sensibilité de la ligne d'incision
- Augmentation de rougeur ou un gonflement autour des bords de la ligne d'incision
- Drainage de liquide
- Fièvre persistante

IL N'EST PAS NORMAL DE ...

- Avoir une douleur thoracique (angine-like) semblable au pré-op
- Frissons ou fièvre persistante > 38°
- Crachats de sang rouge vif
- Évanouissements
- La fréquence cardiaque plus rapide que 150 battements / minute avec un essoufflement ou une fréquence cardiaque irrégulière (FA? tamponnade?)
- L'apparition des nausées, des vomissements ou de la diarrhée
- Douleur abdominale sévère
- Essoufflement non soulagé par le repos ou une faiblesse soudaine dans les bras ou la jambe (exclure épanchement pleural ou tamponnade)
- Maux de tête sévères

Tableau 1 : Rôle du médecin qui prend en charge le patient dans le post opératoire

DOMAINE	RÔLE
Hygiène	Recommandation à donner sur la non prise de bain pendant 4 semaines, douche autorisée avec un savon neutre, pas à grande eau, tamponner la plaie pour séchage avec un essuie propre. NB : douche ou bain strictement interdit si plaie suintante ou non cicatrisée.
Plaie	Signaler dans les plus brefs délais toute plaie qui recommencerait à suinter ou s'ouvrir, si apparition de rougeur ou chaleur.
Douleur	Vérification avec le patient de la prescription médicale de sortie et recommandation sur la gestion des anti-douleurs
Rendez-vous	S'assurer que le patient a compris et a reçu les RDV de suivi (dans les 4 à 6 semaines chez son cardiologue et après 15 jours chez le chirurgien)
Mobilité et efforts	Recommandation sur l'interdiction de lever des charges de plus de 5kg pour la protection du sternum pendant 2 mois, pas de mouvements disymétriques, pas de choc
Fatigue et récupération post-chirurgie	Prévenir le patient d'une récupération en dents de scie, qu'une émotivité et des moments de fatigues sont tout à fait habituels les premières semaines. La marche est conseillée en respectant ses limites.
Médications	S'assurer que le patient a bien compris NB : s'assurer que le patient pourra passer dans une pharmacie
Hygiène de vie et prévention de la maladie cardiovasculaire	Renforcer les démarches entreprises tout au long de l'hospitalisation et encourager le patient à poursuivre ses efforts (tabac, gestion diabète, contrôle de l'obésité, etc...)

Tableau 2 : Rôle du médecin qui prend en charge le patient dans le post opératoire

Risque d'hémorragie lié à l'intervention chirurgicale	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de l'état clinique du patient : coloration de la peau, moiteur, froideur des extrémités ? - Surveillance des paramètres : TA, pulsations, diurèse - Vérification des pansements (couleur, quantité, aspect) - Contrôle biologique : Hémoglobine, GR, INR
Risque d'infection lié à la chirurgie et aux multiples appareillages	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de la température : si supérieure ou égale à 38°C, il faut prélever une paire d'hémoculture - Surveillance de l'état clinique de patient : frissons, transpiration. - Recherche de signes d'inflammation au niveau des points de ponctions : rougeur, chaleur, gonflement et douleur. - Contrôle biologique et évaluation de celui-ci : GB de 4000 à 10000/mm³ et CRP de 0,8 à 1,3mg/100ml - Si écoulement au niveau des plaies, faire un écouvillon de celui-ci.
Risque de troubles du rythme cardiaque lié à l'intervention	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance des paramètres : pulsation. - Réalisation d'un ECG - Surveillance de l'état clinique du patient
Risque de douleur lié à l'incision chirurgicale	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer la douleur 2 à 3 fois par jour. - Administrer des antalgiques et réévaluer la douleur après l'administration de ceux-ci.
Risque de rétention hydro sodée	<ul style="list-style-type: none"> - Prise de paramètres : TA, diurèse, (minimum 1/2cc/kg /h) et prise de poids journalière. - Surveillance de la présence d'œdèmes.
Risque de mobilité physique réduite	<ul style="list-style-type: none"> - Stimuler et encourager le patient à se mobiliser. - Travailler en collaboration avec les kinés. - Expliquer au patient l'importance de se mouvoir. - Organiser l'environnement du patient pour faciliter ses déplacements.
Risque d'ulcère de stress	<ul style="list-style-type: none"> - Rassurer le patient et répondre à ses questions. - Expliquer au patient le déroulement des soins et des examens. - Administrer des antiacides et protecteurs gastrique : IPP
Risque de lâchage des sutures	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance régulière de l'état de la plaie chirurgicale. - Position correcte du patient. - Eviter que le patient ne fasse des efforts qui pourraient être néfastes pour les sutures.
Fatigue liée à l'intervention	<ul style="list-style-type: none"> - Observer l'état clinique du patient. - Grouper les soins. - Contrôler les paramètres. - Favoriser le repos par un environnement calme.
Anxiété	<ul style="list-style-type: none"> - Rassurer et écouter le patient. - Favoriser la communication soignant – soigné, expliquer le déroulement des soins, examens. - Surveillance des paramètres. - Administration d'anxiolytique

DOCUMENTS DE SORTIE :

- lettre de sortie
- documents radiographiques
- liste médicaments
- prescription : médicale
kinesitherapeute
infirmiere



RDV MT à J 3

Cardiologue :
1 mois

Chirurgien :
3 semaines

FIL À ENLEVER
à J10-15
par
Medecin traitant
ou
Consultation
de chirurgie



KINE :
10 seances
à domicile
puis revalidation
cardiaque
à 6 semaines.



**MOBILISATION
DE CHARGE
AVEC LES BRAS**
Maximum 5 kg
Durant
**6 premières
semaines.**



SI SINTROM
alors Prise de sang :
2x / sem
jusqu'à obtention
de l'INR voulu

ORGANISATION SORTIE

6 semaines



SI PROBLÈME ORGANISATION MAISON :

Demander passage
assisant social
pour trouver
un centre de revalidation



BAIN après 6 semaines

DOUCHE
après
Jour 6
sauf
si problème
de plaie



**SI PROBLÈME
PLAIE :**
écoulement,
rougeur,
Douleur, ...

Téléphone :
02 764 6107



REVALIDATION CARDIAQUE

45 seances
à partir de la
6ème semaine.



CONDUIRE :

NON
avant 6 semaines

Après demander
avis cardiologue
lors du rendez vous
des 6 semaines

CORRESPONDANCE

Dr EMILIANO NAVARRA

Cliniques universitaires Saint-Luc
Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

De la médecine 1.0 à la médecine 3.0 : le patient connecté

Julie Melchior, Francine Ndiababo (1)

From 1.0 medicine to 3.0 medicine : the connected patient

Mobile devices, tablets, and smartphones have become essential tools in today's society, and they are also entering the healthcare field. We are slowly, but surely, approaching the e-medicine domain, inhabited by the e-patient, with all its advantages in terms of accessibility, yet also its complications, along with the need to rethink the current health care system.

KEY WORDS

Mobile device, healthcare

Les appareils mobiles, tablettes et smartphones, deviennent un outil incontournable dans la société actuelle, ils s'immiscent également dans le domaine des soins de santé. Nous rentrons doucement dans l'ère de la médecine et du patient connecté avec tous les avantages que cela représente en termes d'accessibilité, mais également ses complications et la nécessité de repenser totalement le système de soin de santé actuel.

La médecine 1.0, celle que nous avons apprise sur les bancs de l'université, celle du savoir médical détenu par les professionnels de la santé et qui a donné lieu à la relation médecin-patient traditionnelle est déjà dépassée depuis longtemps.

Le web est devenu incontournable dans le monde de la santé. En France par exemple, un patient sur deux se renseigne sur internet avant de consulter un médecin et 30% des patients atteints de maladies chroniques, échangent sur le web concernant leur maladie. Nous sommes donc déjà bien ancrés dans le monde de la médecine 2.0, celle dans laquelle le savoir médical est partagé, via le web, entre les professionnels de la santé et les futures ou potentiels patients. Mais ce sont maintenant les appareils mobiles, smartphones et tablettes, qui s'immiscent dans le domaine de la santé : nous sommes passés de 712 millions de smartphones livrés en 2012 à 1.5 milliard en 2016, avec 1.8 milliard estimé pour 2020 (1). Ce n'était donc qu'une question de temps avant l'adoption de ces appareils mobiles dans la pratique clinique sous forme d'applications médicales mobiles (« apps »).

Plusieurs « apps » sont actuellement déjà disponibles et regroupent différents thèmes adaptés à chaque profil de patient, traitant des nombreux sujets tel que la gestion du dossier médical en ligne et le monitoring du patient, la collecte et le traitement d'informations, l'aide à la prise de décision clinique, l'éducation et la formation médicales, etc. Nous nous préparons donc à rentrer dans l'aire de la médecine 3.0, la e-médecine (2). Nous nous concentrerons dans le cadre de cet article au patient cardio-gériatrique et à son suivi au domicile.

CE QUI EXISTE DÉJÀ

Les « Home Health Solutions » regroupent des dispositifs qui ont pour but d'améliorer la sécurité, le confort et la mobilité du patient dans son environnement. En voici quelques exemples.

iHealth est un moniteur à distance des paramètres cardiaques. Il consiste en une station d'accueil pour smartphones et tablettes, sur

laquelle est branché un appareil permettant la mesure de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et de la saturation en O₂. Cette application gratuite, d'usage facile permet le stockage, la gestion et le partage des données personnelles notamment avec son médecin traitant.

Les piluliers connectés sont un moyen efficace pour gérer la prise médicamenteuse à distance avec le double avantage de favoriser la compliance et d'éviter les accidents liés au surdosage. Equipés de technologies de téléassistance, télésurveillance, télémonitoring et télécontrôle, ces objets connectés permettent d'alerter le patient, son médecin ou ses proches en cas de problème.

- *L'Imedipac de Medissimo* : est un dispositif 100% made in France commercialisé depuis fin 2014. Grâce à une connexion GPRS, il permet d'adresser, de façon sécurisée, les informations à un serveur de santé qui les renvoie soit au médecin (généraliste ou spécialiste), soit à un proche. Il est disponible au prix d'environ 250€ mais également à la location au prix de 2€/mois.

- *Le Sivan de MedSecure* : est le premier à utiliser une connexion via une carte SIM intégrée pour davantage de sécurité et à disposer de batteries rechargeables permettant une autonomie de >12heures. Il est disponible en pharmacie depuis 2013 au prix de 19,9€/mois (accord d'abattement fiscal de 50%).

- *Wireless Pillbox de MedFolio* : utilise une connexion WiFi et dispose d'un système d'identification intégré permettant l'obtention des informations précises sur le traitement. Il est disponible au prix de 180€.

B-Shoe Technologies a développé avec l'aide de chirurgiens orthopédiques, de neurologues et de bioingénieurs, une chaussure de marche, la B-Shoe, permettant aux personnes âgées de retrouver leur équilibre et d'éviter les chutes

Les capteurs connectés permettent de monitorer les comportements journaliers comme le sommeil, les déplacements, l'alimentation, les voyages à la salle de bain afin d'identifier les changements dans les habitudes qui nécessiteraient une intervention.

Les systèmes intégrés de suivi et de surveillance à distance

Leur utilité a clairement été démontrée dans les conditions particulières du patient chronique et fragile, du patient âgé et isolé, ou du patient porteur d'un dispositif cardiaque. Ils offrent une organisation médicale de suivi centré sur le patient, où travaillent en collaboration étroite médecins, soignants, ingénieurs et techniciens 24h/24 et 7j/7.

