

JANVIER 2014

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



Louvain édical

ARTICLES DE REVUE

Dénutrition et cancer
Hépatopathies de l'enfant

ACTUALITÉS

Dyslipidémies : Recommandations
Antidote des AVKs

CAS CLINIQUES

Maladie cœliaque
Pédiatrie : un cas
d'encéphalopathie atypique

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



BIBE 12 12 567

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



ÉDITORIAL

C. Hermans 9

Articles de Revue

**POURQUOI, QUAND ET COMMENT SOIGNER
UNE DÉNUTRITION EN ONCOLOGIE ADULTE ?**
A. Anzévui 11

LES HÉPATOPATHIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT

G. Jannone, E. Sokal 21

Actualités thérapeutiques

**QU'APPORTENT LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS
AMÉRICAINES À PROPOS DE LA PRISE EN CHARGE
DES DYSLIPIDÉMIES EN PRÉVENTION
CARDIOVASCULAIRE ? COMPARAISON
AVEC LES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES
ET BELGES**

O.S. Descamps, E.R. Rietzschel, M. Langlois,
R. Radermecker, A.J. Scheen, J. Ducobu, A. Hermans,
Y. Carpentier, G. De Backer 26

LE COFACT, CONTINUITÉ ET SPÉCIFICITÉ D'UN ANTIDOTE DES AVKS

C. Hermans 37

Cas cliniques

**MALADIE CŒLIAQUE ATYPIQUE ET REVUE
DE LA LITTÉRATURE**

Th. De Blauwe, G. Derue 43

LE SYNDROME D'ENCÉPHALOPATHIE POSTÉRIEURE RÉVERSIBLE (PRES) : UNE PATHOLOGIE MÉCONNUE EN PÉDIATRIE

M. Vandeponseele, B. Brichard, S. Dupont,
V. Fylaktopoulou, A. Sauvage 49

In Memoriam

JACQUES PRIGNOT
2 février 1924-2 janvier 2014 55

Directives 58

COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences
de la Santé

D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine
et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, C. LIETAER, G. OLDENHOVE,
A. PASQUET, D. VANTHUYNE
▶ Bureau de la Commission
d'Enseignement Continu

D. LAMY
▶ Président de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPELLE, A. SIMONART †,
M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue

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

S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

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

Comité de lecture :

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

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

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

▶ Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80

E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476

BIC : BBRUBEBB

ISSN : 0024-6956

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Sommaire
Janvier 2014

Cas Cliniques en ligne

www.louvainmedical.be

ACCUEIL

CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF HYPERSENSITIVITY TO AZATHIOPRINE IN PATIENTS TREATED FOR ULCERATIVE RECTOCOLITIS

A. Devresse, D. Lacreman, M. Van Hoof

KYSTE HYDATIQUE DU MUSCLE PSOAS : UNE LOCALISATION EXCEPTIONNELLE

O. Mouqit, A. Matiallah, I. Kamaoui,
H. El Bouhaddouti, B. Benjelloun, K. Ibn el Majdoub,
I. Tougrai, S. Ait Laalim, A. Oussaden, K. Maazaz,
S. Tizniti, K. Ait Taleb



Un hôpital
pour la Vie

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

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

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

► **POURQUOI, QUAND ET COMMENT SOIGNER UNE DÉNUTRITION EN ONCOLOGIE ADULTE ?**

A. Anzévui

Louvain Med. 2013; 133 (1) : 11-20

La cachexie cancéreuse se définit comme une dénutrition induite par un cancer. Ce syndrome se caractérise par une perte de poids avec une perte de masse maigre. Il peut affecter la survie des patients, leur qualité de vie et le coût des traitements. Pour freiner voire bloquer cette perte de masse maigre, le soin nutritionnel doit débuter précocement. Le diagnostic de dénutrition en oncologie repose sur la perte de poids par rapport au poids de forme, l'indice de masse corporelle et la couverture des apports alimentaires par rapport aux besoins nutritionnels.

► **LES HÉPATOPATHIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT**

G. Jannone, E. Sokal

Louvain Med. 2013; 133 (1) : 21-25

Les hépatopathies auto-immunes de l'enfant incluent l'hépatite auto-immune (HAI) et la cholangiopathie auto-immune (CAI), qui consiste en l'association d'une HAI avec une atteinte des voies biliaires, souvent associé à une maladie inflammatoire du tube digestif. L'HAI est particulièrement agressive chez l'enfant, et progresse rapidement en l'absence d'un traitement immunosuppresseur qui doit donc être instauré aussi précocement que possible. En cas de traitement adapté, 80% des patients présentent une rémission et une survie au long cours (1).

La présente revue propose un aperçu des connaissances actuelles sur ces pathologies.

► **QU'APPORTENT LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS AMÉRICAINES À PROPOS DE LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE ? COMPARAISON AVEC LES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES ET BELGES**

O.S. Descamps, E.R. Rietzschel, M. Langlois, R. Radermecker, A.J. Scheen, J. Ducobu, A. Hermans, Y. Carpentier, G. De Backer

Louvain Med. 2013; 133 (1) : 26-35

Les dernières recommandations américaines concernant la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ont soulevé de nombreuses questions par leurs différences avec nos approches habituelles. Entre autres, elles ont éradiqué la nécessité de « cible » de LDL-C à atteindre en fonction du niveau de risque cardiovasculaire et ont proposé plutôt une stratégie basée sur l'intensité de la réduction relative du LDL-C. L'examen critique et la comparaison des recommandations européennes et américaines font apparaître, toutefois, plus de similitudes que de différences, tout en encourageant à repenser certains aspects de notre pratique et à raviver notre motivation pour le plus grand bien des patients.

► **LE COFACT, CONTINUITÉ ET SPÉCIFICITÉ D'UN ANTIDOTE DES AVKS**

C. Hermans

Louvain Med. 2013; 133 (1) : 37-42

Les PCCs ou concentrés du complexe prothrombinique (*Prothrombin Complex Concentrates* ou PCCs) sont des dérivés plasmatiques contenant les facteurs de la coagulation dont la synthèse est dépendante de la vitamine K. Il s'agit des facteurs II, VII, IX et X ainsi que certains inhibiteurs de la coagulation (protéines C et S). De nombreux concentrés commerciaux contiennent également de l'héparine exogène rajoutée pour réduire le risque thrombotique. Administrés par voie intraveineuse après une reconstitution rapide, les PCCs permettent en quelques minutes de corriger l'hypocoagulation excessive induite par les agents anti-vitamine K (AVKs) lors d'un surdosage ou de restaurer une coagulation normale avant un geste invasif potentiellement hémorragique chez les patients traités par AVKs. Même si divers PCCs sont disponibles, le PPSB (PPSB solvant détergent CAF-DCF) était jusqu'il y a peu le complexe le mieux connu et maîtrisé par le corps médical belge qui a pu apprécier l'efficacité de cet agent thérapeutique, sa sécurité et sa facilité d'utilisation. Le remplacement récent du PPSB par le COFACT offre l'opportunité de revoir les propriétés uniques de ce concentré de facteurs caractérisé par une composition équilibrée des facteurs et inhibiteurs de la coagulation et surtout par l'absence d'addition d'héparine. Cette absence d'héparine confère au COFACT un potentiel hémostatique favorable tout en évitant l'exposition des patients à de l'héparine potentiellement responsable de réactions d'intolérance graves.

► **MALADIE CŒLIAQUE ATYPIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Th. De Blauwe, G. Derue

Louvain Med. 2013; 133 (1) : 43-48

Un jeune patient se présente avec une probable neuropathie sensitive périphérique invalidante depuis trois ans. Une carence en acide folique sévère et ancienne est objectivée et oriente vers une possible maladie coéliqua. Celle-ci est confirmée. Le traitement (régime sans gluten et substitution en acide folique) aboutit à une disparition assez rapide des symptômes. Les auteurs insistent sur l'association entre carence en acide folique et manifestations neurologiques, maladie coéliqua et neuropathie, et l'importance d'un diagnostic facilité et précoce.

► **LE SYNDROME D'ENCÉPHALOPATHIE POSTÉRIURE RÉVERSIBLE (PRES) : UNE PATHOLOGIE MÉCONNUE EN PÉDIATRIE**

M. Vandeponseele, B. Brichard, S. Dupont, V. Fylaktopoulou, A. Sauvage

Louvain Med. 2013; 133 (1) : 49-54

Une patiente de 11 ans traitée pour leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) présente une hypertension artérielle (HTA) avec céphalées, confusion, puis convulsions généralisées. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet d'affirmer le diagnostic de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), complication de l'HTA, des pathologies rénales et des chimiothérapies. La prise en charge des symptômes neurologiques aigus consiste à contrôler l'HTA et traiter les convulsions. L'IRM doit être réalisée et confirme le diagnostic. Le PRES traité est réversible mais souligne l'importance d'une surveillance tensionnelle chez les enfants sous immuno-suppresseurs et chimiothérapie, en raison des séquelles potentielles de ce syndrome.

Key words

Hypersensitivity
Azathioprine
Cutaneous manifestations

CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF AZATHIOPRINE HYPERSENSITIVITY IN A PATIENT TREATED FOR ULCERATIVE RECTOCOLITIS: A CASE REPORT

A. Devresse, D. Lacreman and M. Van Hoof

Cutaneous manifestations of azathioprine hypersensitivity have been scarcely reported in the scientific literature. In patients treated for inflammatory bowel disease, these manifestations must not be confounded with the cutaneous signs of the disease itself. We report a case of hypersensitivity in a patient suffering from ulcerative rectocolitis who developed multiple cutaneous manifestations after receiving azathioprine for 2 weeks.

[Lire la suite...](#)



Key words

Hydatidose
Maroc
Psoas

KYSTE HYDATIQUE DU MUSCLE PSOAS : UNE LOCALISATION EXCEPTIONNELLE

O. Mouaqit, A. Matiallah, I. Kamaoui, H. El Bouhaddouti, B. Benjelloun, K. Ibn el Majdoub, I. Tougrai, S. Ait Laalim, A. Oussaden, K. Maazaz, S. Tizniti, K. Ait Taleb

La localisation musculaire isolée du kyste hydatique est une entité rare. Le psoas est une localisation exceptionnelle du kyste hydatique même dans les pays d'endémie hydatique comme le Maroc. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 32 ans, sans antécédents pathologiques notables, et qui a consulté pour des lombalgies droites évoluant depuis trois mois, associées à une hypoesthésie au niveau de la face antérieure de la cuisse droite. Les explorations radiologiques avaient montré l'existence d'un kyste hydatique isolé du muscle psoas. Le traitement a consisté en une kystectomie partielle avec des suites simples. La physiopathologie de l'atteinte musculaire du psoas reste hypothétique et imprécise. La symptomatologie est atypique et fruste expliquant en grande partie le retard diagnostique et thérapeutique. L'approche diagnostique reste basée sur l'échographie mais surtout le scanner. Le traitement est chirurgical et se doit de traiter le parasite tout en prévenant les récurrences.