La télésurveillance dans l'insuffisance cardiaque

- *Le paramètre Optivol* renseigne sur l'état de congestion du patient insuffisant cardiaque porteur d'un défibrillateur automatique implantable avec ou sans

resynchronisation. Le suivi de ce paramètre n'a pas montré de bénéfice supplémentaire significatif en termes de pronostic (3).

- Le télémonitoring dans l'insuffisance cardiaque a fait l'objet de plusieurs études dont une plus large (4) qui n'a pas vraiment montré de bénéfice par rapport à un suivi classique. Cependant, il y a des biais qui soutiennent la nécessité d'avoir des études qui évaluent de façon indépendante et approfondie les stratégies de gestion de la pathologie avant leur adoption (5).
- Trois nouvelles études sur le télémonitoring dans l'insuffisance cardiaque sont actuellement en cours, leur but étant d'évaluer un nouveau logiciel de télésuivi, le *Cordiva de Alere*. Celui-ci intègre les appareils d'auto-mesure (poids, BNP) et un suivi téléphonique personnalisé. Au-delà d'une surveillance sécurisante pour le patient et pour son médecin, ce programme aurait une valeur pédagogique, un vrai plus qui manquait aux systèmes précédents, permettant au patient d'acquiescer une meilleure visibilité sur sa pathologie pour éviter au mieux les situations à risque au quotidien. Les résultats provisoires ont montré un bénéfice par rapport au suivi traditionnel (6).

La télécadiologie est un système qui existe depuis plusieurs années et qui permet de transmettre directement au cardiologue via une liaison de téléphonie mobile des informations envoyées au Cardiomessenger (transmetteur) par l'émetteur (boîtier du dispositif implanté). Développée depuis plusieurs années, au départ par la firme Biotronik, elle a clairement montré ses bénéfices tant du point de vue médical avec une réduction relativement significative de la mortalité, du nombre d'hospitalisations et de chocs inappropriés ; que du point de vue de la qualité de vie avec un impact psychologique positif. En effet elle facilite l'acceptation du dispositif, rassure les porteurs et leurs familles et diminue le nombre des visites de contrôle inutiles.

L'AirStrip One par **AirStrip technologies** est une plateforme d'interopérabilité entre plusieurs systèmes et dispositifs mobiles, permettant une collaboration entre les différents acteurs de la santé incluant le patient lui-même. Il intègre les données recueillies des différentes sources (dispositifs implantés, objets connectés, dossiers médicaux partagés, capteurs corporels, « home health solutions », etc) dans différents établissements de soins permettant ainsi une collaboration transparente des intervenants au moment de la prise en charge.

Quelques particularités étonnantes

Steth IO est une simple coque de smartphone fabriquée à l'aide d'une imprimante 3D, avec un dispositif de capteurs couplé à une application mobile pour iOS. Il enregistre ainsi les bruits cardiaques et pulmonaires et permet la visualisation de leur signal audio. Ces informations peuvent être stockées, analysées et partagées avec son médecin traitant.

Kardia de Alivecor est un objet connecté se portant au poignet (via l'Apple watch) ou au creux de la main (via une simple coque de Smartphone) permettant l'acquisition, en un instant, d'un électrocardiogramme fiable, son analyse (grâce aux algorithmes d'apprentissage approuvés par la FDA) et son partage avec un professionnel de la santé qualifiée. Son efficacité a surtout été démontrée dans l'identification précoce de la fibrillation auriculaire silencieuse chez les patients à risque leur permettant de bénéficier du traitement adéquat avant les complications.

CE QUI EST ATTENDU LA PROCHAINE DÉCENNIE ...

On s'attend à une émergence de la surveillance proactive impliquant directement le patient. Elle consistera, par exemple, en un mini-dossier de santé bien-être contenu dans un dispositif mobile permettant aux individus de mieux comprendre et gérer leur santé physique et mentale.

Nous assisterons également à une augmentation du volume de données disponibles qui s'accompagnera à son tour du développement de dispositifs d'analyses performants pour gérer toutes ces données, avec comme finalité une amélioration de la gestion de la santé des individus. Nous pourrions imaginer l'application de ces dispositifs à la génétique afin d'offrir aux cliniciens davantage d'informations sur les différentes pathologies et ainsi identifier le traitement le plus approprié à chaque situation.

Dans la prochaine décennie, les objets connectés permettant les soins à domicile seront aussi populaires que les dispositifs portables actuels et nos experts comptent en améliorer la performance en y intégrant des « apps » de plus en plus intelligentes. Ils seront, par exemple, capables d'effectuer des examens médicaux de base sans la présence d'un médecin, ou encore, capables de surveiller en permanence notre état de santé en nous poussant vers des choix de comportement sain.

De plus, les consultations virtuelles pourraient naturellement devenir une partie intégrante de la pratique médicale permettant une disponibilité à moindre coût des grands spécialistes du bout du monde et donc une amélioration de l'accessibilité pour tous.

Nous attendons également l'évolution des technologies moins intrusives nécessitant le moins d'interaction possible avec le patient. Un exemple assez insolite est celui d'un lit d'hôpital capable de collecter les données et les paramètres du patient sans la nécessité d'interagir avec celui-ci.

Enfin le développement de l'impression 3D, une technologie en plein essor, est également attendu. Sa capacité à fabriquer rapidement des implants d'excellente qualité, faits sur mesure et à un prix abordable réduira considérablement le temps d'attente d'un traitement salvateur.

LA TÉLÉ-MÉDECINE, UN PROGRÈS, OUI, MAIS À QUEL PRIX ?

DES DONNÉES PRIVÉES ET SÉCURISÉES?

La technologie progresse très rapidement, mais les risques inhérents à ce développement progressent aussi vite. Les données actuellement récoltées par certaines applications ou réseaux sociaux, restent vulnérables. Nous faisons confiance à internet en communiquant des données personnelles sous prétexte qu'elles sont protégées par un simple mot de passe. Malheureusement, l'adoption des nouvelles technologies a rapidement dépassé la mise en place de barrières afin de sécuriser et privatiser nos données. Alors qu'en sera-t-il des données médicales ? Peut-on assurer la confidentialité, l'intégrité et l'accès à ces données personnelles sachant que les cyberattaques sont de plus en plus menaçantes, sophistiquées et fréquentes ?

En 2014, la e-médecine, suite à l'explosion de « devices » connectés contenant des données médicales et leurs intégrations dans des systèmes de gestion, en fait l'industrie la plus à risque d'attaques potentielles. Il faut savoir que la valeur des données médicales est de loin la plus élevée par rapport aux autres industries. Le vol « d'identité médicale » a augmenté de 21% de 2013 à 2014 et le prix de chaque identité peut varier de 50 à plus de 1000\$. Ces données volées peuvent être utilisées pour des particuliers comme pour des fraudes à grande échelle (notamment dans le domaine des prescriptions médicamenteuses). Il apparaît donc impératif de repenser complètement le système de sécurité des données médicales, que ça soit pour les smartphones et leurs applications, les données de recherche, les e-mails et autres systèmes de messagerie, les communications par internet, ... (7)

L'ACCÈS AUX DONNÉES

Il existe donc un risque lié au vol des données, mais qu'en est-il de la simple utilisation de ces dernières. À qui donne-t-on le droit de consulter nos données ? Lorsque nous branchons nos bracelets connectés ou que nous téléchargeons une nouvelle application, vérifions-nous qui peut accéder aux données ? La réalité est que nous ne maîtrisons que partiellement leur diffusion. Ces données serviront bien entendu à des fins commerciales, mais pas seulement. Pensons-nous au domaine des assurances ? Des mutuelles ? Arrivera-t-on au stade de l'obligation du port du bracelet pour être assuré ? Du monitoring permanent de la vie quotidienne afin de vérifier notre mode de vie sain, notre alimentation, notre activité physique, notre consommation d'alcool, ... ? Jusqu'où pourrions-nous rester libres de toute connexion et de toute intrusion dans notre sphère privée ? (8)

LES NOUVEAUX COMPORTEMENTS

Nous venons d'évoquer la possibilité de suivre le rythme cardiaque et l'ECG en permanence, et ce que cela pourrait apporter au patient lors de recherche de fibrillation auriculaire ou après la mise en route d'un traitement par bêtabloquant, ... Mais qu'en est-il du « patient » sain, branché en permanence sur ses données de pouls ou de tension artérielle qui voit ses chiffres monter en flèche avant une réunion importante ? Ne va-t-on pas créer une anxiété permanente, un « auto-centrage quasi narcissique mais complètement stérile » (8) d'une grande majorité de personnes saines ? Nous espérons (probablement à juste titre) que ces technologies pourraient changer les comportements sociétaux délétères, par exemple l'obésité secondaire à la malnutrition, mais nous voyons déjà apparaître des comportements obsessionnels liés à l'idée de manger sain, l'orthorexie, un véritable trouble alimentaire. Il faut donc se poser la question de notre capacité à relativiser, à comprendre et interpréter les données que nous récoltons.

LA FIABILITÉ MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE ?

De plus, le problème majeur des « Apps » est qu'il n'existe à ce jour, pas de distinction claire entre une application de bien-être (activité physique, régime sain, ..) et une application à visée médicale (diagnostique ou thérapeutique). La frontière entre le « patient » et le « consommateur » devient de plus en plus floue et la majorité de ces applications n'ont aucune réelle valeur médicale, et ne pourront donc pas offrir une prise en charge optimale aux réels « patients ». Quelle responsabilité les développeurs ou ceux qui propose ces services sont-ils capables d'offrir ? La réponse reste peu claire. Du point de vue des professionnels de santé, il reste des doutes

concernant la valeur scientifique de ces applications et sont réticent quant à l'utilisation de ces applications, du moins dans le processus de décision médicale (9).

SANS OUBLIER ...

Nous ne parlerons pas dans cet article de toute l'infrastructure à repenser ou à mettre en place pour l'évolution vers une médecine connectée. Citons notamment le problème de la responsabilité médicale ou de celle des « nouveaux » acteurs du système de soins de santé, le cadre assurantiel, juridique et évidemment le système de remboursement. Il manque encore, également cruellement d'inter-opérabilité entre les différentes applications. L'entrée dans cette nouvelle aire de la médecine 3.0 est complexe et nécessiterait plus d'un article pour en comprendre la complexité ainsi que les tenants et aboutissant de chacun de ces points.

CONCLUSIONS

Nous vous avons présenté un aperçu de ce que la e-médecine pouvait apporter, déjà dans un futur proche, mais également pour les années à venir, en nous concentrant sur le patient cardiogériatrique et son retour ou maintien à domicile. Nombre de ces applications et systèmes intégrés pourront leur apporter plus de sécurité et de suivi intensif, tout en les impliquant d'avantage et d'une manière peu invasive.

Cependant, cette évolution vers une médecine connectée demandera de repenser complètement la vision de la relation médecin-patient et l'implication du patient dans sa prise en charge, de mettre en place un cadre juridique et assurantiel nouveau et solide, sans oublier le sérieux problème de la protection des données médicales.

RÉFÉRENCES

1. International Data Corporation. 2016-06-01. URL: <http://www.idc.com>
2. http://www.zeblogsante.com/category/sante_3-0/
3. M Bohm *et al.* OptiLink HF study. 2015
4. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, *et al.* Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;
5. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP. Telemonitoring in patients with heart failure. *New Engl J Med* 2010; doi 10.1056/NEJMoa1010029.
6. JESFC 2016
7. Filkins BL, Kim JY, Roberts B, Armstrong W, Miller MA, Hultner ML *et al.* Privacy and security in the era of digital health: what should translational researchers know and do about it? *Am J Transl Res* 2016 Mar 15;8(3):1560-80. eCollection 2016
8. <http://www.theconnectedmag.fr/>
9. Cowie MR, Bax J, Bruining N, Cleland JG, Koehler F, Malik M, *et al.* e-Health: a position statement of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2016 Jan 1;37(1):63-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehv416. Epub 2015 Aug 24.