[Lire la suite...](#)



Louvain Médical

TRANSMETTRE DES CONNAISSANCES PAR LE BIAIS D'ARTICLES SCIENTIFIQUES ORIGINAUX ET D'ACTUALITÉS

Outil indispensable à votre formation
Partenaire de votre carrière

CONTACT

Isabelle.Istasse@uclouvain.be

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles – Belgique
Tél. : 02-764 52 65 – Fax : 02-764 52 80

ABONNEMENT 2014

Etudiants 45 € TVAC

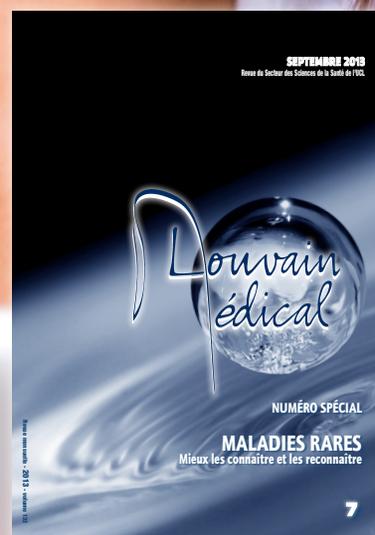
Maccs 55 € TVAC

L'accès «espace abonné» online est gratuit pour les étudiants et les assistants de 1^{re} et 2^e année

Médecins 90 € TVAC

Revue ET accès « espace abonné » online avec login et mot de passe

Pour éviter toute interruption dans l'envoi de Louvain Médical, n'oubliez pas de renouveler dès aujourd'hui votre abonnement 2014



UN SITE INTERNET PRATIQUE
INTERACTIF, PERSONNEL

www.louvainmedical.be

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



COVERAM[®]

COVERSYL[®] PLUS

COVERSYL[®]

Preterax[®]





EFEXOR-EXEL® *

37,5mg x 7 gélules à lib. prol.* € 6,83
 75mg x 28 gélules à lib. prol. € 11,01
 75mg x 56 gélules à lib. prol. € 21,47
 75mg x 98 gélules à lib. prol. € 35,87
 150mg x 28 gélules à lib. prol. € 19,93
 150mg x 56 gélules à lib. prol. € 34,66
 150mg x 98 gélules à lib. prol. € 56,18

Nouvelle baisse de prix
 La marque originale, dès maintenant encore meilleur marché

GALENIQUE EXEL BREVETEE
 Jusqu'en
2017
 GALENIQUE EXEL BREVETEE



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



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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Efexor-Exel 37,5 mg gélule à libération prolongée, Efexor-Exel 75 mg gélule à libération prolongée, Efexor-Exel 150 mg gélule à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque avec tête grise et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4.1. Indications thérapeutiques** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble anxieux social (phobie sociale). Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2. Posologie et mode d'administration** **Episodes dépressifs majeurs.** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours, en raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas, un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (edm), dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des edm est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la remission. **trouble anxieux généralisé.** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **trouble anxieux social (phobie sociale)** la posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **trouble panique** il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés** aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans** la venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique** d'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soigneusement évalué au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale** bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomulaire (gfr) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (gfr < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine** l'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération prolongée peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération prolongée de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphérides qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphérides est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3. CONTRE-INDICATIONS** hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (imao) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un imao irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un imao irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 EFFETS INDESIRABLES** au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomico-fonctionnelle et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1000, <1/100), rare (>1/10000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique.** Fréquence indéterminée : Thrombocytopénie. **Affections endocriniennes.** Fréquence indéterminée : Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH). **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : Perte d'appétit. Fréquence indéterminée : Hyponatrémie. **Affections psychiatriques.** Fréquent : confusion, dépersonnalisation, anorgasmie, diminution de la libido, nervosité, insomnie, rêves anormaux. **Peu fréquent :** hallucinations, derealization, agitation, trouble de l'orgasme (femmes), apathie, hypomanie, bruxisme. **Rare :** manie. **Fréquence indéterminée :** idées et comportements suicidaires, délire, agressivité. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : sensations vertigineuses, céphalées. **Fréquent :** sédation, tremblements, paresthésies, hypertension. **Peu fréquent :** akathisie/agitation psychomotrice, syncope, myoclonies, troubles de la coordination et de l'équilibre, sensation d'altération du goût, dysgueusie. **Rare :** convulsions. **Fréquence indéterminée :** syndrome malin des neuroleptiques (smn), syndrome sérotoninergique, réactions extrapyramidales (incluant dystonie et dyskinesies) tardive. **Affections oculaires.** Fréquent : troubles visuels, incluant vision troubles, mydriase, troubles de l'accommodation. **Fréquence indéterminée :** glaucome à angle fermé. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : tinnitus. **Fréquence indéterminée :** vertiges affections cardiaques fréquent palpitations. **Peu fréquent :** tachycardie. **Fréquence indéterminée :** fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes). **Affections vasculaires.** Fréquent : hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur). **Fréquence indéterminée :** hypotension, hémorragie (saignement muqueux). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Fréquent : ballètements fréquence indéterminée : éosinophilie pulmonaire affections gastro-intestinales. **Très fréquent :** nausées, sécheresse buccale. **Fréquent :** vomissements, diarrhée constipation. **Peu fréquent :** hémorragie gastro-intestinale. **Fréquence indéterminée :** hépatite, anomalie du bilan hépatique. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés.** Très fréquent : hyperpersudation (incluant sueurs nocturnes). **Peu fréquent :** angio-œdème, réaction de photosensibilité, ecchymose, éruption, alopecie. **Fréquence indéterminée :** Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquence indéterminée : Affections du rein et des voies urinaires. **Fréquent :** Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. **Peu fréquent :** Rétention urinaire Rare : Incontinence urinaire Affections du rein et des voies urinaires. **Fréquent :** Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. **Peu fréquent :** Rétention urinaire Rare : Incontinence urinaire Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent Asthénie, fatigue, frissons. **Investigations.** Fréquent : Augmentation de la cholestérolémie. **Peu fréquent :** Prise de poids, perte de poids. **Fréquence indéterminée :** allongement du QT, allongement du temps de saignement, augmentation de la prolactinémie. "Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). ** Voir section 4.4 *** Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine versus le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Partes pédiatriques.** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspsnée, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer sa, Boulevard de la plaine 17 - 1050 Bruxelles. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE239337 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE196524 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE196533 Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002 ; Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998. **Date du dernier renouvellement :** 20/10/2009. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 01/2013 Date d'approbation : 01/2013. Sur prescription médicale.

130416/5 2013 * Excepté 37,5mg x 7, non remboursé

Chers lecteurs,
Chères lectrices

À travers ce premier numéro de l'année, je tiens à vous adresser au nom de l'ensemble du comité éditorial mes Meilleurs Vœux pour l'Année 2014. Cette nouvelle année devrait permettre de poursuivre les multiples initiatives en vue de valoriser la revue comme moyen de communication médical de qualité. Il s'agit de l'amélioration continue du site web et de sélection d'articles didactiques de synthèse ou originaux venant d'horizons multiples. Cette stratégie n'est possible que moyennant le soutien d'un nombre croissant d'auteurs avides de partager leurs expertises dans des articles de qualité. Je tiens à remercier tout particulièrement celles et ceux qui ont contribué au numéro spécial consacré aux maladies rares publié en 2013 dont la qualité a été unanimement reconnue. Nous invitons les auteurs à soumettre de nouvelles contributions dès le début d'année afin d'étoffer plus encore le contenu et de répondre aux attentes des lecteurs.

De plus en plus également, le Louvain Médical s'impose comme un média de support aux multiples réunions et *symposia* scientifiques de l'UCL. Les numéros spéciaux et les tirés-à-parts qui les accompagnent connaissent un succès croissant, non seulement via la qualité scientifique des articles, le format de la revue mais surtout leur disponibilité et distribution aux participants au début des réunions, un atout majeur et apprécié, résultat d'une collaboration efficace et souvent de dernière minute entre les auteurs et les éditeurs.

Si le comité éditorial met aujourd'hui l'accent sur les articles originaux, il ne se détourne pas pour autant des cases-reports et des observations cliniques ponctuelles mais pertinentes. Si certains case-reports seront toujours publiés dans la version papier, les plus nombreux seront intégralement accessibles sur le site web. Le comité éditorial s'est finalement récemment étoffé de la présence d'un représentant des étudiants, Monsieur Alexis Wérier, qui répercutera les aspirations de ses collègues et jouera un rôle majeur dans la visibilité de la revue au sein des auditoires.

Au début de cette année, je ne peux qu'insister à nouveau sur l'importance d'accroître notre nombre d'abonnés, témoin critique de l'intérêt porté à une revue telle que la nôtre. Il s'agit d'un objectif important non seulement pour garantir l'équilibre financier mais aussi et surtout assurer la diffusion de la revue et contribuer à sa visibilité. Dans ce but, diverses campagnes de sensibilisation ont été lancées et des initiatives entreprises pour faciliter à l'attention des médecins des Cliniques universitaires Saint-Luc la procédure d'abonnement. Avec ce même objectif, de multiples articles sont constamment maintenus en libre accès online. Il nous semble également important d'établir le Louvain Médical comme outil de communication médical de référence à l'échelle du monde médical francophone, en faisant connaître activement la revue au-delà des frontières. Les interactions avec les autres facultés de médecine francophones, en Amérique du Nord et en Afrique, seront intensifiées en 2014.

Au début de cette année 2014, je tiens à exprimer mes remerciements à toutes celles et ceux qui assurent au quotidien la production mensuelle de la revue, en particulier Madame Isabelle ISTASSE, Monsieur Jean-Pierre FELIX, Madame Wuidar, infographiste, les partenaires pharmaceutiques pour leur confiance et soutien, et tout le comité éditorial pour sa sagesse, sa disponibilité et son inspiration.