CORRESPONDANCE

Dr JULIE MELCHIOR ET Dr FRANCINE NDIANABO
Centre de Cardiologie de la Couronne,
consultantes aux Clinique universitaires saint Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

LE LOUVAIN MÉDICAL MET À L'HONNEUR LES PROFESSEURS ÉMÉRITES



Philippe Baele | Michel Brex | Pedro Buc Calderon | Christian Chatelain
Marie-Christine Closon | Chantal Daumerie | Jean-François Deneff
André Goffinet | Patrick Goubau | Jan Lerut | Yves Louagie | Christian Swine
Jean-Paul Tomasi | Carl Vanwelde



PHILIPPE BAELE

Diplômé médecin de l'UCL en 1976, Philippe Baele débute comme assistant en médecine interne à l'hôpital St-Michel. Il se spécialise dès 1977 en anesthésie-réanimation à l'UCL et à la Mayo Clinic, où il travaillera également avec le Pr. Housmans grâce à une bourse de la Fondation St-Luc (1988). En 1981, il intègre l'équipe de chirurgie cardio-vasculaire et thoracique des Cliniques universitaires Saint-Luc. Il y accompagne l'introduction de nouvelles techniques chirurgicales, telles que la greffe cardiaque et la chirurgie de l'aorte thoracique.

De 1993 à 2003, Philippe Baele est chef du Service d'anesthésiologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et maître de stages UCL. Il double le nombre de candidats spécialistes du réseau pour anticiper le numerus clausus. Militant pour des mandats à durée fixe non renouvelables, il refuse un 3e mandat. Il est nommé professeur ordinaire clinique en 2003.

Coordinateur national de l'étude européenne SANGUIS de 1989 à 2005, il mène deux études nationales BIOMED et une étude KCE, concernant la pratique clinique de la transfusion. De 1992 à 2003, il est membre du bureau

de la Société belge d'anesthésie-réanimation, qu'il préside en 2001-2002. De 2004 à 2015, il enseigne les aspects éthiques et médico-légaux au DES interuniversitaire de transfusion.

Sur le plan international, Philippe Baele enseigne dans le cadre des DES d'anesthésie de Cotonou (108 diplômés de 13 pays) et Ouagadougou, du *Curso Intenacional de Transfusión*, à Rosario (90 diplômés de 14 pays d'Amérique Latine).

Il enseigne, entre autres, en Bolivie, Equateur, Guinée-Bissau, Lituanie, Mozambique, et Ouzbékistan. Il a participé à la création du Fonds Baele-Rémion (Fondation Roi Baudouin) en 2015, et organisé 6 congrès.

Philippe Baele a 4 enfants et 10 petits-enfants. Au total, il aura presté... 2.805 gardes de nuit/WE !



MICHEL BRECX

Licencié en sciences dentaires de l'UCL (1974), ce fils de général accomplit son service militaire comme dentiste à bord de la Godetia à la Force Navale. Ayant le goût du voyage et de la découverte, il obtient son *Licenciatus odontologiae* (PhD) et sa spécialisation en parodontologie à Århus (DK) en 1979. Passionné par la recherche tant fondamentale que clinique, il se spécialise dans les domaines du biofilm dentaire, de la stéréologie du parodonte et celui des antiseptiques.

Michel Brex devient responsable de la parodontologie à l'UCL et y soutient une deuxième thèse de doctorat en 1981. Il travaille ensuite dans la recherche à Farmington (USA), Berne, où il rédige sa troisième thèse de doctorat, et à Winnipeg (Canada). Revenu en Belgique en 1991, il exerce son métier de parodontologue et continue la recherche en tant que professeur free-lance à Tübingen, Hambourg, Homburg, Mayence, Ratisbonne, Dresde et Nimègue (NL). Après trois ans à l'ULB, il est nommé responsable du Service de Parodontologie aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 2011.

Michel Brex co-fonde la Société Belge de parodontologie (1980) et la Fédération Européenne de Parodontologie (1991), dont il est président en 2002. Il a obtenu le Prix de la Recherche de la société *Mouth, Head and Neck Pathology* ainsi que celui de *Geistlich Biomaterials*, et est membre d'honneur du Département de parodontologie de l'Université du Connecticut, des Sociétés belge et indienne de Parodontologie et de l'Académie internationale Pierre Fauchard. Conférencier international, Michel Brex est aussi membre du Rotary Vésale qui soutient les enfants séparés de leur famille et accueillis par les Cliniques universitaires Saint-Luc.

Ces cinq dernières années, il a dirigé deux thèses de doctorat à l'UCL et une à Lovanium (RDC). Il est l'auteur de 162 publications et autant d'abstracts.



PEDRO BUC CALDERÓN

Diplômé pharmacien à l'Université du Chili, Pedro Buc Calderón quitte son pays lors du coup d'état militaire qui a renversé le président Salvador Allende. Arrivé en Europe, il obtient le degré de docteur en sciences pharmaceutiques à l'UCL. Durant sa carrière, il effectue des séjours postdoctoraux au Max Planck Institut de Médecine Expérimentale à Heidelberg, au *National Institute of Environmental Health Sciences* en Caroline du Nord et à l'Université du Minnesota. En 2009, l'Université Arturo Prat (Iquique, Chili, sa ville natale) lui décerne le titre de Docteur *Honoris Causa*.

Pedro Buc Calderón est professeur de la Chaire de toxicologie et ancien directeur du groupe de recherche Toxicologie et Biologie du cancer à l'UCL. Son activité de recherche est axée sur l'étude des mécanismes moléculaires conduisant à la mort cellulaire lors d'un stress oxydatif. Son intérêt se porte sur les liens moléculaires entre l'induction de la mort cellulaire (apoptose/nécrose) et l'homéostasie redox de la cellule.

Il accorde une attention particulière à l'étude des mécanismes impliqués dans l'acquisition de résistance de la cellule tumorale vis-à-vis de thérapies pro-oxydants.

Auteur de plus de 120 publications scientifiques, Pedro Buc Calderón a dirigé 12 thèses de doctorat. Orateur dans plusieurs conférences internationales, en Europe ainsi qu'aux États-Unis, au Japon, en Chine, en Australie, au Brésil, à Cuba et au Chili, il est professeur invité au sein de différents programmes de doctorat en biochimie à l'Université fédérale de Santa Catarina (Brésil) et à l'Université du Chili.

Ces dernières années, dans le cadre du développement de l'*Institute d'Ethnopharmacologie* (IDE) dont il est co-fondateur, Pedro Buc Calderón s'intéresse aux produits naturels isolés à partir de plantes de l'*altiplano* chilien comme médicaments thérapeutiques potentiels contre le cancer.



Né à Louvain en 1950, Christian Chatelain étudie à l'Université de Namur puis à l'UCL, dont il est diplômé docteur en médecine en 1975.

Étudiant-chercheur dans le laboratoire d'hématologie du Pr. Gérard Sokal dès 1971, il rejoint en 1973 le laboratoire d'hématologie expérimentale du Pr. Michel Symann et participe aux travaux de recherche sur l'hématopoïèse. En 1975, il se spécialise en médecine interne et en particulier en hématologie.

En 1979, Christian Chatelain travaille à Paris sur la production des plaquettes sanguines avec le Pr. Marcel Bessis. En 1980, le Pr. ED Thomas, Prix Nobel de médecine 1990, l'accueille dans son service à Seattle et le fait participer aux premières greffes de moelle osseuse. En 1981, Christian Chatelain reprend à Seattle puis à San Diego ses travaux sur l'hématopoïèse plaquettaire dans le laboratoire des Prs. Harker et Burstein. Il y met au point une mesure de la ploïdie des mégacaryocytes en culture qui lui permet, à son retour à l'UCL en 1983, de découvrir un progéniteur de la lignée plaquettaire : la LD-CFU-MK, qui s'est avérée plus tard être la première cellule à répondre à la thrombopoïétine.

En 1990, Christian Chatelain est nommé chef de clinique associé en hématologie dans le service du Pr. André Bosly aux Cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne où, avec le Pr. Sarah Baatout et le Pr. Bernard Chatelain, son frère, il publie les premiers travaux sur le rôle du cytosquelette dans la polyploïdisation des mégacaryocytes. En 2000, il fonde avec son frère et les Prs. Jean-Michel Dogné (U Namur) et François Mullier, une plate-forme d'hémostase qui deviendra le NTHC (Namur Thrombosis and Hemostasis Center). Il y participe aux travaux sur les anticoagulants oraux directs et le rôle des microvésicules dans la thrombogenèse liée aux pathologies malignes.



Durant sa carrière académique, Marie-Christine Closon était professeure d'économie de la santé à l'Université Catholique de Louvain, au sein de l'École de santé publique.

Elle poursuit actuellement son activité scientifique en dehors de l'UCL, dans le cadre de ses activités au sein de l'asbl Centre interdisciplinaire de Benchmarking Économie et Santé, dont elle assure la gestion journalière.



Chantal Daumerie est diplômée en médecine en 1975 avec grande distinction et commence une spécialité en médecine interne. Grâce à un mandat d'aspirant du Fonds National de la Recherche scientifique (FNRS), elle étudie l'influence de la somatostatine sur l'absorption intestinale des nutriments dans le laboratoire de diabétologie du Pr. Henquin, de 1978 à 1981.

Spécialiste en médecine interne, en endocrinologie et nutrition (1982), en médecine nucléaire (1984) et en diabétologie, chargée de cours et chef de clinique, elle se consacre surtout à la pathologie thyroïdienne, sur les conseils du Pr. André Lambert.

Grâce à la multidisciplinarité des Cliniques universitaires Saint-Luc, Chantal Daumerie introduit la cyto-ponction à l'aiguille fine dans la prise en charge des nodules thyroïdiens, met l'accent sur l'importance du screening thyroïdien pré-natal, et sur une meilleure prise en charge des patients atteints d'orbitopathie basedowienne et de cancer thyroïdien.

Chantal Daumerie fait activement partie de plusieurs sociétés scientifiques internationales dont l'*European Thyroid Association* (ETA), l'*American Thyroid Association* (ATA) et l'*European Group of Graves Orbitopathy* (EUGOGO). Elle a présidé le *Belgian Thyroid Club* (2004-2009). Elle a participé à des études cliniques internationales phase 2 dans le cancer thyroïdien, et voudrait initier une phase 1 dans le traitement préventif de la maladie de Basedow (vaccin). Ayant collaboré à diverses études académiques et est l'auteur principal de 60 articles *peer reviewed*, Chantal Daumerie a cependant toujours accordé la priorité absolue au patient.

Ses projets sont la mise à disposition de son expérience et la concrétisation des projets médicaux non réalisés. Epouse du Pr. André Goffinet, elle aime s'occuper de ses petits-enfants et souhaite également consacrer du temps aux voyages, à la botanique et à l'art.



Jean-François Deneff est diplômé en médecine (1976), licencié en sciences biomédicales (1978) et agrégé de l'enseignement supérieur en médecine (1982). Sa carrière est articulée autour de quatre axes : recherche biomédicale, pédagogie, coopération universitaire internationale et exercice de nombreuses responsabilités institutionnelles au sein de l'UCL.

Sa recherche biomédicale est centrée sur les pathologies de la thyroïde. Il est l'auteur de plus de 80 articles et 50 communications, et promoteur d'une quinzaine de thèses de doctorat et d'agrégation. Lauréat de deux prix scientifiques et du Prix du Secteur des Sciences de la Santé en 2015, il est titulaire de plusieurs distinctions honorifiques belges ou étrangères.

Professeur ordinaire depuis 1999, Jean-François Deneff introduit dans ses cours les technologies numériques, s'investit dans la problématique de la transition entre enseignement secondaire et université, et effectue des recherches sur les causes d'échec en

1^{re} année. Président de l'Ecole des sciences biomédicales, il participe à la création de ses programmes de baccalauréat et de master.

Responsable de plusieurs projets de coopération au développement, il a été président de la Commission au développement (CUD) des universités francophones belges. En 1999, il fonde *Pédagogie Médicale*, seule revue internationale francophone du domaine. Il a animé de nombreux ateliers de formation des enseignants et de sensibilisation à la gouvernance dans le monde. Il est co-président du conseil pédagogique de la Conférence Internationale des Doyens des facultés de Médecine d'Expression Française (CIDMEF).

Prorecteur pour les affaires médicales de 2001 à 2009, Jean-François Deneff est également à la base de la création du CEFO et a présidé le Conseil scientifique du Fond de développement pédagogique (FDP - IPM). Depuis 2011, il est le coordonnateur pour l'enseignement du Secteur des sciences de la santé.



ANDRÉ GOFFINET

Diplômé en médecine à l'UCL avec la Plus Grande Distinction en 1975, André Goffinet se spécialise en neurologie, est reconnu en 1979 et présente en 1984 une thèse d'agrégation en Neurologie du Développement.

Il séjourne pendant un an à la *Harvard Med School* et au *Mass Gen Hospital* avant de revenir au Centre de Recherche du Cyclotron de Louvain-la-Neuve, où il contribue à installer et diriger l'équipe de Tomographie à Positrons de 1984 à 1989.

En 1989, il accepte un poste de professeur de physiologie à Namur, où il reprend ses recherches en neurobiologie du développement. Durant cette période, il clone en particulier le gène *Reelin*.

André Goffinet réintègre l'UCL en 2001 en tant que professeur d'embryologie, et son équipe découvre et étudie alors un nouveau mécanisme de guidage axonal impliquant les gènes/protéines *Celsr3* et *Fzd3*.

Epoux du Pr. Chantal Daumerie, André Goffinet espère avoir le temps et la santé pour rester au fait des progrès scientifiques, profiter de ses petits enfants et s'intéresser aux questions écologiques.



PATRICK GOUBAU

Après des humanités classiques, Patrick Goubau est diplômé Docteur en médecine, chirurgie et accouchements à l'Université de Gand en 1976. Cette même année, il se marie à Marie-Colette Godts, avec qui il aura 5 enfants qui leur donneront 11 petits-enfants.

En 1977, il obtient le diplôme de médecine tropicale à Anvers et part pour le Rwanda, où il reste à l'hôpital de Rwamagana jusqu'en 1983. Il y pratique une médecine très générale allant de césariennes à l'organisation de campagnes de vaccination, en passant par la formation d'infirmières.

De retour en Belgique en 1983, il se spécialise en biologie clinique et plus particulièrement en microbiologie à la KUL, sous la direction des Prs. Jozef Vandepitte et Jan Desmyter. Nommé dans le staff de virologie de l'Hôpital universitaire de Leuven en 1988, il passe aux Cliniques universitaires Saint-Luc et à l'UCL en 1996, en succession au Pr. Monique Lamy. En 2000, il prend la direction du labora-

toire de Référence SIDA, suite au départ du Pr. Guy Burtonboy. Il accompagne le transfert des laboratoires vers la tour Rosalind Franklin et est nommé, de 2003 à 2006, directeur du laboratoire de biologie clinique, au moment où le Pr. Jacques Rahier, anatomopathologiste, est chef de département.

Quelque temps après la nomination du Pr. Michel Delmée comme chef du Département des laboratoires, Patrick Goubau devient en 2008 chef du Service de microbiologie.

Depuis 2011, il travaille à temps partiel à 80%, réservant en fin de carrière plus de temps à sa vie familiale et à la préparation de sa retraite, qu'il espère heureuse. Il a profité de cette période pour obtenir le brevet de guide nature et avoir ainsi une corde de plus à son arc lors de l'éméritat. Académique clinique depuis 1996, il est actuellement professeur clinique.



JAN LERUT

Jan Lerut se forme en chirurgie à la KUL, à l'Université de Düsseldorf et à l'UCL. Il se dirige vers la transplantation d'organes, intérêt qui résulte en un *fellowship* en transplantation hépatique aux Universités de Paris-Sud et de Pittsburgh sous la direction des Prs. Bismuth et Starzl.

Il devient directeur du programme de transplantation de l'Inselspital à Bern de 1987 à 1991. Jan Lerut joue un rôle important dans le monde de transplantation d'organes; en témoignent ses présidences de la *Belgian Transplantation Society*, du *Liver and Intestinal Allocation Committee (ELIAC)* d'*Eurotransplant (ET)*, de l'*European Society for Organ Transplantation (ESOT)*, et l'*International Liver transplantation Society*. Sous sa présidence de l'ELIAC, le système MELD a été introduit au sein de ET. Sa présidence de l'ESOT est dédiée au développement de la communauté de transplantation européenne et d'un programme d'éducation en transplantation.

Professeur ordinaire de l'UCL en 2001, il est nommé chef de service associé (1995) puis chef (2011) du Service de chirurgie et transplantation abdominale jusqu'en 2013. Il devient directeur du Centre de Transplantation de l'UCL en 2007 et président du master complémentaire en chirurgie du Réseau Santé Louvain en 2012.

Jan Lerut est membre de multiples conseils (Conseil Supérieur de la Santé...) et sociétés scientifiques. Editeur du livre *Regenerative medicine applications in organ transplantation*, il est l'auteur de 320 articles, 25 chapitres de livre et 24 films scientifiques. Orateur dans plus de 600 congrès, il a organisé 48 meetings, dont les congrès ESOT (2015, Bruxelles) et ILTS (Chicago, 2015) et Seoul (2016). Sa recherche fondamentale et clinique est dédiée au développement de techniques en transplantation hépatique, la valeur de cette transplantation en oncologie hépatobiliaire et l'utilisation d'immunosuppression minimale.



YVES LOUAGIE

Né à Ixelles le 5 février 1951, Yves Louagie s'engage dans la formation médicale aux Facultés universitaires Notre-Dame de la Paix à Namur. Il est promu Docteur en médecine de l'UCL avec la plus grande distinction et les félicitations du jury en juillet 1976.

Il se spécialise ensuite en chirurgie aux Cliniques universitaires Saint-Luc, au *King's College hospital* de Londres (*registrar*, FRCS) et effectue une recherche expérimentale sur les techniques de reconstruction veineuse par tissu autologue dans le laboratoire du Pr. L. Lambotte. Il se forme en chirurgie cardio-vasculaire et thoracique auprès des Prs. Ch. Chalant, R. Ponlot et P. Jaumin, ce qui lui permet d'entamer sa carrière aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne aux côtés du Pr. J.-Cl. Schoevaerdt. Après une résidence en chirurgie cardiaque à l'Institut de cardiologie de Montréal et à l'*University of Western Ontario*, il développe à l'UCL la chirurgie des arythmies cardiaques.

Yves Louagie participe à l'activité polyvalente du Service en chirurgie cardiaque, vasculaire et thoracique, y compris la transplantation. Il poursuit une activité d'enseignement et de recherche clinique - il est (co-)auteur de plus de 130 publications et abstracts - et défend une thèse d'agrégation de l'enseignement supérieur en 1996. Sa carrière chirurgicale s'achève au grade de professeur clinique agrégé et de chef de Service associé.

La vie se poursuit par une activité nouvelle d'écrivain et de photographe, avec des conférences, des articles et un livre consacré au philosophe Montaigne (*Montaigne de lettres et de pierres*), ainsi que des recueils photographiques (*Nuit blanche, Ten days in China, La Pluie et le Verseau*). Pour l'instant, Yves Louagie refait le grand périple à travers l'Europe de 1580, décrit dans le *Journal de Voyage* : ce sera l'*Odyssée de Monsieur de Montaigne*.



Diplômé médecin de l'UCL en 1975 et spécialiste en médecine interne en 1980, Christian Swine exerce dans un hôpital bruxellois où il est interpellé par les soins aux patients âgés. Après une formation à Oxford en 1986, il met en place un service de gériatrie reconnu et réalise une recherche sur le vieillissement cardio-vasculaire au GRC à Baltimore.

Dès 1987, la Faculté de médecine de l'UCL lui confie la coordination de l'enseignement de la gériatrie et, dès 1988, il a l'opportunité de créer le service de gériatrie aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne, inauguré en 1991 et premier du genre à l'UCL et en Fédération Wallonie-Bruxelles.

Chef de service, professeur clinique puis ordinaire, Christian Swine poursuit une carrière d'enseignant à l'UCL, en interuniversitaire et à l'*European Academy for Medicine of Ageing*. Chercheur à l'Institut de recherche Santé et société (IRSS), il suscite et encadre des travaux doctoraux sur

le thème de la fragilité, au sein d'une équipe de recherche dynamique qui publie de nombreux articles dans des revues internationales. Profondément engagé dans les activités cliniques et la réflexion éthique auprès des patients âgés fragiles, il se réjouit de voir que de nombreux gériatres actifs dans les hôpitaux du réseau UCL et d'ailleurs sont issus de son école.

Christian Swine préside la Commission d'agrément des spécialistes en gériatrie et s'investit dans des activités de services tant scientifiques qu'associatives. Actif à la Société Belge de Gérontologie et de Gériatrie, dont il a été président, il est membre co-fondateur de l'*European Union Geriatric Medicine Society*, et préside les comités de gestion de plusieurs prix et fonds de recherche à la Fondation Roi Baudouin. A côté de ces responsabilités, Christian Swine consacre des moments précieux à sa famille et à ses passions, la sculpture, l'art topiaire et la peinture.



Jean-Paul Tomasi est diplômé docteur en médecine à l'UCL (1979), spécialiste en biologie clinique (1985) et docteur en sciences biomédicales (2002). Il s'intéresse à la biologie clinique en deuxième doctorat sous l'impulsion du Pr. Jacques De Plaen.

C'est chez le Pr. Jacques Berthet qu'il entame sa carrière de biologiste en 1979, et chez le Pr. Pierre Masson qu'il se forme à l'immunologie clinique. En 1981, il effectue un stage en sérologie dans le laboratoire du Pr. Simone Stadtsbaeder. Il y rencontre sa future épouse, Anne-Françoise, avec qui il aura deux enfants, Claire et Vincent. Il ne quittera plus ce laboratoire jusqu'à son éméritat.

En 1985, Jean-Paul Tomasi dépose un brevet UCL et publie son premier article dans le *Journal of Clinical Microbiology*. Suite à cette publication, il est invité comme *fellow* à Stanford dans le Centre de recherche en maladies infectieuses de Palo Alto.

En 1993, il se spécialise dans la surdité auto-immune avec l'aide du Dr. Cao

Ming Yu de l'Université de Shanghai. Leurs travaux, effectués en collaboration avec les Prs. Michel Gersdorff et Guy Rousseau, se concluent en 1996 par le dépôt d'un brevet UCL et la publication d'un article dans le *FASEB journal*. Le Pr. T. J. Yoo de l'université du Tennessee le pilote dans sa thèse de doctorat en sciences biomédicales, qu'il présente en 2002.

Chef de laboratoire aux Cliniques universitaires Saint-Luc, Jean-Paul Tomasi est membre du Collège d'Experts de l'INAMI depuis 1990. En 1999, il est élu président de l'*European Ligand Assay Society* et est l'organisateur de sept congrès internationaux.

En 2009, le Pr. J. S. Remington de l'Université de Stanford lui fait l'honneur d'une reconnaissance officielle, sous forme d'une monographie reprenant son apport au diagnostic de la toxoplasmose dans le laboratoire de Palo Alto.