Cédric HERMANS



CONFERENCES DE L'ACADEMIE ROYALE DE MEDECINE DE BELGIQUE

Palais des Académies - 1^{er} étage
Rue Ducale 1, 1000 Bruxelles

Les séances débutent à 10h15. Entrée libre.

SAMEDI 25 JANVIER 2014

Mme Nathalie DELZENNE (UCL)
« *Le microbiote intestinal comme cible thérapeutique : avancées récentes* »

Mme Marianne FILLET (ULg)
« *Avancées en métabolomique et protéomique* »

SAMEDI 22 FEVRIER 2014

Mme Carine VAN LINT (ULB)
« *Etude des mécanismes moléculaires régulant la latence du virus HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus type 1) : implications thérapeutiques* »

Mme Florence LEFRANC (ULB)
« *Les rôles de la galectine-1 dans les gliomes malins* »

M. Vincent BONHOMME (ULg)
« *Anesthésie générale : un aller-retour dans les méandres de l'(in)conscience* »

SAMEDI 29 MARS 2014

M. Paul DE VUYST (ULB)
« *Pour tous ces toits bâtis, combien de 'moi' détruits ? Histoire des maladies de l'amiante à travers une carrière de pneumologie* »

M. Karim AMIGHI (ULB)
« *La délivrance pulmonaire : une nouvelle voie d'accès pour les médicaments ? Etat de l'art, réalisations et perspectives* »

SAMEDI 26 AVRIL 2014

M. Jean-Pierre BOURGUIGNON (ULg)
« *Le timing pubertaire, témoin de l'environnement* »

Mme Christiane VERMYLEN (UCL)
« *Les hémoglobinopathies, du diagnostic au traitement* »

SAMEDI 24 MAI 2014

M. Pierre WALLEMACQ (UCL)
« *Perspectives de progrès dans le suivi thérapeutique de certains médicaments : nouvelle approche de médecine personnalisée* »

M. Vincent D'ORIO (ULg)
« *Modélisation des systèmes physiologiques : outil d'apprentissage pertinent ?* »

SAMEDI 14 JUIN 2014

M. Claude SAEGERMAN (ULg)
« *Les zoonoses émergentes* »

M. Thierry SLUYSMANS (UCL)
« *Valve disease in children, a never-ending story* »

Les séances de l'Académie sont retenues par l'INAMI en vue de l'accréditation



POURQUOI, QUAND ET COMMENT SOIGNER UNE DÉNUTRITION EN ONCOLOGIE ADULTE ?

A. Anzévui

La cachexie cancéreuse se définit comme une dénutrition induite par un cancer. Ce syndrome se caractérise par une perte de poids avec une perte de masse maigre. Il peut affecter la survie des patients, leur qualité de vie et le coût des traitements. Pour freiner voire bloquer cette perte de masse maigre, le soin nutritionnel doit débuter précocement. Le diagnostic de dénutrition en oncologie repose sur la perte de poids par rapport au poids de forme, l'indice de masse corporelle et la couverture des apports alimentaires par rapport aux besoins nutritionnels.

INTRODUCTION

Le manque de sensibilisation à l'état et aux problèmes nutritionnels des patients atteints de cancer mène fréquemment à une perte de poids sévère (1). Or, la dénutrition est un processus évolutif (2) potentiellement mortel (1), qui, en oncologie, toucherait entre 50 et 80% des patients (3). Un soin nutritionnel précoce permettrait de maintenir ou d'améliorer l'état nutritionnel des patients atteints de cancer (1).

Ainsi, les objectifs de cet article sont de :

- ▶ définir la dénutrition en oncologie ;
- ▶ décrire l'impact du soin nutritionnel sur l'évolution clinique des patients atteints de cancer ;
- ▶ décrire le soin nutritionnel intégré au soin oncologique ;
- ▶ fournir des critères et des outils pratiques de dépistage et de diagnostic nutritionnels en oncologie.

DÉNUTRITION

Définition

La dénutrition est un état nutritionnel de déplétion, associé à des altérations de composition corporelle et de fonction, responsable d'une augmentation de morbidité et de mortalité (4-6).

Causes

Cet état de déplétion est causé par des apports nutritionnels, énergétiques et/ou protéinés, insuffisants comparativement aux dépenses de l'organisme (4,6). La dénutrition peut également être liée à la présence d'une inflammation systémique. En effet, l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires peut aggraver la perte de masse maigre, en particulier la perte de masse musculaire squelettique (6).

Différents types de dénutrition

En fonction de la présence ou non d'un état inflammatoire, il existe deux grands types de dénutrition, la dénutrition de jeûne et la dénutrition liée à une pathologie (Tableau 1) (6). Selon le type de dénutrition, l'impact de l'intervention nutritionnelle sur la masse maigre est différent (Figures 1a, 1b) (6). Dans la dénutrition de jeûne (totale ou partielle), la perte de masse maigre peut être corrigée par une intervention nutritionnelle initiée précocement. La dénutrition liée à une pathologie se caractérise par une perte de masse maigre plus rapide que dans la dénutrition de jeûne. Ainsi, sans intervention nutritionnelle, la dénutrition avec inflammation sévère aiguë entraîne une perte de 40% de la masse maigre en moins d'un mois. Avec intervention nutritionnelle, cette perte de masse maigre est réduite, mais demeure néanmoins si l'inflammation persiste. Par contre, la dénutrition avec inflammation modérée chronique entraîne une perte de masse maigre plus graduelle, pouvant être ralentie, voir même contrecarrée, par une intervention nutritionnelle précoce (6).

Contexte particulier de la pathologie cancéreuse

La cachexie cancéreuse est une dénutrition causée par un cancer, une pathologie chronique avec inflammation modérée. Ce syndrome résulte de la combinaison d'une anorexie, menant à une diminution de la prise alimentaire, et de perturbations métaboliques, l'ensemble induisant une perte pondérale, notamment de masse musculaire (1). Il toucherait

TABLEAU 1 – Terminologie diagnostique de dénutrition (6)

	Dénutrition de jeûne	Dénutrition liée à une pathologie	
		Chronique	Aiguë
Inflammation	Absente	Modérée/chronique	Sévère/aiguë
Exemples	Anorexie nerveuse	Cancer, arthrite rhumatoïde	Infections majeures, brûlures, traumatismes

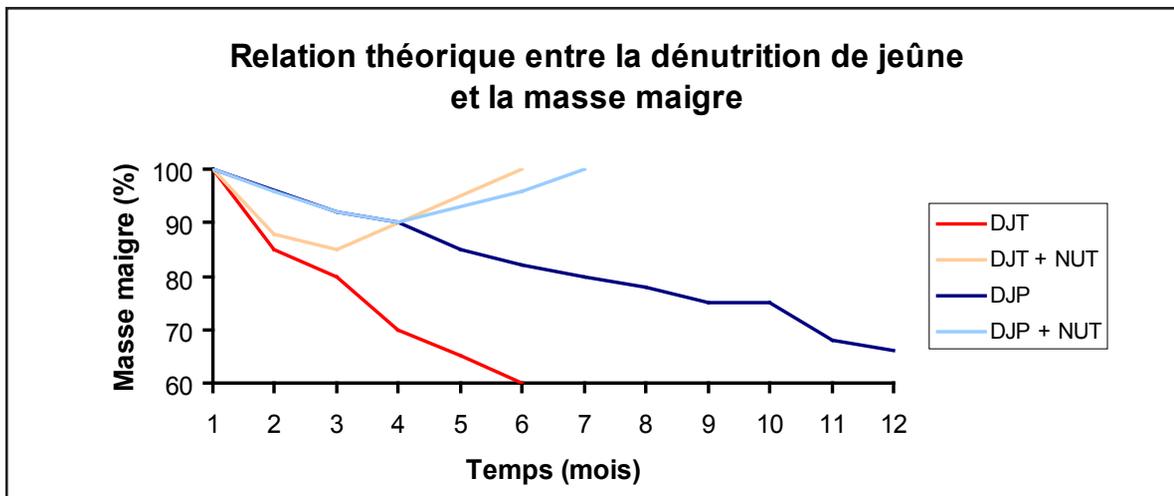


Figure 1a ► **Relation théorique entre la dénutrition de jeûne et la masse maigre** (adaptée de Jensen G.L. *et al.*, ASPEN, JPEN 2010) (6). Dans la dénutrition de jeûne (*totale* ou *partielle*), la perte de masse maigre peut être corrigée par l'intervention nutritionnelle initiée précocement. Légendes : **DJT**, dénutrition de jeûne totale ; **DJT + NUT**, dénutrition de jeûne totale avec intervention nutritionnelle ; **DJP**, dénutrition de jeûne partielle ; **DJP + NUT**, dénutrition de jeûne partielle avec intervention nutritionnelle.

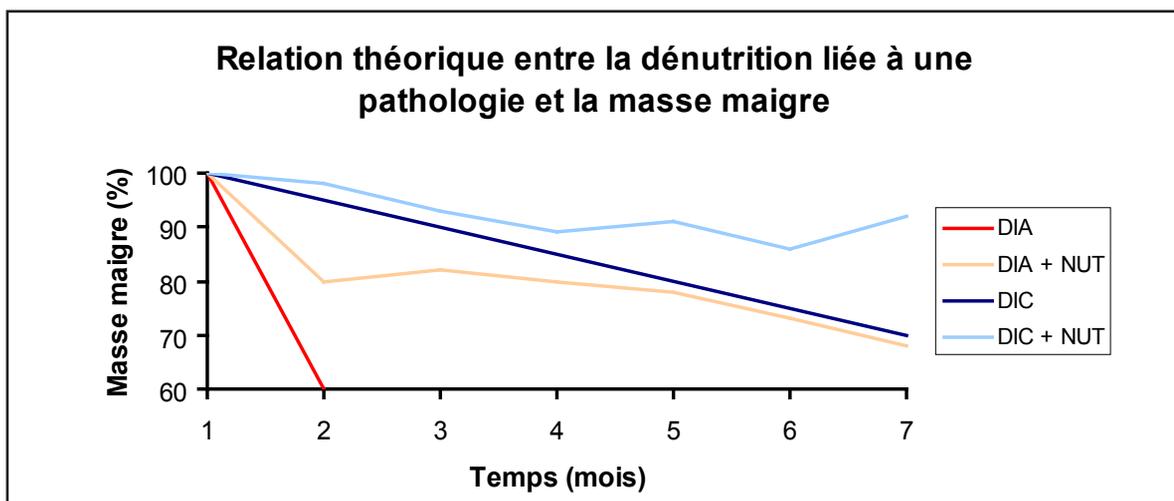


Figure 1b ► **Relation théorique entre la dénutrition liée à une pathologie et la masse maigre** (adaptée de Jensen G.L. *et al.*, ASPEN, JPEN 2010) (6). Lors d'une **dénutrition avec inflammation sévère aiguë**, la rapide perte de masse maigre peut être réduite par l'intervention nutritionnelle, mais demeure néanmoins si l'inflammation persiste. *A contrario*, la **dénutrition avec inflammation modérée chronique** entraîne une perte de masse maigre graduelle, pouvant être ralentie, voir même contrecarrée, par une intervention nutritionnelle précoce (6). Légendes : **DIA**, dénutrition avec inflammation sévère aiguë ; **DIA + NUT**, dénutrition avec inflammation sévère aiguë et intervention nutritionnelle ; **DIC**, dénutrition avec inflammation modérée chronique ; **DIC + NUT**, dénutrition avec inflammation modérée chronique et intervention nutritionnelle.

entre 50 et 80% des patients atteints de cancer (3). Il s'agit d'un processus évolutif (2) qui peut survenir précocement dans la pathologie cancéreuse (1) et qui est potentiellement mortel (1).

Conséquences de la cachexie cancéreuse

L'impact négatif de la détérioration du statut nutritionnel sur l'évolution clinique des patients atteints de

cancer est bien démontré (7). Ainsi, en plus d'être la cause directe du décès dans 5 à 25% des cas (1,8), la détérioration du statut nutritionnel peut affecter la survie des patients (9), leur qualité de vie et les coûts thérapeutiques (9-11). Une perte de poids par rapport au poids antérieur (poids habituel ou poids de forme ou le poids le plus élevé dans les six mois) de plus de 10 % en chirurgie et de plus de 5 % en oncologie médicale augmente le risque de survenue de complications postopératoires, de toxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie (11-14). Ainsi, les patients traités par chimiothérapie perdant du poids présentent plus d'épisodes de toxicité médicamenteuse, qu'ils souffrent ou non d'obésité. L'explication réside en partie dans la diminution de la masse musculaire, et donc du volume de distribution des agents chimiothérapeutiques (14). Ces effets secondaires délétères induisent des modifications ou arrêts de traitement et réduisent les chances de stabiliser ou de guérir le cancer (15).

nelle en oncologie, et ce indépendamment de l'attitude thérapeutique (curative vs. palliative) (7). Chez les patients avec cancers digestifs ou ORL traités par radiothérapie, l'intervention nutritionnelle précoce limite la perte pondérale, la détérioration de la qualité de vie, les complications et les interruptions de traitement (9,16). Chez les patients dénutris subissant une chirurgie abdominale ou ORL majeure, un support nutritionnel préopératoire diminue le taux de complications (16-17). Chez les patients atteints de cancer du pancréas, une intervention nutritionnelle par voie orale permet une réduction significative de la perte de poids et de masse maigre (18). Récemment, un essai contrôlé randomisé, sur 89 patients atteints de cancer colo-rectal, bénéficiant d'un suivi à long terme (6.5 ans), a montré que des conseils diététiques personnalisés et des sessions d'éducation nutritionnelle, dès le début des traitements anti-cancéreux, basés sur une alimentation courante, améliorent le pronostic (survie médiane de 7.3 ans vs. 4.9 ans). Cette intervention diététique éducative maintient un état et des apports nutritionnels adéquats, améliore la qualité de vie et réduit la toxicité de la radiothérapie (19).

SOIN NUTRITIONNEL

Pourquoi intervenir ?

Il est essentiel de prévenir ou de traiter la détérioration de l'état nutritionnel afin de lutter contre l'impact négatif de la cachexie cancéreuse sur l'évolution clinique des patients. En effet, la littérature rapporte largement l'importance de l'intervention nutrition-

Comment le décrire ?

Une nouvelle approche du soin nutritionnel, décrite par l'équipe du Pr M. Muscaritoli, est de l'intégrer étape par étape au soin oncologique (1,13) (Figure 2). Les différentes étapes du soin nutritionnel trouvent

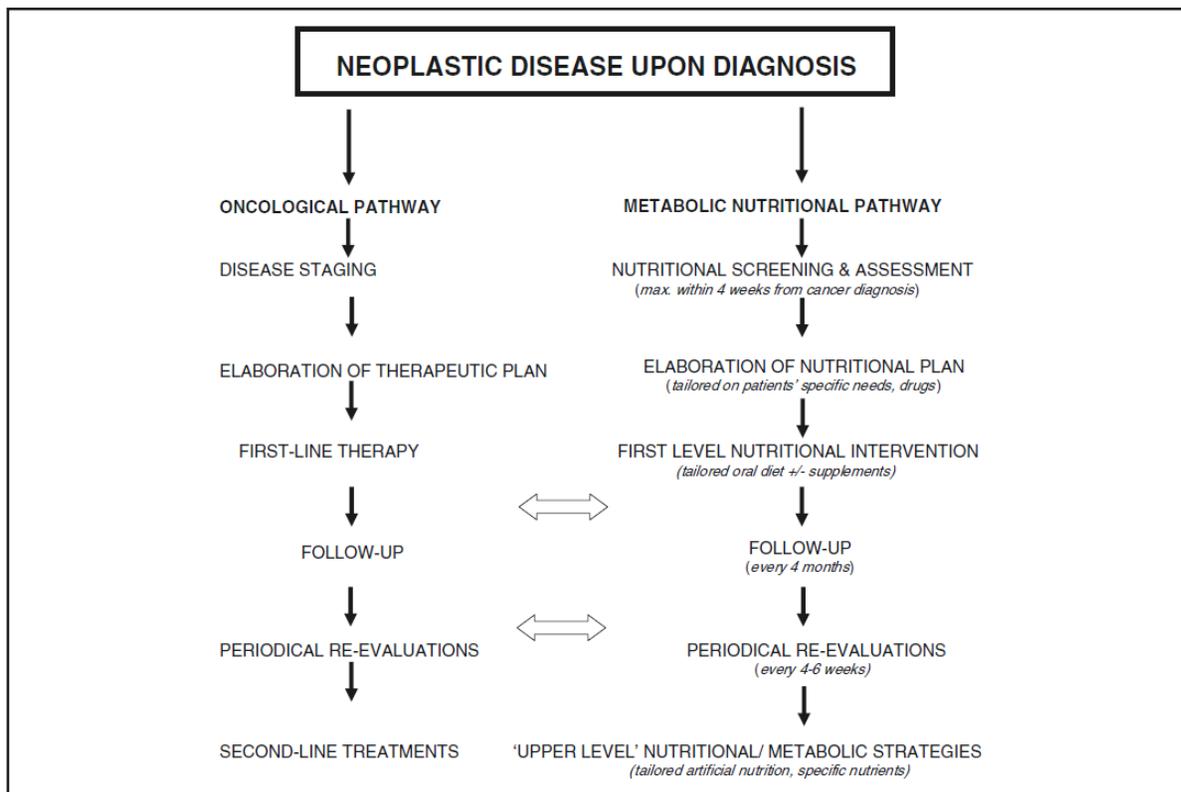


Figure 2 ► « The parallel pathway » d'après l'équipe du Pr M. Muscaritoli (1).

ainsi leur homologue au sein du soin oncologique, ce qui nécessite une collaboration multidisciplinaire optimale. Le soin nutritionnel comprend, outre le dépistage, l'évaluation et l'intervention nutritionnelle, actes relevant majoritairement des compétences des équipes médicale et diététique.

Dépistage

Le dépistage du risque de dénutrition est un processus rapide, réalisable par une personne sans qualification particulière en nutrition/diététique, qui vise à identifier les patients à risque d'être dénutri ou de développer une dénutrition (20). Il doit être simple, sensible et confirmé par une évaluation nutritionnelle approfondie.

Évaluation et diagnostic

L'évaluation nutritionnelle mène au diagnostic nutritionnel. Il s'agit d'un processus plus long que le dépistage, qui doit être réalisé par une personne qualifiée en nutrition/diététique. Il repose sur un examen détaillé des paramètres métaboliques, nutritionnels ou fonctionnels, permettant ainsi une intervention nutritionnelle appropriée (5,21).

Intervention

L'intervention nutritionnelle correspond au conseil diététique personnalisé et/ou à la mise en place d'un support nutritionnel artificiel. Les objectifs peuvent être de prévenir le risque de développer une dénutrition par le maintien du poids et de l'appétit, ou de ralentir, voire contrecarrer la dénutrition par le maintien voire le gain de poids et d'appétit.

Le conseil diététique personnalisé est réalisé par un diététicien agréé, tout au long du traitement. Il se décrit comme l'ensemble des informations nutritionnelles adaptées à la pathologie et à l'état nutritionnel, fournies au patient, lors de consultations diététiques spécialisées. Le support nutritionnel artificiel comprend la nutrition entérale et parentérale. Il nécessite des compétences médicales, infirmières et diététiques. Légalement, si le médecin délègue totalement ou partiellement l'évaluation et l'intervention nutritionnelles au diététicien, il doit établir une prescription médicale et la lui transmettre (22).

QUAND ET COMMENT SOIGNER UNE DÉNUTRITION ?

Dépistage

Comme la pathologie cancéreuse est fréquemment considérée comme une situation à risque de dénutrition, dépister le risque de dénutrition chez tous les patients, de façon régulière sur toute la durée du soin

oncologique, et ce dès l'annonce du diagnostic oncologique, serait l'idéal (11,16-17). Le cas échéant, il devrait avoir lieu au maximum endéans les quatre semaines après l'annonce du diagnostic (1).

Or, actuellement, en oncologie, bien que des outils de dépistage comme le MST, MSTC, MUST, NRS (première partie) soient à l'étude et utilisés par certaines équipes, aucun outil de dépistage n'est recommandé par les groupes d'experts en nutrition. Pratiquement, pour combler ce manque, l'ensemble des soignants devraient être informés des signes d'alerte afin de référer le plus rapidement possible le patient au diététicien et/ou au médecin (Tableau 2).

TABLEAU 2 Signes d'alerte de risque de dénutrition	
Plaintes / symptômes entravant la prise alimentaire	
Perte de poids même légère	
Diminution des apports alimentaires habituels	
Modification du comportement alimentaire	
IMC _{18-70 ans}	< 18.5 kg/m ²
IMC _{≥ 70 ans}	< 21 kg/m ²

Évaluation et diagnostic

Dès que le diététicien et/ou le médecin est alerté, il évalue l'état nutritionnel du patient, ce qui mène au diagnostic et permet une intervention adaptée.