En décembre 2016, il recevra à Londres le Prix *Rose of Paracelsus, the symbol of exemplary medical practice*.



Une vie écrite en mots simples :

Carl Vanwelde est médecin généraliste à Anderlecht depuis 1975. Un village dans la ville, avec des placettes et des fontaines, où grouille la vie. Une commune multiculturelle où se concentrent trois hôpitaux, les lieux de culte d'une demi-douzaine de religions différentes, un terminal TGV, une équipe de football réputée, bref, un concentré de vie idéal pour y pratiquer une médecine passionnante.

C'est cette médecine-là que

Carl Vanwelde a la chance de partager depuis 1995 avec les futurs médecins formés à l'UCL, que ce soit en tronc commun ou en filière spécialisée. Sa première expérience en auditoire ? La création du cours d'*Introduction à la médecine générale*, évoluant vers le vaste secteur de la médecine générale actuel. Il pratique un enseignement vivace, interactif, intégrant des vidéos réalisées par les étudiants au chevet de patients dans toute la Belgique, avec l'aide de leur médecin traitant, ce qui leur valut un superbe reportage de France 3.

Son parcours pédagogique est prolongé par la création de dizaines de pratiques virtuelles préliminaires à une installation définitive, incluant une prospection géographique, sociologique et financière, après une analyse fine de ses compétences personnelles. Une filière d'édition consacrée aux soins de première ligne et à la personne âgée, en collaboration avec les Presses Universitaires de Louvain (P.U.L.), chapeaute actuellement cet enseignement. Et si le meilleur était pour la fin ? Il collabore en effet au cours "Médecine, culture et créations", où médecine et culture se font mutuellement fête.

Plus de 40 ans ont passé depuis que l'UCL attribua son diplôme à Carl Vanwelde, et 20 ans depuis qu'elle lui confia une tâche d'enseignement : *"Les deux s'interpénétrèrent et furent un vrai bonheur. Je la quitte avec reconnaissance"*.

SERLAIN®

20 mg/ml x 60 ml Susp. Orale € 14,45
50 mg x 30 comprimés € 14,48
50 mg x 60 comprimés € 16,45
50 mg x 100 comprimés € 29,85
100 mg x 30 comprimés € 14,48
100 mg x 100 comprimés € 29,85

La marque originale à bas prix



Commandez vos échantillons et vos brochures patients sur www.pfizerpro.be



Le retour de votre original

161025 - Octobre 2016



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



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : Serlain 50 mg comprimés pelliculés. Serlain 100 mg comprimés pelliculés. Serlain 20 mg/ml solution à diluer pour solution buvable. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Comprimés pelliculés de 50 mg de sertraline : Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de sertraline équivalent à 50 mg de sertraline. Comprimés pelliculés de 100 mg de sertraline : Chaque comprimé pelliculé contient du chlorhydrate de sertraline équivalent à 100 mg de sertraline. Solution à diluer pour solution buvable de 20 mg/ml de sertraline : La solution à diluer pour solution buvable de 20 mg/ml de sertraline contient 20 mg de sertraline (sous forme de chlorhydrate) par ml. Excipients à effet notoire: butylhydroxytoluène, éthanol et glycérol. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés pelliculés de sertraline : Comprimé pelliculé Les comprimés pelliculés de 50 mg de sertraline sont des comprimés pelliculés sécables, blancs, de forme capsulaire (13,1 x 5,2 mm), gravés 'ZLT150' sur une face et 'PFIZER' sur l'autre. Le comprimé peut être divisé en doses égales. Les comprimés pelliculés de 100 mg de sertraline sont des comprimés pelliculés blancs, de forme capsulaire (13,1 x 5,2 mm), gravés 'ZLT100' sur une face et 'PFIZER' sur l'autre. Solution à diluer pour solution buvable de sertraline : Une solution incolore limpide contenue dans un flacon en verre brun. Le flacon a un bouchon à visser avec une pipette graduée qui est incorporée dans le bouchon. **4.1 Indications thérapeutiques :** La sertraline est indiquée dans le traitement de : Episodes dépressifs majeurs. Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs. Trouble panique, avec ou sans agoraphobie. Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) chez l'adulte ainsi que chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans. Trouble d'anxiété sociale. Etat de stress post-traumatique (ESPT). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie **Traitement initial Dépression et TOC :** Le traitement par la sertraline doit être débuté à la dose de 50 mg/jour. **Trouble panique, ESPT et trouble d'anxiété sociale :** Le traitement sera débuté à la dose de 25 mg/jour. Après une semaine, la dose sera augmentée à 50 mg une fois par jour. Ce schéma posologique a montré qu'il réduisait la fréquence des effets indésirables précoces caractéristiques du trouble panique. **Adaptation posologique ; Dépression, TOC, trouble panique, trouble d'anxiété sociale et ESPT :** Chez les patients ne répondant pas à une dose de 50 mg, une augmentation de dose est possible. Les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 50 mg à des intervalles d'au moins une semaine, jusqu'à un maximum de 200 mg/jour. Les changements de dose ne doivent pas être effectués plus d'une fois par semaine, compte tenu de la demi-vie d'élimination de la sertraline qui est de 24 heures. L'effet thérapeutique peut se manifester dans les 7 jours. Cependant, des périodes plus longues sont généralement nécessaires pour obtenir une réponse thérapeutique, en particulier pour les TOC. **Entretien :** La dose administrée au cours d'un traitement à long terme doit correspondre à la dose minimale efficace, les adaptations posologiques étant fonction de la réponse thérapeutique individuelle. **Dépression ;** Un traitement à plus long terme peut également être approprié pour la prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la majorité des cas, la dose recommandée pour la prévention des récurrences d'EDM est identique à celle utilisée pendant l'épisode en cours. Les patients dépressifs doivent être traités sur une période suffisamment longue d'au moins 6 mois pour assurer la disparition des symptômes. **Trouble panique et TOC ;** Tout traitement continu dans le trouble panique ou les TOC doit être réévalué régulièrement, car la prévention des rechutes n'a pas été démontrée dans ces troubles. **Utilisation chez le sujet âgé ;** Chez le sujet âgé, la dose doit être soigneusement adaptée en raison du risque accru d'hypotension. **Utilisation en cas d'insuffisance hépatique.** L'utilisation de sertraline chez les patients présentant une maladie hépatique doit être effectuée avec précaution. Les insuffisances hépatiques doivent recevoir des doses plus faibles ou plus espacées. La sertraline ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique sévère, compte tenu de l'absence de données cliniques disponibles. **Utilisation en cas d'insuffisance rénale ;** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux. **Population pédiatrique - Enfants et adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif ;** Entre 13 et 17 ans : dose initiale de 50 mg une fois par jour. Entre 6 et 12 ans : dose initiale de 25 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par jour après une semaine. Une augmentation secondaire de la dose est possible par paliers de 50 mg sur une période de plusieurs semaines si nécessaire. La dose maximale est de 200 mg par jour. Il faut cependant tenir compte du poids généralement plus faible des enfants par rapport à celui des adultes en cas d'augmentation de dose de 50 mg et plus. Les modifications de dose ne doivent pas être effectuées à des intervalles de moins d'une semaine. L'efficacité n'est pas démontrée dans le trouble dépressif majeur de l'enfant. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant de moins de 6 ans. **Mode d'administration** La sertraline doit être administrée une fois par jour, le matin ou le soir. Les comprimés de sertraline peuvent être administrés pendant ou en dehors des repas. La solution à diluer pour solution buvable de sertraline peut être administrée pendant ou en dehors des repas. La solution à diluer pour solution buvable de sertraline doit être diluée avant utilisation. **Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline.** Une interruption brutale doit être évitée. Lors de l'arrêt du traitement par la sertraline, la dose doit être progressivement réduite sur une période d'au moins une à deux semaines, afin de réduire les risques de réactions de sevrage. Si des symptômes indésirables apparaissent après une diminution de la dose ou lors de l'interruption du traitement, une reprise de la dose précédemment prescrite peut être envisagée. Par la suite, le médecin pourra continuer à diminuer la dose, mais de façon plus progressive. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés. Un traitement concomitant par inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) est contre-indiqué en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec des symptômes tels qu'agitation, tremblement et hyperthermie. Le traitement par sertraline ne doit pas être débuté dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. Le traitement par sertraline doit être interrompu au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO réversible. La prise concomitante de pimozide est contre-indiquée. L'utilisation simultanée de la solution à diluer pour solution buvable de sertraline et de disulfirame est contre-indiquée à cause de la teneur en alcool de la solution à diluer pour solution buvable. **4.8 Effets indésirables :** Les nausées constituent l'effet indésirable le plus fréquent. Dans le traitement du trouble d'anxiété sociale, des dysfonctionnements sexuels (échec à l'éjaculation) chez l'homme sont survenus chez 14 % des sujets sous sertraline contre 0 % de patients recevant le placebo. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et du souvent de nature transitoire lorsque le traitement se poursuit. Le profil des effets indésirables fréquemment observé au cours des études en double aveugle contrôlées par placebo, effectuées chez les patients atteints de TOC, de trouble panique, d'ESPT et de trouble d'anxiété sociale a été similaire à celui observé au cours des études cliniques menées chez les patients atteints de dépression. Le Tableau 1 présente les effets indésirables observés au cours de l'expérience post-commercialisation (fréquence non déterminée) et des études cliniques contrôlées par placebo (portant sur un total de 2 542 patients sous sertraline et de 2 145 patients sous placebo) portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. L'intensité et la fréquence de certains des effets indésirables figurant dans le Tableau 1 peuvent diminuer avec la poursuite du traitement, et ne conduisent généralement pas à l'interruption du traitement. **Tableau 1 : Effets indésirables ;** Fréquence des effets indésirables observés au cours des études cliniques contrôlées par placebo portant sur la dépression, le TOC, le trouble panique, l'ESPT et le trouble d'anxiété sociale. Analyse groupée et expérience post-commercialisation (fréquence non déterminée). Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$). **Infections et infections.** Fréquent : Pharyngite. Peu fréquent : Infection du tractus respiratoire supérieur, rhinite. Rare : Diverticulite, gastro-entérite, otite moyenne. **Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes).** Rare : Néoplasme. **Affections hématologiques et du système lymphatique.** Rare : Lymphadéno-pathie. Fréquence indéterminée : Leucopénie, thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire.** Peu fréquent : Hypersensibilité. Rare : Réaction anaphylactique. Fréquence indéterminée : Allergie. **Affections endocriniennes.** Peu fréquent : Hypothyroïdie. Fréquence indéterminée : Hyperprolactinémie, sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : Appétit diminué, appétit augmenté. Rare : Diabète, hypercholestérolémie, hypoglycémie. Fréquence indéterminée : hypotension, hyperglycémie. **Affections psychiatriques.** Très fréquent : Insomnie (19 %). Fréquent : Dépression **, personnalité, cauchemars, anxiété **, agitation **, nervosité, diminution de la libido, bruxisme. Peu fréquent : Hallucinations **, agressivité **, humeur euphorique **, apathie, pensées anormales. Rare : Trouble de conversion, toxicomanie, trouble psychotique **, paranoïa, idées/comportement suicidaires **, somnambulisme, éjaculation précoce. Fréquence indéterminée : Rêves morbides. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : Sensations vertigineuses (11 %), somnolence (13 %), maux de tête (21 %). Fréquent : Paresthésies **, tremblements, hypertonie, dysautonomie, trouble de l'attention. Peu fréquent : Convulsions **, contractions musculaires involontaires **, coordination anormale, hyperkinésie, amnésie, hyposthésie **, troubles du langage, vertiges orthostatiques, syncope, épilepsie **. Rare : Coma **, choréo-athétose, dyskinesie, syndrome de Gilles de la Tourette, troubles sensoriels. Fréquence indéterminée : Perturbation des mouvements (y compris spasmes extrapyramidaux, notamment hyperkinésie, hypertonie, dystonie, grimaces de dents ou troubles de la marche). Ont également été notifiés des signes et des symptômes associés au syndrome sérotoninergique ou au syndrome neuroleptique malin : dans certains cas associés à l'utilisation concomitante de médicaments sérotoninergiques et incluant agitation, confusion, diaphorèse, diarrhée, fièvre, hypertension, rigidité et tachycardie. Akathisie et agitation psychomotrice. Spasme Cérébro-Vasculaire (y compris Syndrome de Vasospasme Cérébrale réversible et syndrome de Caill-Fleming). **Affections oculaires.** Fréquent : Troubles visuels. Peu fréquent : Mydriase **. Rare : Glaucome, trouble de la sécrétion lacrymale, scotome, diplopie, photophorie, hyphéma. Fréquence indéterminée : Troubles de la vision, pupilles inégales. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : Acouphènes **. Peu fréquent : Douleur auriculaire. **Affections cardiaques.** Fréquent : Palpitations **. Peu fréquent : Tachycardie. Rare : Infarctus du myocarde, bradycardie, troubles cardiaques. Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QTc, torsades de pointes. **Affections vasculaires.** Fréquent : Bouffées de chaleur *. Peu fréquent : Hypertension **, bouffées vasomotrices. Rare : Ischémie périphérique, hématurie. Fréquence indéterminée : Saignements anormaux (notamment saignement gastro-intestinal). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Fréquent : Bâillement **. Peu fréquent : Broncho-spasme **, dyspnée, épistaxis. Rare : Laryngospasme, hyperventilation, hyperventilation, stridor, dysphonie, hoquet. Fréquence indéterminée : Maladie pulmonaire interstitielle. **Affections gastro-intestinales.** Très fréquent : Diarrhée (18 %), nausées (24 %), sécheresse buccale (14 %). Fréquent : Douleur abdominale **, vomissements **, constipation **, dyspepsie, flatulences. Peu fréquent : Oesophagite, dysphagie, hémorroïdes, hypersécrétion salivaire, pathologie de la langue, brucations. Rare : Mélène, rectorragie, stomatite, ulcérations de la langue, pathologie des dents, glossite, ulcérations buccales. Fréquence indéterminée : Pancréatite. **Affections hépatobiliaires.** Rare : Anomalies de la fonction hépatique. Fréquence indéterminée : Effets hépatiques sévères (notamment hépatite, ictère et insuffisance hépatique). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Fréquent : Eruption cutanée **, hyperhidrose **. Peu fréquent : Œdème périorbitaire **, œdème du visage, purpura **, alopecie **, sueurs froides, sécheresse de la peau, urticaire **, prurit. Rare : Dermatite, dermatite bulleuse, éruption hollilaire, texture peilueuse anormale, odeur cutanée anormale. Rares notifications de réactions indésirables cutanées graves : par ex. le syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquent : Arthralgie **, myalgie **. Peu fréquent : Arthrose, faiblesse musculaire, douleur dorsale, contractions musculaires. Rare : Pathologie osseuse. Fréquence indéterminée : Crampes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires.** Peu fréquent : Nycturie, rétention urinaire **, polyurie, pollakiurie, trouble de la miction, incontinence urinaire **. Rare : Oligurie, retard de la miction. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Fréquent : Trouble de l'éjaculation (14 %). Très fréquent : Echec de l'éjaculation **. Peu fréquent : Hémorragie vaginale, dysfonctionnement sexuel, dysfonctionnement sexuel féminin, irrégularités menstruelles. Rare : Ménorragie, vulvo-vaginite atrophique, balanoposthite, écoulement génital, priapisme **, galactorrhée **. Fréquence indéterminée : Gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Très fréquent : Fatigue (10 %). Fréquent : Douleur thoracique **, malaise. Peu fréquent : Œdème périphérique, frissons, pyrexie **, asthénie **, sueurs. Rare : Hernie, diminution de la tolérance au médicament, trouble de la marche. **Investigations.** Peu fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase **, augmentation de l'aspartate aminotransférase **, diminution du poids **, augmentation du poids **. Rare : Anomalies du sperme, augmentation du cholestérol sanguin. Fréquence indéterminée : Anomalies des paramètres biologiques, altération de la fonction plaquettaire. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures.** Rare : Blessure. **Actes médicaux et chirurgicaux.** Rare : Procédure de vasodilatation. Si des événements indésirables surviennent au cours d'une dépression, d'un TOC, d'un trouble panique, d'un ESPT ou d'un trouble d'anxiété sociale, le terme organique est reclassé par terme organique des études sur la dépression. Un cas de néoplasie a été notifié chez un patient traité par la sertraline contre aucun cas dans le bras placebo. * Ces événements indésirables sont également survenus au cours de l'expérience post-commercialisation. ** Le dénominateur utilise le nombre de patients globalement pour un sexe : sertraline (1 118 hommes, 1 424 femmes) ; placebo (926 hommes, 2 129 femmes). Pour le TOC, études de 1 à 12 semaines à court terme uniquement. *** Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été notifiés au cours d'un traitement par la sertraline ou peu de temps après l'interruption du traitement. **Symptômes de sevrage observés lors de l'interruption du traitement par la sertraline.** L'interruption de la sertraline (en particulier lorsque l'arrêt est brutal) entraîne généralement des symptômes de sevrage. Des sensations vertigineuses, des troubles sensoriels (tels que paresthésies), des troubles du sommeil (tels que insomnie et rêves intenses), une agitation ou une anxiété, des nausées et/ou des vomissements, des tremblements et des maux de tête sont parmi les symptômes les plus fréquemment notifiés. Généralement, ces événements sont de sévérité légère à modérée et sont spontanément résolus ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Il est par conséquent recommandé, lorsque le traitement par la sertraline n'est plus nécessaire, de procéder à une interruption progressive par une diminution graduelle de la posologie (voir rubriques 4.2). **Population âgée.** Les ISRS et les IRSN, y compris la sertraline, ont été associés à des cas d'hypotension cliniquement significative chez les patients âgés, qui peuvent être exposés à un risque plus important de présenter cet événement indésirable. **Population pédiatrique.** Chez plus de 600 patients pédiatriques traités par la sertraline, le profil général des effets indésirables a généralement été similaire à celui observé dans les études chez l'adulte. Les effets indésirables suivants ont été notifiés au cours des études contrôlées (n = 281 patients traités par la sertraline) : Très fréquent ($\geq 1/10$) : maux de tête (22 %), insomnie (21 %), diarrhée (11 %) et nausées (15 %). Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : trouble thoracique, manie, pyrexie, vomissements, anorexie, labilité émotionnelle, agressivité, agitation, nervosité, troubles de l'attention, sensations vertigineuses, hyperkinésie, migraine, somnolence, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale, dyspepsie, cauchemars, fatigue, incontinence urinaire, éruption cutanée, épistaxis, flatulences. Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, tentatives de suicide, convulsions, troubles extrapyramidaux, paresthésies, dépression, troubles visuels, hyperventilation, anémie, trouble de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, cystite, herpes simplex, otite externe, douleurs auriculaires, douleurs oculaires, mydriase, malaise, hématurie, éruption cutanée pustuleuse, rhinite, blessure, diminution du poids, contractions musculaires, rêves anormaux, apathie, albuminurie, pollakiurie, polyurie, douleur thoracique, troubles menstruels, alopecie, dermatite, troubles cutanés, odeur cutanée anormale, urticaire, bruxisme, bouffées vasomotrices. Fréquence indéterminée : énération. **Date de classe.** Les études épidémiologiques, réalisées principalement chez les patients âgés de 50 ans et plus, montrent une augmentation du risque de fractures osseuses chez les patients recevant les ISRS et les antidépresseurs tricycliques. Le mécanisme expliquant ce risque est inconnu. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostatin 11, Place Victor Horta, 401 40, B-1000 Bruxelles (site internet : www.afmps.be ; e-mail : adversedrugreactions@afmps.be). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Pfizer S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Serlain 50 mg comprimés pelliculés : BE157324. Serlain 100 mg comprimés pelliculés : BE157351. Serlain 20 mg/ml solution à diluer pour solution buvable : BE226755. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** A. Date de première autorisation : Serlain 50 mg comprimés pelliculés : 14/02/1992. Serlain 100 mg comprimés pelliculés : 14/02/1992. Serlain 20 mg/ml solution à diluer pour solution buvable : 17/09/2001. B. Date de renouvellement de l'autorisation : NA. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 10/2015. Sur prescription médicale.**