Évaluation nutritionnelle

Des outils d'évaluation nutritionnelle de référence, recommandés en oncologie adulte, existent : SGA, PG-SGA et MNA en gériatrie (11). Ils sont malheureusement difficilement utilisables en routine en raison de la charge de travail qu'ils imposent. Le tableau 3 reprend les différents paramètres qui sont étudiés/mesurés par le diététicien lors de l'évaluation nutritionnelle (Tableau 3).

Le poids est la variable clé à évaluer. Comme en oncologie, la perte de poids chronique est trop souvent non évaluée jusqu'à ce qu'elle devienne sévère (1), il est essentiel de la mesurer, en tenant compte des précisions suivantes. L'évolution pondérale devrait être déterminée via un suivi graphique du poids au fil du temps ou via le calcul de la vitesse de perte de poids par rapport au poids de forme. Le poids de forme est le poids de la personne en bonne santé durant les dernières années.

TABLEAU 3 – Évaluation nutritionnelle			
VARIABLES ANTHROPOMÉTRIQUES			
POIDS		TAILLE	IMC
Poids de forme		Mesurée	Calculé
Poids actuel mesuré			
Histoire et évolution pondérale			
VARIABLES DIÉTÉTIQUES			
APPÉTIT	ENQUÊTE ALIMENTAIRE	BESOINS NUTRITIONNELS	
Evolution	Goûts/aversions		
	Répartition repas/collations sur journée		
	Présence régime alimentaire		
	Apports habituels en énergie	Besoins en énergie	
	Apports habituels en protéines	Besoins en protéines	
	Pourcentage de couverture des besoins nutritionnels énergétiques et protéinés		
VARIABLES ENTRAVAANT LA PRISE ALIMENTAIRE			
SYMPTÔMES	TROUBLES	AUTONOMIE	
Dysphagie, anorexie, troubles digestifs, etc.	Solitude, problèmes de dentition, tristesse, difficultés financières, etc.	Pour s'alimenter / se nourrir : faire les courses, cuisiner, acheter les compléments nutritionnels oraux, etc.	
VARIABLES NUTRITIONNELLES ET FONCTIONNELLE SPÉCIFIQUES			
ÉTAT DE PERFORMANCE PHYSIQUE	RÉSERVES TISSULAIRES	RISQUE DE DÉVELOPPER UNE DÉNUTRITION	
Via par ex. l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (23)	Musculaire, sous-adipose, totale	Evaluation subjective en fonction de l'âge, de l'agressivité du cancer, du plan thérapeutique, du contexte familial	

Concernant les apports et besoins en énergie et protéines, le but est d'estimer le pourcentage de couverture des besoins nutritionnels par les apports alimentaires. Professionnels en la matière, les diététiciens travaillent généralement par fourchettes :

- ▶ Énergie en kcal · kg⁻¹ · jour¹ : 20-25 / 25-30 / 30-35 / 35-40 / autre
- ▶ Protéines en g · kg⁻¹ · jour¹ : 0.75-1 / 1-1.25 / 1.25-1.5 / autre

Diagnostic nutritionnel

Après l'évaluation, le diagnostic peut donc être posé (Tableau 4). Le calcul de l'IMC ne doit pas être utilisé seul pour diagnostiquer un état de dénutrition (11). La surcharge pondérale n'exclut pas la dénutrition : un patient peut être tout à la fois obèse et dénutri. En pratique clinique, des outils peuvent aider à poser le diagnostic : tableaux d'IMC (Tableaux 5a et 5b) et échelle analogique visuelle (Figure 3). L'outil décrit à la figure 3 simplifie l'évaluation de la couverture des besoins nutritionnels par les apports alimentaires. En effet, de par sa très bonne corrélation avec l'évaluation des *ingesta* par enquête alimentaire (25), cette échelle analogique visuelle permet d'estimer approximativement les apports alimentaires moyens du patient. Si le patient se situe en dessous de 7 sur 10, alors la couverture de ses besoins nutritionnels sera

estimée comme inférieure à 70%. En cas de doute, il est indiqué de se référer au diététicien car cet outil ne remplace pas une évaluation fouillée des apports et habitudes alimentaires.

Intervention nutritionnelle

Tout diagnostic de dénutrition nécessite une intervention nutritionnelle, sous forme de conseils diététiques personnalisés et/ou d'une nutrition artificielle. Cette intervention doit avoir lieu précocement en cas de déficit (16-17).

Conseils diététiques personnalisés

En radiothérapie ou en radiochimiothérapie à visée curative, ce conseil permet une amélioration du statut nutritionnel, de la qualité de vie et réduit les toxicités secondaires au traitement dans les tumeurs des voies aérodigestives, de l'œsophage et du rectum (26). Étant donnée la fréquence des troubles du goût et de l'anorexie, en plus de l'indication reposant sur le diagnostic de dénutrition, la SFNEP (Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale) recommande un conseil diététique personnalisé en cas de demande du patient ou de la famille ou en association à toute prescription de compléments nutritionnels oraux (CNO) (27). En effet, de tels conseils associés à des sessions d'éducation nutritionnelle, basés

TABLEAU 4 – Diagnostic de dénutrition en cas de pathologie cancéreuse (11)	
Critères diagnostiques	Dénutrition
IMC (kg/m ²)	< 18.5 de 18 à 70 ans < 21 après 70 ans
Perte de poids (%)	≥ 5 en oncologie médicale ≥ 10 en chirurgie
Couverture des besoins nutritionnels (énergie et protéines) par les apports alimentaires habituels (%)	< 70
Albuminémie (g/l)	< 30 en chirurgie uniquement

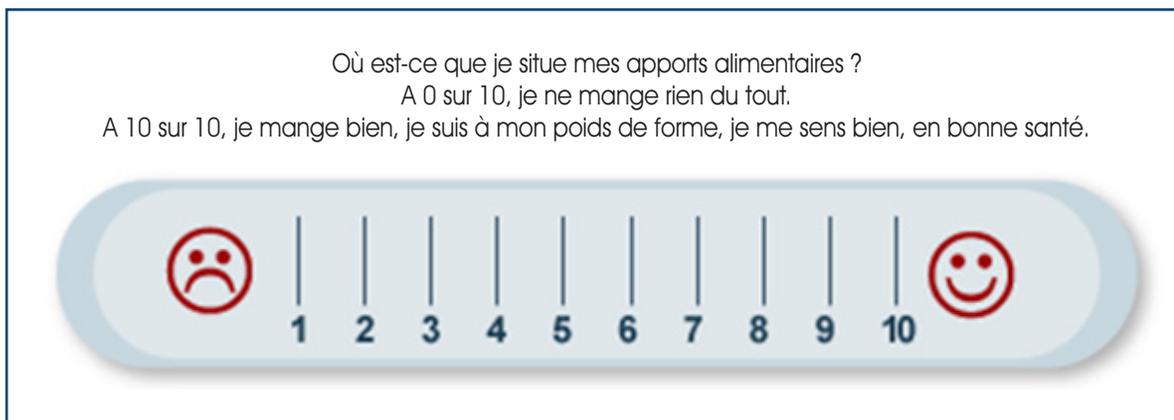


Figure 3 ► Echelle analogique visuelle pour estimer les apports alimentaires.

TABLEAU 5a – Indice de masse corporelle (IMC) entre 18 et 70 ans (critère insuffisant à lui seul pour poser un diagnostic de dénutrition (11,24))

		DENUITRITION	SURPOIDS				OBESITE		OBESITE SEVERE				
		POIDS [kg]											
		45	47,5	50	52,5	55	57,5	60	62,5	65	67,5	70	
TAILLE [cm]	145	21,4	22,6	23,8	25,0	26,2	27,3	28,5	29,7	30,9	32,1	33,3	
	147,5	20,7	21,8	23,0	24,1	25,3	26,4	27,6	28,7	29,9	31,0	32,2	
	150	20,0	21,1	22,2	23,3	24,4	25,6	26,7	27,8	28,9	30,0	31,1	
	152,5	19,3	20,4	21,5	22,6	23,6	24,7	25,8	26,9	27,9	29,0	30,1	
	155	18,7	19,8	20,8	21,9	22,9	23,9	25,0	26,0	27,1	28,1	29,1	
	157,5	18,1	19,1	20,2	21,2	22,2	23,2	24,2	25,2	26,2	27,2	28,2	
	160	17,6	18,6	19,5	20,5	21,5	22,5	23,4	24,4	25,4	26,4	27,5	
	162,5	17,0	18,0	18,9	19,9	20,8	21,8	22,7	23,7	24,6	25,6	26,5	
	165	16,5	17,4	18,4	19,3	20,2	21,1	22,0	23,0	23,9	24,8	25,7	
	167,5	16,0	16,9	17,8	18,7	19,6	20,5	21,4	22,3	23,2	24,1	24,9	
	170	15,6	16,4	17,3	18,2	19,0	19,9	20,8	21,6	22,5	23,4	24,2	
	172,5	15,1	16,0	16,8	17,6	18,5	19,3	20,2	21,0	21,8	22,7	23,5	
	175	14,7	15,5	16,3	17,1	18,0	18,8	19,6	20,4	21,2	22,0	22,9	
	177,5	14,3	15,1	15,9	16,7	17,5	18,3	19,0	19,8	20,6	21,4	22,2	
	180	13,9	14,7	15,4	16,2	17,0	17,7	18,5	19,3	20,1	20,8	21,6	
	182,5	13,5	14,3	15,0	15,8	16,5	17,3	18,0	18,8	19,5	20,3	21,0	
	185	13,1	13,9	14,6	15,3	16,1	16,8	17,5	18,3	19,0	19,7	20,5	
	187,5	12,8	13,5	14,2	14,9	15,6	16,4	17,1	17,8	18,5	19,2	19,9	
	190	12,5	13,2	13,9	14,5	15,2	15,9	16,6	17,3	18,0	18,7	19,4	
	192,5	12,1	12,8	13,5	14,2	14,8	15,5	16,2	16,9	17,5	18,2	18,9	
195	11,8	12,5	13,1	13,8	14,5	15,1	15,8	16,4	17,1	17,8	18,4		