SÉANCE D'HOMMAGE DE LA FONDATION SALUS SANGUINIS AU PROFESSEUR GUY CORNU



En date du 17 octobre 2016 était organisée au Château Saint-Anne par les Amis de la Fondation Salus Sanguinis une séance d'hommage au Professeur Guy Cornu. Le Louvain Médical a souhaité perpétuer cet évènement en publiant dans leur intégralité les quatre discours prononcés à l'occasion de cet évènement.

Outre son investissement majeur dans la Fondation Salus Sanguinis dont témoignent les discours, le Professeur Guy Cornu, président de l'ECU-UCL (Enseignement Continu Universitaire) pendant de nombreuses années, a également contribué activement au succès de notre revue en éditant des numéros spéciaux annuels à chacun de leurs congrès. Tout le comité éditorial du Louvain Médical tient à lui exprimer sa gratitude et sa reconnaissance.



Discours du Professeur Georges-Albert Dal, Président du Conseil d'Administration de la Fondation d'Utilité Publique Salus Sanguinis



Mesdames,
Mesdemoiselles,
Messieurs,

C'était le 9 janvier dernier. Philippe Stroobant et moi avons reçu la lettre suivante par la voie électronique :

Cher Georges et Philippe,

Après plus de 40 ans d'activités et 25 années de conseiller scientifique au sein de Salus Sanguinis, rentrant par ailleurs dans ma quatre-vingtième année, je me dois de vous présenter ma démission et de vous demander de ne pas renouveler mon mandat d'administrateur au sein de la Fondation.

J'ai gardé pour Salus Sanguinis l'enthousiasme et l'admiration vis-à-vis des nombreux objectifs que vous avez contribué à réaliser tout le long de ces années. Sachez que je vous en serai toujours reconnaissant. La recherche médicale est indispensable pour améliorer la qualité des soins, et donc de la vie ! Je formule des vœux de pleine réussite pour vos futurs projets et vous assure de mon fidèle soutien. Je serais très sensible à ce que vous transmettiez mon souvenir amical à tous les membres du Conseil d'administration, notamment à mes collègues médecins.

Je vous remercie enfin, tous les deux, de votre remarquable dévouement à la cause de la Fondation et vous prie d'agréer, chers amis, l'assurance de ma profonde amitié.

Ainsi donc, Guy Cornu mettait à exécution un projet qu'il avait déjà évoqué à quelques reprises, mais dont nous espérions tous secrètement qu'il le postposerait.

Tout est dit dans cette lettre, qui est bien à l'image de son auteur, alliant précision scientifique, chaleur humaine et élégante modestie. Quel paradoxe en effet que d'entendre exprimer sa reconnaissance celui à qui elle est due au tout premier chef ! Et cette évocation discrète de « plus de 40 ans d'activités » par la cheville ouvrière de Salus Sanguinis depuis sa création. Depuis 1975, ce qui était à l'origine une association sans but lucratif, devenue depuis une fondation d'utilité publique, œuvre sans relâche à l'accomplissement de la mission qu'elle s'est fixée : stimuler et soutenir la recherche dans le domaine des maladies du sang, de la moelle osseuse et des ganglions. Année après année, nous participons au financement de programmes de recherche sélectionnés par notre comité scientifique avec l'aval du FNRS.