		POIDS [kg]											
		72,5	75	77,5	80	82,5	85	87,5	90	92,5	95	97,5	
TAILLE [cm]	145	34,5	35,7	36,9	38,0	39,2	40,4	41,6	42,8	44,0	45,2	46,4	
	147,5	33,3	34,5	35,6	36,8	37,9	39,1	40,2	41,4	42,5	43,7	44,8	
	150	32,2	33,3	34,4	35,6	36,7	37,8	38,9	40,0	41,1	42,2	43,3	
	152,5	31,2	32,2	33,3	34,4	35,5	36,5	37,6	38,7	39,8	40,8	41,9	
	155	30,2	31,2	32,3	33,3	34,3	35,4	36,4	37,5	38,5	39,5	40,6	
	157,5	29,2	30,2	31,2	32,2	33,3	34,3	35,3	36,3	37,3	38,3	39,3	
	160	28,3	29,3	30,3	31,3	32,2	33,2	34,2	35,2	36,1	37,1	38,1	
	162,5	27,5	28,4	29,3	30,3	31,2	32,2	33,1	34,1	35,0	36,0	36,9	
	165	26,6	27,5	28,5	29,4	30,3	31,2	32,1	33,1	34,0	34,9	35,8	
	167,5	25,8	26,7	27,6	28,5	29,4	30,3	31,2	32,1	33,0	33,9	34,8	
	170	25,1	26,0	26,8	27,7	28,5	29,4	30,3	31,1	32,0	32,9	33,7	
	172,5	24,4	25,2	26,0	26,9	27,7	28,6	29,4	30,2	31,1	31,9	32,8	
	175	23,7	24,5	25,3	26,1	26,9	27,8	28,6	29,4	30,2	31,0	31,8	
	177,5	23,0	23,8	24,6	25,4	26,2	27,0	27,8	28,6	29,4	30,2	30,9	
	180	22,4	23,1	23,9	24,7	25,5	26,2	27,0	27,8	28,5	29,3	30,1	
	182,5	21,8	22,5	23,3	24,0	24,8	25,5	26,3	27,0	27,8	28,5	29,3	
	185	21,2	21,9	22,6	23,4	24,1	24,8	25,6	26,3	27,0	27,8	28,5	
	187,5	20,6	21,3	22,0	22,8	23,5	24,2	24,9	25,6	26,3	27,0	27,7	
	190	20,1	20,8	21,5	22,2	22,9	23,5	24,2	24,9	25,6	26,3	27,0	
	192,5	19,6	20,2	20,9	21,6	22,3	22,9	23,6	24,3	25,0	25,6	26,3	
195	19,1	19,7	20,4	21,0	21,7	22,4	23,0	23,7	24,3	25,0	25,6		

TABLEAU 5b – Indice de masse corporelle (IMC) après 70 ans (critère insuffisant à lui seul pour poser un diagnostic de dénutrition (11,24))

		DENUITRITION			SURPOIDS			OBESITE			OBESITE SEVERE		
TAILLE [cm]	POIDS [kg]	POIDS [kg]											
		45	47,5	50	52,5	55	57,5	60	62,5	65	67,5	70	
145	21,4	22,6	23,8	25,0	26,2	27,3	28,5	29,7	30,9	32,1	33,3		
147,5	20,7	21,8	23,0	24,1	25,3	26,4	27,6	28,7	29,9	31,0	32,2		
150	20,0	21,1	22,2	23,3	24,4	25,6	26,7	27,8	28,9	30,0	31,1		
152,5	19,3	20,4	21,5	22,6	23,6	24,7	25,8	26,9	27,9	29,0	30,1		
155	18,7	19,8	20,8	21,9	22,9	23,9	25,0	26,0	27,1	28,1	29,1		
157,5	18,1	19,1	20,2	21,2	22,2	23,2	24,2	25,2	26,2	27,2	28,2		
160	17,6	18,6	19,5	20,5	21,5	22,5	23,4	24,4	25,4	26,4	27,3		
162,5	17,0	18,0	18,9	19,9	20,8	21,8	22,7	23,7	24,6	25,6	26,5		
165	16,5	17,4	18,4	19,3	20,2	21,1	22,0	23,0	23,9	24,8	25,7		
167,5	16,0	16,9	17,8	18,7	19,6	20,5	21,4	22,3	23,2	24,1	24,9		
170	15,6	16,4	17,3	18,2	19,0	19,9	20,8	21,6	22,5	23,4	24,2		
172,5	15,1	16,0	16,8	17,6	18,5	19,3	20,2	21,0	21,8	22,7	23,5		
175	14,7	15,5	16,3	17,1	18,0	18,8	19,6	20,4	21,2	22,0	22,9		
177,5	14,3	15,1	15,9	16,7	17,5	18,3	19,0	19,8	20,6	21,4	22,2		
180	13,9	14,7	15,4	16,2	17,0	17,7	18,5	19,3	20,1	20,8	21,6		
182,5	13,5	14,3	15,0	15,8	16,5	17,3	18,0	18,8	19,5	20,3	21,0		
185	13,1	13,9	14,6	15,3	16,1	16,8	17,5	18,3	19,0	19,7	20,5		
187,5	12,8	13,5	14,2	14,9	15,6	16,4	17,1	17,8	18,5	19,2	19,9		
190	12,5	13,2	13,9	14,5	15,2	15,9	16,6	17,3	18,0	18,7	19,4		
192,5	12,1	12,8	13,5	14,2	14,8	15,5	16,2	16,9	17,5	18,2	18,9		
195	11,8	12,5	13,1	13,8	14,5	15,1	15,8	16,4	17,1	17,8	18,4		

TAILLE [cm]	POIDS [kg]	POIDS [kg]										
		72,5	75	77,5	80	82,5	85	87,5	90	92,5	95	97,5
145	34,5	35,7	36,9	38,0	39,2	40,4	41,6	42,8	44,0	45,2	46,4	
147,5	33,3	34,5	35,6	36,8	37,9	39,1	40,2	41,4	42,5	43,7	44,8	
150	32,2	33,3	34,4	35,6	36,7	37,8	38,9	40,0	41,1	42,2	43,3	
152,5	31,2	32,2	33,3	34,4	35,5	36,5	37,6	38,7	39,8	40,8	41,9	
155	30,2	31,2	32,3	33,3	34,3	35,4	36,4	37,5	38,5	39,5	40,6	
157,5	29,2	30,2	31,2	32,2	33,3	34,3	35,3	36,3	37,3	38,3	39,3	
160	28,3	29,3	30,3	31,3	32,2	33,2	34,2	35,2	36,1	37,1	38,1	
162,5	27,5	28,4	29,3	30,3	31,2	32,2	33,1	34,1	35,0	36,0	36,9	
165	26,6	27,5	28,5	29,4	30,3	31,2	32,1	33,1	34,0	34,9	35,8	
167,5	25,8	26,7	27,6	28,5	29,4	30,3	31,2	32,1	33,0	33,9	34,8	
170	25,1	26,0	26,8	27,7	28,5	29,4	30,3	31,1	32,0	32,9	33,7	
172,5	24,4	25,2	26,0	26,9	27,7	28,6	29,4	30,2	31,1	31,9	32,8	
175	23,7	24,5	25,3	26,1	26,9	27,8	28,6	29,4	30,2	31,0	31,8	
177,5	23,0	23,8	24,6	25,4	26,2	27,0	27,8	28,6	29,4	30,2	30,9	
180	22,4	23,1	23,9	24,7	25,5	26,2	27,0	27,8	28,5	29,3	30,1	
182,5	21,8	22,5	23,3	24,0	24,8	25,5	26,3	27,0	27,8	28,5	29,3	
185	21,2	21,9	22,6	23,4	24,1	24,8	25,6	26,3	27,0	27,8	28,5	
187,5	20,6	21,3	22,0	22,8	23,5	24,2	24,9	25,6	26,3	27,0	27,7	
190	20,1	20,8	21,5	22,2	22,9	23,5	24,2	24,9	25,6	26,3	27,0	
192,5	19,6	20,2	20,9	21,6	22,3	22,9	23,6	24,3	25,0	25,6	26,3	
195	19,1	19,7	20,4	21,0	21,7	22,4	23,0	23,7	24,3	25,0	25,6	

sur une alimentation courante, ont un impact supérieur à une prescription simple de CNO. Cet impact a été mesuré en termes de pronostic, de maintien d'un état et des apports nutritionnels adéquats, de qualité de vie et de réduction de toxicité de la radiothérapie (19) (Tableau 6).

Nutrition artificielle

La nutrition entérale est administrée dans le tractus gastro-intestinal, à distance de la cavité buccale, au moyen d'une sonde. La nutrition parentérale est quant à elle administrée par voie veineuse centrale (dans une veine de gros calibre, habituellement la veine cave supérieure adjacente à l'oreillette droite) ou périphérique (dans une veine périphérique, habituellement du bras) (31).

Ce paragraphe apporte une description des différentes interventions nutritionnelles, ainsi que quelques grandes lignes de conduite. Pour aller plus loin, le lecteur est encouragé à s'inspirer des recommandations professionnelles publiées par la SFNEP : « Propositions de Plans Personnalisés de Soins » (32) et « Place de la nutrition artificielle dans la prise en charge des patients atteints de cancer » (33).

CONCLUSION

Débuter le soin nutritionnel précocement permet de lutter contre l'impact négatif de la cachexie cancéreuse sur l'évolution clinique des patients, en limitant non seulement la perte pondérale, mais aussi la détérioration de la qualité de vie, les complications et les interruptions de traitement. Une éducation nutritionnelle mise en place dès le début des traitements anti-cancéreux et accompagnée de conseils diététiques personnalisés, basés sur une alimentation courante, permet d'améliorer le pronostic de ces patients. Intégrer ce soin à chaque étape du soin oncologique nécessite la connaissance des signes d'alerte de risque de dénutrition, l'utilisation de critères diagnostiques pratiques et la prescription médicale de l'intervention nutritionnelle.