Ce soutien à la recherche, indispensable à l'amélioration de la qualité des traitements hématologiques et donc à l'accroissement des chances de guérison des patients, nous le devons à l'ensemble de nos donateurs, et à tous ceux qui, de façon totalement bénévole, œuvrent au sein de notre conseil d'administration, du comité d'organisation et des ressources et du comité scientifique. Vous me permettrez de ne pas citer ici les noms de tous ces membres bénévoles car en fait, nous sommes ici en famille et nous nous connaissons tous.

Faut-il insister sur le rôle primordial du secrétaire scientifique, fonction que Guy Cornu a exercée pendant 25 ans, avant de passer le relais à Pierre Coulie. Ce rôle important d'initiative et de coordination, il l'a exercé tout en menant l'impressionnante carrière que nous lui connaissons, qui le vit s'investir dans la recherche, l'enseignement et le soin aux malades, l'approche humaine du patient étant pour lui primordiale.

Nous nous souvenons de la lecture qu'il faisait au conseil d'administration des avis longuement motivés du comité scientifique, accompagné des explications nécessaires à l'usage des non-médecins qui en atténuaient l'aridité

et nous permettaient de faire les bons choix parmi les programmes de recherche qui nous étaient proposés.

Aussi, en sa séance du 29 février dernier, le conseil d'administration de notre fondation a pris acte de la décision de Guy Cornu de ne pas demander le renouvellement de son mandat d'administrateur. Il l'a fait avec regret, mais avec une immense gratitude. Il a été décidé, à l'unanimité, de lui conférer le titre de « membre fondateur » honoraire et de faire figurer son nom en tête des membres du comité d'honneur car telle est bien la place qui lui revient. En lui faisant part de ceci, nous ajoutons : « Nous sommes en quelque sortes orphelins, mais d'un père encore bien vivant que nous comptons remercier comme il convient ».

Tel est, Mesdames et Messieurs, l'objet de la réunion de ce soir. Il ne s'agit pas de reproduire la brillante et émouvante séance académique organisée en 2002 à l'occasion de l'éméritat de Guy Cornu. Ceux d'entre nous qui ont eu la chance d'y assister s'en souviennent encore. Il ne s'agit pas non plus de faire une sorte d'addendum à cette séance car l'éméritat n'a pas mis fin à l'activité de Guy Cornu : il a encore trouvé le temps de devenir président de l'Ordre des médecins du Brabant d'expression française, président du Club médical de Bruxelles, de participer à l'activité de diverses sociétés scientifiques de pédiatrie et d'hématologie, et d'œuvrer au sein de notre fondation.

Ces remerciements, nous les avons voulus simples et chaleureux : nous sommes ici tous les membres actifs de la fondation, les membres de la famille de Guy Cornu, Anne et leurs enfants et petits-enfants, que je salue, et des amis proches.

Le professeur Christiane Vermylen va évoquer Guy Cornu médecin, chercheur et professeur, et son fils Emmanuel a accepté de se livrer à un exercice bien difficile : nous parler de son père et d'évoquer la vie privée et familiale de celui dont le blason pourrait porter la fière devise : « Penser scientifiquement, agir humainement ».

Un mot encore pour faire part de mon amicale gratitude à notre vice-président, Philippe Stroobant dont le rôle parmi nous est primordial. Il l'a été cette fois encore dans la conception et l'organisation de cette soirée qui lui doit tout, et son intervention clôturera les exposés qui vont suivre.



Discours du Professeur Christiane VERMYLEN, membre du Conseil d'Administration de Salus Sanguinis



Cher Monsieur Cornu

Je pourrais résumer ce que je souhaite vous dire en une seule phrase : « Heureux celui qui trace un chemin, heureux ceux qui peuvent y cheminer »¹ Parmi les nombreux chemins que vous avez tracés, j'ai choisi d'en illustrer quatre.

Le premier chemin que je souhaite mentionner est celui créé par votre formidable don de l'enseignement. En tant que professeur, vous avez entraîné dans votre sillage tant d'étudiants. Sur les bancs de l'UCL nombreux sont ceux qui ont été touchés par votre enseignement, votre enthousiasme, votre façon exemplaire d'aborder l'enfant et sa famille, votre souci d'encourager chacun. Vous étiez notre exemple, notre modèle. J'ai eu le grand bonheur de faire partie de ces étudiants et même de pouvoir cheminer à vos côtés durant plusieurs années. Ce fut une belle école.

Le second est le chemin créé par le médecin : par votre souhait de soulager, de guérir, de faire progresser sans cesse la médecine. Votre engagement était sans limite, vous le viviez et vous le partagiez. Vous vous êtes toujours investi de A à Z. Vous avez réalisé de grandes premières au sein des Cliniques. Vous avez ouvert un chemin qui a permis de conforter la place des Cliniques à un niveau international. Tant de patients, tant de médecins vous sont

reconnaisants. Tous ceux qui vous ont rencontré restent immensément attachés à vous.

Le troisième chemin est celui qui a ouvert de nouveaux espoirs au niveau médical, de nouveaux horizons. Grâce à la Fondation Salus Sanguinis dont vous avez été l'un des instigateurs, vous avez permis à tant de chercheurs de mener à bien leurs projets. Votre indéfectible soutien à la recherche, votre lecture attentive de tous les projets et votre capacité à les résumer nous ont toujours impressionnés.

Le quatrième est le chemin de l'Ecole que vous avez ouvert aux enfants malades. Père inspirateur, fondateur, administrateur, vous avez lutté pour obtenir un local au sein des Cliniques et à partir de là, un nouveau chemin s'est créé, celui de l'Ecole Escale. Le nombre d'implantations ne fait que croître, les chemins s'étendent et s'entrelacent. Même absent, vous continuez à abreuver nos débats. Les personnes qui vous ont côtoyé dans cette belle aventure me disent : « Son regard irradiait une forme de complicité qui « nous » rendait membres d'une même famille que ce soit l'UCL ou Escale. Son intelligence des hommes et des faits nous portait et son sourire se faisait « énergisance et bienveillance ¹ ».

Cher Monsieur Cornu, ces chemins sont là et nous avons eu la chance de pouvoir y cheminer. Nous tâchons de les protéger et de les entretenir et nous essayons de les prolonger pour surmonter de nouveaux obstacles et aborder de nouveaux défis.

Pour tout cela, nous tous ici présents vous remercions et nous vous souhaitons un très joyeux anniversaire

¹ Patrick Tyteca, Président du Conseil d'Administration de l'Ecole Escale





Mesdames,
Mesdemoiselles,
Messieurs,

Permettez-moi, au nom de toute notre famille, spécialement de ma mère, de mon frère, le Professeur Olivier Cornu, et de ma sœur, le Docteur Anne-Sophie Cornu, de remercier sincèrement les Amis du Professeur Guy Cornu d'avoir organisé cette séance d'hommage en son honneur.

Assurément, les Amis du Professeur Guy Cornu sont de bons amis, de très bons amis.

S'ils m'ont invité à prendre la parole ce soir, moi un des trois enfants du Professeur Guy Cornu et le seul qui n'ait pas suivi son exemple en ne devenant pas médecin, sans doute ont-ils espéré que je puisse vous parler dans une langue vernaculaire que les non-médecins comprennent ; sans doute ont-ils également pensé qu'en donnant la parole à un enfant du Professeur Cornu ceci permettrait d'évoquer la vocation première de mon père, celle qui fut la sienne avant de devenir un spécialiste reconnu de l'hématologie et de l'oncologie. Le Docteur Guy Cornu est d'abord un pédiatre, le médecin des enfants. Un homme qui a consacré toute sa vie aux enfants, qui aime les enfants, les enfants qu'il a soignés comme ses propres enfants et ses petits-enfants².

Cette vocation de mon père pour la pédiatrie, c'est à l'Université de Lovanium, à Kinshasa, alors dénommée Léopoldville, qu'il y répondit. Les cliniques universitaires de Lovanium étaient à cette époque encore un des fleurons du système des soins de santé en Afrique. L'on y prodiguait des soins dans des conditions similaires à celles qui prévalaient en Belgique métropolitaine. C'était encore l'époque des missionnaires aux longues barbes et aux soutanes blanches, mais c'était aussi déjà la période des rebellions de la force publique et des troubles civils qui marquèrent dramatiquement les premières années de la République indépendante du Congo. L'époque avait un côté héroïque et si on prête parfois au Professeur Guy Cornu d'être un « enragé » de son travail c'est sans doute au Congo qu'il fut atteint de ce virus. En voici le récit : soignant aux urgences un jeune congolais qui avait été attaqué par un chien errant, le Docteur Cornu fut mordu à sang par ce jeune patient. Celui-ci avait ainsi réagi à la vue d'un verre d'eau que lui tendait une infirmière, à

l'époque une religieuse flamande³. Le diagnostic fut vite posé. La phobie de l'eau est un symptôme de la rage. Malheureusement, aucun vaccin n'était alors disponible au Congo et il ne semblait pas y avoir de réserves en Belgique de sorte que le destin du Docteur Guy Cornu aurait pu s'arrêter prématurément au milieu des années 1960. C'est d'ailleurs ce que dut penser ma chère Maman. Alors qu'elle était enceinte de mon frère aîné et qu'elle ignorait tout de l'incident que mon père venait de vivre au service des urgences, elle vit au milieu de l'après-midi débarquer chez elle le Recteur magnifique de l'Université de Lovanium, Monseigneur Luc Gillon, accompagné du Doyen de la Faculté de médecine, le Professeur Roger Eeckels. Sans faire preuve d'un excès de précaution, tous deux lui présentèrent leurs condoléances anticipées car mon père était alors, selon leurs dires, condamné à mourir dans les septante-deux heures dans d'atroces souffrances.

Puisque nous sommes tous là, vous vous en doutez, il n'en fut rien. Heureusement, grâce à un message envoyé par radio amateur et capté à Genève, et surtout grâce à la Fondation Rockefeller, un DC-8 fut affrété sous le bénéfice de l'urgence depuis les Etats-Unis pour apporter le précieux sérum et mon père fut sauvé.

De cet épisode qui pour notre famille connut un dénouement heureux, mais qui fut tragique pour l'enfant que mon père soignait, car lui ne put être sauvé à temps, le Docteur Cornu a conservé cette volonté inébranlable de lutter contre la souffrance et la maladie. Elle marque toute sa vie, bien davantage que sa seule vie professionnelle.

A Lovanium, mon père va s'intéresser aux maladies du sang et c'est là qu'il devint très vite et très jeune un des meilleurs spécialistes des drépanocytoses, maladies particulièrement fréquentes dans les populations d'origine africaine subsaharienne.

Sa formation d'hématologue, il la compléta ensuite à Paris, à l'Hôpital des Enfants malades.

Achevant sa formation à Paris en 1966, Papa aurait dû regagner le Congo. Sa nomination comme Professeur à l'Université de Lovanium l'y attendait. Les événements qui secouèrent alors la République congolaise, la percée que venaient de faire depuis la région des Grands Lacs le mercenaire belge Jean Schramme et toute son affreuse clique, allaient toutefois bousculer les relations déjà difficiles entre la Belgique et son ancienne colonie, ainsi que les plans de carrière du Docteur Cornu. Un retour au Congo n'était plus envisageable.

Le Docteur Cornu fut alors appelé par le Professeur Roger De Meyer, chef du département de pédiatrie au sein des cliniques universitaires Saint-Raphaël, à fonder au sein des cliniques de l'Université catholique de Louvain, à l'époque encore unitaire, la première unité d'hématologie pédiatrique.

¹ Emmanuel Cornu est avocat au Barreau de Bruxelles et Président des Grandes Conférences Catholiques.

² Jean-François, Marie-Aline, Pierre-Hadrien, Valentine, Elisabeth, Pauline et Antoine.

³ de la Congrégation des Sœurs de la Foi, originaire de Tiel, en Flandre occidentale.

Il fallait alors avoir la foi en la science et une grande espérance pour mener à bien cette tâche. En 1967, quand le Docteur Cornu commença à soigner les enfants atteints de la leucémie, le taux de guérison était de 0 %. Tous les enfants frappés de cette terrible maladie mourraient. C'est alors qu'avec le Professeur Gerhard Sokal et toute l'équipe qui fut la sienne à Saint-Raphaël, à Leuven, puis après à Saint-Luc, à Woluwe, ils se lancèrent dans les premiers traitements de chimiothérapie et réussirent sinon à guérir, du moins à permettre des rémissions de plus en plus longues.

Une étape très importante dans la lutte contre la leucémie fut assurément la première greffe de moelle osseuse en Belgique, que le Docteur Cornu accomplit en 1972. Une seconde étape fut la greffe de sang de cordon qu'il fut également le premier à accomplir en Belgique en 1988. Ces premières médicales allaient changer la donne.

Ainsi, en 2002, au moment où notre père prit son éméritat, plus de 90 % des enfants atteints de leucémie pouvaient espérer non plus une rémission, mais bien une guérison.

Les progrès de la médecine sur ces quarante dernières années relèvent sans doute du miracle, mais aussi de la ténacité des équipes de recherche, de ceux qui ont dispensé les soins, médecins et infirmières, mais aussi du soutien qu'ils ont reçu d'associations telles en particulier que la Fondation Salus Sanguinis.

Notre père nous le dit souvent, pour lui, un de ses enfants malades est vraiment guéri quand, plusieurs années après avoir posé le diagnostic médical de guérison, il les voit se marier et avoir eux-mêmes des enfants en pleine santé. Il nous le répète de temps en temps, c'est là pour lui la plus belle récompense de tout son travail.

Les premières médicales que notre père réalisa, quand nous étions enfants, il ne nous en parlait pas. Il préférerait s'intéresser à nous plutôt que de souligner ses réussites professionnelles. Ce n'est que plus tard, spécialement à l'occasion de son éméritat, que l'on prit réellement conscience du chemin parcouru.

Enfants, nous n'imaginions pas les souffrances indicibles auxquelles notre père était confronté dans sa vie de pédiatre et hématologue. Pour nous, c'était un père qui tout en étant disponible pour ses enfants aux moments importants de leur vie, consacrait sa vie à son travail, c'est-à-dire aux soins de ses patients, à la clinique et à l'enseignement. Ses journées étaient longues. En semaine, ses enfants le voyaient habituellement tôt le matin, quand il nous conduisait au Collège dans ses Peugeot 504 successives, avant de rejoindre la clinique d'où il revenait tard dans la soirée. Souvent, mes parents dinaient bien après nous, à l'heure espagnole. Papa travaillait le samedi comme les autres jours de la semaine, sauf qu'après une certaine époque, il n'a plus mis de cravate le samedi. Le dimanche, il faisait souvent encore un tour de salle dans la matinée avant d'essayer de monter un peu à cheval ou de jardiner, ses seules passions sportives. La nuit, le

téléphone sonnait souvent, à n'importe quelle heure. Ma chambre joutant celle de mes parents, j'entendais sa voix grave comme dans un murmure, rectifiant posément la dose d'un traitement. Puis, parfois, je l'entendais se lever, se rhabiller et rejoindre la clinique ou bien simplement descendre dans son bureau et méditer pendant plusieurs heures avant de commencer la journée suivante comme si rien n'était advenu. Soigner les enfants malades de la leucémie, des enfants auxquels il était toujours très attaché, n'est évidemment pas un métier facile. C'est d'ailleurs davantage qu'une profession ; c'est sans doute une mission ou plutôt un sacerdoce.

Cette mission, c'est grâce à la Fondation Salus Sanguinis qu'il a pu l'accomplir avec tant de soin et qu'il put la continuer bien après son éméritat dans ses tâches de conseil.

Cet engagement se poursuit aujourd'hui avec ses successeurs, le Professeur Christiane Vermylen, chef du département de pédiatrie aux Cliniques universitaires Saint-Luc, le Professeur Bénédicte Brichard, chef du Service d'hématologie pédiatrique, et le Professeur Coulie, qui lui succède comme Secrétaire scientifique au sein de la Fondation Salus Sanguinis. Cet engagement se poursuit avec ceux qu'il a formés, et qui font preuve du même dévouement. C'est là également une des plus belles récompenses de notre père, de pouvoir constater que ce en quoi il a cru, ce sur quoi il a bâti toute sa vie, se poursuit aujourd'hui sous le signe du même engagement et de la même passion.

Dans sa première lettre, Saint Jean l'Évangéliste écrit qu'il faut aimer non pas avec des paroles et des discours, mais par des actes et en vérité. Depuis 1962, date de sa prestation du serment d'Hippocrate, ce sont beaucoup d'actes que les mains de notre père ont posés, des actes qui ont soulagé la souffrance et souvent, mais pas toujours, ont pu guérir.

« *Mon père ce héros, au sourire si doux* », écrivait Victor Hugo dans son célèbre poème « *Après la bataille* ».

Aujourd'hui, après avoir œuvré pendant plus de quarante ans au sein du conseil d'administration de Salus Sanguinis, le Professeur Guy Cornu choisit, à la veille de ses quatre-vingts ans, de laisser la place à une nouvelle génération pour mieux servir cette fondation qui lui est chère. C'est là le choix de la sagesse et de la raison, un choix qu'il a posé lui-même et qui ne l'empêchera pas de poursuivre l'engagement de sa vie qui est aussi l'engagement de la Fondation Salus Sanguinis.

Grâce à la générosité de ses si bons amis, en particulier je crois celle de Philippe Stroobant, je vous remercie d'avoir permis à ceux qui lui sont chers, spécialement à sa famille, de lui redire publiquement toute notre affection et notre reconnaissance et, si vous le permettez, de lui souhaiter en notre nom à tous et en prévision de ce mercredi 19 octobre prochain qui marquera ses quatre-vingts ans, un très heureux anniversaire.

Discours de Monsieur Philippe Stroobant, Vice-Président du Conseil d'Administration de Salus Sanguinis



Mesdames, Messieurs,
Chers Amis,

Nous allons passer dans quelques instants à la partie musicale de notre soirée.

Mais avant cela, permettez-moi, mon cher Guy, de vous adresser quelques mots au nom de la profonde amitié qui nous unit.

Ces propos, je souhaite aussi les étendre à Anne, parce que cette amitié, nous la partageons aussi avec vous, chère Anne.

L'amitié, n'est-elle pas après l'amour familial, la seconde plus belle réalisation de l'homme ? Oui, je le crois.

« Bannir l'amitié de sa vie, c'est vouloir ôter au monde le soleil ».

Cicéron disait à son ami Titus Pomponius : « j'ai tant de sujets d'enthousiasme et de préoccupations qu'il me semble que si je pouvais me faire entendre de toi, l'Ami, l'enthousiasme serait beaucoup avivé, les préoccupations dissipées au cours d'une seule promenade ».

Combien de fois, cher Guy, ces promenades ne les avons-nous pas pratiquées à Zermatt, en suivant les jeunes de « A Chacun Son Cervin » alors que vous nous faisiez l'énorme plaisir, Anne et vous, de venir nous visiter en Suisse, le temps d'un weekend.

Cela se passait souvent dans l'effort car les pentes à Zermatt sont bien rudes.

Mais aider ces jeunes à tourner la page de leur maladie, était pour nous trois, un tel ciment à notre amitié.

Permettez-moi de raconter une anecdote :

Un jour de juillet 2005, nous étions tellement engagés dans une discussion, vous et moi, Guy, que nous ne nous étions même pas aperçu du mauvais chemin suivi.

En levant soudainement les yeux, nous vîmes le reste de la cordée sur l'autre versant de la vallée. Le guide, Rudi Steindl, vint à notre recherche, l'air un peu bougon de la marche forcée que notre distraction commune lui avait imposée. Pour rejoindre les autres, il nous fallut nous lancer dans un passage très escarpé au-dessus d'un torrent, presque une arête sommitale, et faire à pied quelques kilomètres de montagne supplémentaires.

D'un pas « lent », « sûr » et « décidé », nous finirent par retrouver les autres.

Mais le lundi matin, un vent d'inquiétude souffla sur Saint-Luc. Vos assistants vous voyaient assis sur une chaise, sans plus pouvoir bouger. Ils ne mesuraient pas combien vous étiez « perclus » de courbatures.

Et comme demain, notre histoire ensemble au sein de Salus Sanguinis ne peut plus se poursuivre, imaginons comment cultiver autrement cette amitié. C'est mon vœu le plus cher.

Pour avoir soutenu mon projet « A Chacun Son Cervin » depuis le tout début, (il n'aurait d'ailleurs probablement pas vu le jour sans vous), pour tous ces moments heureux passés ensemble, pour cette amitié, MERCI.

Je ne suis pas le seul, ce soir, à avoir des raisons de vous remercier. Nous sommes tous ici, autour de vous et pour des raisons diverses à vous dire « merci », mon cher Guy.

Avec Bernadette, lorsque nous étions plongés dans les préparatifs de cette soirée, nous avions imaginé que pour le dessert qui nous attend vers 21h, nous allions solliciter chacun d'entre vous, vous demandant, à vous tous ici présents, d'amener chacun sur quelques mètres, une brique du gâteau sur laquelle on aurait écrit le mot « merci ».

Mais avec un peu de réflexion, nous allions vite comprendre que le gâteau ainsi érigé, allait toucher le plafond du Sainte Anne; il nous fallut trouver une autre idée.

A Stockholm, on fête le prix Nobel, à Paris, le prix Goncourt et pourquoi pas le prix Hippocrate à Bruxelles au Château Sainte Anne.

Nous l'avons imaginé ainsi et nous l'appelons de tous nos vœux : le prix Hippocrate viendrait récompenser la carrière d'un médecin clinicien qui a réussi avec excellence à combiner tout au long de sa carrière, la pratique d'une médecine incluant les innovations de la recherche et le souci constant de l'humanisation des soins.

Si nous parlons en termes d'excellence dans la pratique médicale, recherche de pointe et humanisation des soins ne peuvent aller l'un sans l'autre; c'est notre profonde conviction.

Imaginons à présent que nous soyons ici, chacun, membre du jury du prix Hippocrate, sachez alors, mon cher Guy, qu'il vous est décerné ce soir à l'unanimité.

Je vous propose d'applaudir Guy

Nous avons voulu donner ce soir une place à la musique.

A I M E R L A V I E



salus sanguinis

FONDATION D'UTILITÉ PUBLIQUE - UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN (UCL)

Vaincre la leucémie et les cancers du sang grâce à la recherche

Depuis 1975, au sein de l'Université Catholique de Louvain (UCL), **Salus Sanguinis** soutient et finance la recherche scientifique dans différents aspects de la lutte contre la leucémie et autres maladies malignes du sang, de la moelle osseuse et des ganglions.

Chaque année, la Fondation Salus Sanguinis soutient une douzaine de projets de recherche et y investit 250 000 € par an.

Aidez-nous par un **don**, un **legs** ou un **legs en duo**
Compte **BE40 0015 1373 0163**

(Exonération fiscale à partir de 40 €)

Albert et Elisabeth - 3 - UCL 10/2350, av Hippocrate, 10 - 1200 Bruxelles -
info@salussanguinis.be - Tél. 0479 217 005

www.salussanguinis.be

Personne de contact :

Mme Bernadette Hollanders de Ouderaen, administrateur

Tel : + 32 (0)479.21.70.05 - info@salussanguinis.be