TABLEAU 6 – Conseils diététiques personnalisés les plus fréquents en cas de dénutrition

FRACTIONNEMENT
Il s'agit d'adapter avec le patient son alimentation en augmentant la fréquence des prises alimentaires sur la journée. Cette adaptation doit être personnalisée et est variable selon la répartition habituelle des repas sur la journée (28).
ALIMENTATION ÉQUILIBRÉE
En cas de régime d'exclusion et/ou en cas d'absence de repas principaux sur la journée, la première étape sera de rééquilibrer l'alimentation du patient selon les recommandations nutritionnelles belges (29).
ALIMENTATION ORALE ENRICHIE
L'enrichissement a pour but d'augmenter l'apport énergétique et protéique d'une ration sans en augmenter le volume. Différents aliments courants et produits modulaires permettent d'enrichir l'alimentation traditionnelle en respectant les goûts et habitudes du patient: poudre de lait, lait concentré entier, fromage râpé, œufs, crème fraîche, beurre fondu, huile, pâtes ou semoules enrichies en protéines, ... (28)
COMPLÉMENTS NUTRITIONNELS ORAUX (CNO)
Ces produits industriels, le plus souvent prêts à l'emploi, sont des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, (26) administrables par voie orale, de goûts et de textures variés. Les CNO hyperénergétiques apportent min. 1.5 kcal/ml ou 1.5 kcal/g. Les CNO hyperprotidiques apportent min. 7g P/100 ml ou 7g P/100 g ou min. 20 % de l'apport énergétique total du CNO (28).
PRODUITS MODULAIRES
Il s'agit de poudres de maltodextrine, amidon ou protéines qui peuvent être ajoutées dans l'alimentation courante du patient (potage, purée, laitage, pâtisserie, ...). Ces poudres possèdent le plus souvent un goût neutre.
ALIMENTATION SPÉCIFIQUE ADAPTÉE AUX EFFETS SECONDAIRES DE RADIOCHIMIOTHÉRAPIE
Il s'agit de conseils personnalisés avec le patient qui visent la meilleure gestion des symptômes gênant l'alimentation : diarrhée, vomissement, nausée, constipation, inflammation de la bouche, sécheresse buccale, dysgueusie, perte d'appétit.
ALIMENTATION DE TEXTURE ADAPTÉE
En cas de dysphagie, mucite, les textures alimentaires peuvent être : liquide, homogène-crème lisse, homogène-desserts lisses variés, homogène-mixé lisse, mixé, texturé, moulu. L'épaississement des liquides peut être de consistance : crème, miel, sirop liquide, sirop très liquide (30). Des produits modulaires à base d'amidon et de maltodextrine peuvent aider à obtenir la texture appropriée pour le patient.
IMMUNONUTRITION OU PHARMACONUTRITION
Il s'agit d'ajouter à l'alimentation des pharmaconutriments, tels que des acides gras $\Omega 3$, de la L-arginine, des nucléotides, de la glutamine, capables de moduler certaines fonctions de l'organisme (26).

EN PRATIQUE....

- Concrètement, pour chaque médecin, les actes essentiels du soin nutritionnel sont :
- ▶ peser le patient et/ou obtenir un poids mesuré à chaque consultation (11);
 - ▶ suivre l'évolution pondérale par rapport au poids de forme, et non uniquement par rapport au poids d'une des consultations précédentes;
 - ▶ connaître les signes d'alerte et les critères diagnostiques de dénutrition;
 - ▶ ne pas attendre une perte de poids pour prescrire une intervention nutritionnelle, sous forme de conseils diététiques personnalisés et/ou de support nutritionnel artificiel;
 - ▶ notifier le diagnostic de dénutrition dans la lettre d'hospitalisation.

Deux informations clés :

- ▶ le poids de forme est le poids que le patient estimait avoir lorsqu'il était en bonne santé endéans les dernières années;
- ▶ un individu dénutri peut être en surpoids, et même obèse.

REMERCIEMENTS

Au groupe de travail francophone belge chargé de la révision des indicateurs de la qualité du soin nutritionnel en oncologie par le SPF, Plan Cancer: Mme B. Bertrand, Dr N. Charette, Mme M. Csergö, Mlle L. Frateur, Mme C. Gillet, Mme F. Martin, Mme S. Vereecken, au Pr J.-P. Thissen et au groupe de diététiciens francophones travaillant en oncologie (GDO).

RÉFÉRENCES

1. Muscaritoli M, Molfino A, Gioia G, Laviano A, Rossi Fanelli F. The «parallel pathway»: a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med* 2011; 6(2):105-112.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12:489-95.
3. Kumar NB, Kazi A, Smith T, Crocker T, Yu D, Reich RR, *et al.* Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Current treatment Options in Oncology* 2010; 11:107-117.
4. Soeters PB, Reijnen PLM, van Bokhorst-de van der Shueren MA, Schols JGA, Halfens RJG, Meijers JMM, *et al.* A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr* 2008; 27:706-16.
5. European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, *et al.* Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics, 2006.
6. The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Jensen GL, Miralzo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalva RF, *et al.* Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34:156-159.
7. Joly C, Jacquelin-Ravel N, Pugliesi-Rinaldi A, Bigler-Perotin L, Chikhi M, Dietrich PY, *et al.* Soins nutritionnels intégrés au soin oncologique : un besoin d'optimisation. *Rev Med Suisse* 2011; 7:2252-6.
8. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003; 4:686-94.
9. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 2003; 67:213-20.
10. Senesse P, Assenat E, Schneider S, Chargari C, Magne M, Azria D, *et al.* Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? *Cancer Treat Rev* 2008; 34:568-75.
11. Senesse P, Vasson MP, le groupe de travail Société francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP). **Recommandations professionnelles: Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment évaluer l'état nutritionnel d'un malade atteint de cancer ?** *Nut Clin Met* 2012; 26:165-188.
12. Kaikani W, Bachmann P. Consequences of a comorbidity often neglected in oncology: malnutrition. *Bull Cancer* 2009; 96:659-64.
13. **Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C.** Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007; 26:289-301.
14. **Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al.** Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9:629-35.
15. Langendijk JA, de Jong MA, Leemans CR, de Bree R, Smeele LE, Doornaert P, *et al.* Postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity: the importance of the overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:693-700.
16. ESPEN. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28(4):445-54.
17. ESPEN. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009;28(4):378-86.
18. Fearon K, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gourma DJ, *et al.* Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52(10):1479-86.
19. **Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M.** Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:1346-53.
20. Antoun S, Baracos VE. Comment dépister la dénutrition au cours du cancer? *Oncologie* 2009; 11:211-217.

21. Royaume de Belgique. Plan National Nutrition Santé. Recommandations par le groupe d'experts scientifique – Dénutrition. Bruxelles, 2007:1-17.
22. Royaume de Belgique. Arrêté royal du 19 février 1997 relatif au titre professionnel et aux conditions de qualification requises pour l'exercice de la profession de diététicien et portant fixation de la liste des prestations techniques et de la liste des actes dont le diététicien peut être chargé par un médecin. Bruxelles, 1997.
23. Comis R, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). ECOG Performance Status. As published in: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-655.
24. World Health Organisation (WHO). The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. Adapted from WHO, 1995, WHO, 2000 and WHO 2004 http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html Last update 29.05.13.
25. Thibault R, Goujon N, Le Gallic E, Clairand R, Sébille V, Vibert J, *et al.* Use of 10-point analogue scales to estimate dietary intake: a prospective study in patients nutritionally at risk. *Clin Nutr* 2009; 28:134-40.
26. SFNEP. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, *et al.* Recommandations professionnelles: Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. *Nut Clin Met* 2012; 26:151-158.
27. SFNEP. Meuric J, Besnard I. Recommandations professionnelles: Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand doit-on proposer un conseil diététique personnalisé ? *Nut Clin Met* 2012; 26:197-218.
28. Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse des Recommandations professionnelles. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. www.has-sante.fr. 2007.
29. Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique, 2009, n°8309. Bruxelles : Conseil Supérieur de la Santé ; 2009.
30. Gihousse D, Jamar MC, Carlier I, Deslanges V, François S, Henry de Hassonville A, *et al.* Cliniques universitaires Saint. LUC (UCL). ECHELLE JaGi-L©: codification de la prise en charge multi-disciplinaire du patient atteint de troubles de déglutition. Poster présenté aux journées francophones de la SFNEP. 2012.
31. Academy of Nutrition and Dietetics. Manuel de référence de la terminologie internationale de diététique et nutrition. Première édition en français. De Boeck. Canada, 2013.
32. SFNEP. Senesse P, Hébuterne X. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : propositions de Plans Personnalisés de Soins (PPS) intégrant les recommandations. *Nut Clin Met* 2012; 26:159-164.
33. SFNEP. Crenn P, Bouteloup C, Michallet M, Senesse P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la nutrition artificielle dans la prise en charge des patients atteints de cancer. *Nut Clin Met* 2012; 26:278-295.

SUMMARY

Cancer-induced undernutrition is termed "cancer cachexia". This syndrome that is characterized by body weight loss and loss of lean body mass may affect patient survival, quality of life, and therapeutic costs. Early nutrition screening, assessment, and intervention could slow and potentially reverse the loss of lean body mass. Diagnosis of undernutrition in cancer patients is based on weight loss in relation to usual body weight, body mass index, and coverage of nutritional requirements by food intake.

KEY WORDS

Undernutrition, cachexia, cancer, dietetics, nutrition, weight.

Correspondance :
Mme AUDE ANZÉVUI

Responsable Qualité Nutrition clinique
pour le Centre du Cancer, Service
Alimentation et Diététique,
Cliniques universitaires Saint-Luc (UCL)
E-mail : aude.anzevui@uclouvain.be
Tél : 02/764.37.59

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

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban



La force de la simplicité^{1,2,3}

Prévention des AVC et des embolies systémiques*

1x par jour

Déjà remboursé

Non remboursé



Prévention des AVC et des embolies systémiques⁴



Prévention des événements thromboemboliques en cas de chirurgie orthopédique⁴



Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP et EP après une TVP aiguë⁴



Traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et EP après une EP aiguë⁴

*chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire⁴

Le 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. **DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé pelliculé contient: Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté). Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté). Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimé pelliculé (comprimé). Xarelto 10 mg: comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. Xarelto 15 mg: comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. Xarelto 20 mg: comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques: Xarelto 10 mg:** prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Xarelto 15 et 20 mg: prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration: Posologie Xarelto 10 mg:** la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg: Prévention des AVC et des embolies systémiques:** la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP:** la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Reais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto: Xarelto 10 mg:** Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 15 mg et 20 mg: chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques: Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est \leq 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences: Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est \leq 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. **Reais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK): Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:** il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit \geq 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Reais des anticoagulants parentéraux par Xarelto: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:** chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par Xarelto doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Reais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:** la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières: Insuffisance rénale: Xarelto 10 mg:** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Xarelto 15 mg et 20 mg: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP: les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). **Insuffisance hépatique: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:** L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. **Personnes âgées, poids et sexe: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:** aucun ajustement posologique. **Population pédiatrique: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:** la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Mode d'administration:** voie orale. Xarelto 10 mg: Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Xarelto 15 mg et 20 mg: Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale. **Contre-indications: Xarelto 10 - 15 mg et 20 mg:** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcère gastro-intestinal en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracranienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranienues ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, édoxatane, apixaban etc) sauf en cas de relais par Xarelto ou inversement (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Effets indésirables: Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg:** Résumé du profil de sécurité: la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (6097 patients): dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë (3997 patients): dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences (4556 patients): dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients): dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (10225 patients): dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAAS ou de l'AAAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents (\geq 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67% des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22% des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6% des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2% des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent: \geq 1/10 ; fréquent: \geq 1/100, $<$ 1/10; peu fréquent \geq 1/1 000, $<$ 1/100; rare \geq 1/10 000, $<$ 1/1000; très rare $<$ 1/10000; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)^a (peu fréquent). **Affections du système immunitaire:** réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **Affections du système nerveux:** Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires:** hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques:** tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires:** hypotension, hématomas (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** épistaxis; hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales:** Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation^a, diarrhée, vomissements^a (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires:** anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); ictère (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisés), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** douleur des extrémités^a (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires:** hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et hémorragie^b); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)^a (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hyperperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** fièvre^a, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé^a (rare). **Investigations:** élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines^a, élévation de la LDH^a, de la lipase^a, de l'amylase^a, des γ -GT^a (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:** hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante^a (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire^a (rare). A: effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B: effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C: effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). **Description de certains effets indésirables:** en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et le niveau de gravité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hyperperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anti-coagulant. **Observations post-commercialisation:** Des cas d'angioedème et d'œdème allergique ont été signalés dès les commercialisations dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (\geq 1/1 000, $<$ 1/100). **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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg.afmps.be **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie/medicament/index.html> **DELIVRANCE:** sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Allemagne. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 11/2013. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.01.2014.1654

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

1. Patel M et al, NJEM 2011;365(10):883-891 2. Eriksson BI et al., Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement; J bone Joint Surg (BR) 2009;91-B:636-44 3. EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. NJEM 2010;Vol 363, Nr 26;2499-2510 4. RCP Xarelto®



LES HÉPATOPATHIES AUTO-IMMUNES DE L'ENFANT

G. Jannone, E. Sokal (1)

Les hépatopathies auto-immunes de l'enfant incluent l'hépatite auto-immune (HAI) et la cholangiopathie auto-immune (CAI), qui consiste en l'association d'une HAI avec une atteinte des voies biliaires, souvent associé à une maladie inflammatoire du tube digestif. L'HAI est particulièrement agressive chez l'enfant, et progresse rapidement en l'absence d'un traitement immunosuppresseur qui doit donc être instauré aussi précocement que possible. En cas de traitement adapté, 80% des patients présentent une rémission et une survie au long cours (1).

La présente revue propose un aperçu des connaissances actuelles sur ces pathologies.

GÉNÉRALITÉS

L'hépatite auto-immune (HAI) de l'enfant est responsable de 5% des cas d'hépatite chronique. Son incidence est de 1-2/100000 et semble être actuellement en augmentation (1,2). L'HAI est liée à une agression immunitaire envers des antigènes tissulaires hépatiques, conduisant à des lésions inflammatoires chroniques du foie. Ce mécanisme est médié par les lymphocytes T et peut être idiopathique (majorité des cas) ou survenir dans le

décours d'une infection virale et/ou être associé à la prise d'un médicament. Il existe une certaine prédisposition génétique au niveau des HLA de classe 2 (Tableau).

L'HAI touche tous les groupes d'âge, et 75-80% des sujets concernés sont de sexe féminin. L'association à d'autres pathologies immunitaires est fréquente (20%) (thyroïdite auto-immune, maladie inflammatoire intestinale, diabète insulino-dépendant, vitiligo, etc.), et on retrouve une histoire familiale de pathologie auto-immune dans 40% des cas (3). L'association à une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (polyendocrinopathie auto-immune - candidose - dystrophie ectodermique ou syndrome APECED) est également possible ; on retrouve en effet une HAI chez 20% des patients atteints de cette pathologie (1,4). Ce syndrome est causé par une mutation homozygote du gène AIRE (régulateur de l'auto-immunité) et se transmet de façon autosomique récessive; un conseil génétique est donc préconisé (2,3). Des mutations hétérozygotes du gène AIRE peuvent être également retrouvées chez des patients atteints d'HAI sans syndrome APECED, particulièrement en cas d'association à d'autres pathologies auto-immunes extra-hépatiques et/ou familiales, et constituent donc une prédisposition génétique au développement d'une HAI (4).

Tableau comparatif des HAI type I et II, et de la CAI (3).

	Type I	Type II	CAI
Population	Pédiatrique et adulte	Pédiatrique	Pédiatrique et adulte
Présentation clinique typique	Hépatite aiguë Cirrhose ± constituée (insidieux)	Hépatite aiguë Hépatite fulminante	Pathologie biliaire associée
Auto-anticorps principaux	ANA SMA	Anti-LKM1	AMA (antimitochondrial antibody, rare chez l'enfant)
Autres auto-anticorps	pANCA anti-SLA/SP	anti-LC1 anti-SLA/SP	pANCA
HLA prédisposants	HLA DRB1 *03	HLA DRB1 *07	HLA DRB1 *1301

MOTS-CLEFS ► Pédiatrie, hépatopathie, cholangiopathie, auto-immune, corticothérapie, azathioprine, diagnostic, pronostic.

CLASSIFICATION

Le **type I** est le plus fréquent (2/3 des cas), et est caractérisé par la présence d'auto-anticorps anti-nucléaires (ANA, antinuclear antibody) et/ou anti-muscle lisse (SMA, *smooth muscle antibody*). Il concerne des patients de tous les âges, avec un pic d'incidence entre 16 et 30 ans. En raison du décours souvent insidieux de ce type d'HAI, une cirrhose est présente dans un grand pourcentage de cas au moment du diagnostique (3).

Le **type II** est caractérisé par la présence d'auto-anticorps anti-LKM1 (liver kidney microsomal type 1 antibody) et/ou anti-LC1 (liver cytosol type 1), et concerne essentiellement des patients jeunes. La présentation est souvent plus aiguë, parfois avec insuffisance hépatique, et peut être extrêmement sévère avec évolution rapide vers la cirrhose. Ce type d'HAI est la forme de présentation principale chez le jeune enfant, et requiert le plus souvent un traitement à vie sous peine de rechutes quasi-systématiques (3).

Le **type III** est défini par une HAI de type I ou II associée à une atteinte des voies biliaires de petit et/ou de grand calibre. Il est également appelé « **cholangiopathie auto-immune** » (CAI) ou « cholangite sclérosante auto-immune ». La terminologie anglophone pour ce type de pathologies est « **overlap syndrome** », soulignant le caractère mixte d'atteinte hépatique et cholangite. Il est à noter que cette terminologie, très souvent utilisée en pratique clinique, est cependant controversée en raison de l'absence de définitions standardisées (5).

Le tableau clinique est identique à celui d'une HAI, avec une composante cholestatique supplémentaire ; cette pathologie doit ainsi être évoquée devant une augmentation des gamma-GT. De plus, l'association de la CAI avec une maladie inflammatoire intestinale – principalement une rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) – est particulièrement fréquente (45%) (3). Pour cette raison, une atteinte hépatique doit toujours être recherchée chez un enfant qui présente une RCUH. Les marqueurs auto-immuns de la CAI comprennent le plus souvent ceux retrouvés dans l'HAI de type I, avec en plus la présence d'anticorps péri-nucléaires anti-cytoplasme des neutrophiles (pANCA) (3). Le bilan diagnostique doit comprendre une exploration des voies biliaires par imagerie (échographie, cholangiographie par résonance magnétique). Une modification des canaux biliaires, avec disparition des petits canaux biliaires ou encore image « en pelure d'oignon », peut également être vue en histologie avec d'autres signes classiques d'hépatite auto-immune (6).

La recherche d'une cholangiopathie à IgG4 pourrait être indiquée chez les enfants présentant un tableau

de cholangiopathie auto-immune, particulièrement en cas d'atteinte pancréatique associée et/ou en l'absence de maladie inflammatoire intestinale (7).

Le **type IV** regroupe les pathologies évoquant des HAI, mais non classifiables dans les trois premiers types en raison de la négativité des marqueurs auto-immuns. Une hypergammaglobulinémie est alors souvent le seul marqueur indirect d'auto-immunité.

Chez le jeune nourrisson, il existe une forme tout à fait spécifique associée à une anémie hémolytique Coombs positif et à la présence de cellules géantes à l'histologie (« **Coombs positive giant cell hepatitis of infancy** ») (8,9). Cette forme d'HAI peut être très agressive, et récidiver après transplantation hépatique.

Enfin, des syndromes tout à fait comparables aux HAI peuvent survenir de novo après transplantation hépatique. On parle plutôt dans ce cas d'**hépatite « Immune de novo post transplantation »** (10).

PRÉSENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIC

La présentation clinique de l'HAI peut varier de la perturbation asymptomatique des tests hépatiques (découverte fortuite) à la décompensation hépatique fulminante, mais le plus souvent cette pathologie se manifeste sous forme d'une hépatite aiguë (11). Différents critères diagnostiques ont été définis par l'IAI-HG, tenant compte de paramètres histologiques et biochimiques ; ces critères sont (1) hépatite péri-portale et autres caractéristiques histologiques typiques, (2) taux élevés d'aminotransférases, (3) IgG élevées, (4) présence d'auto-anticorps et (5) absence d'une autre étiologie identifiable (12,13). En fonction de ces différents facteurs, des tables existent afin d'établir un score orientant le diagnostic vers une HAI « probable » ou « certaine ».

Le tableau histologique typique est celui d'un infiltrat portal et péri-portal de cellules inflammatoires mononucléées (« interface hepatitis »), qui peut également s'étendre dans les lobules hépatiques en cas d'hépatite sévère aiguë ; on observe classiquement un grand nombre de plasmocytes parmi les cellules inflammatoires. On peut également retrouver des plages de nécrose cellulaire, ainsi que des zones de régénération hépatique avec formation de rosettes (Figure) (3).

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Si aucun traitement n'est mis en place, l'HAI évolue invariablement vers une pathologie hépatique chronique, puis vers la cirrhose et la décompensation hépatique avec à terme la nécessité d'une transplantation hépatique sous peine de décès [11].

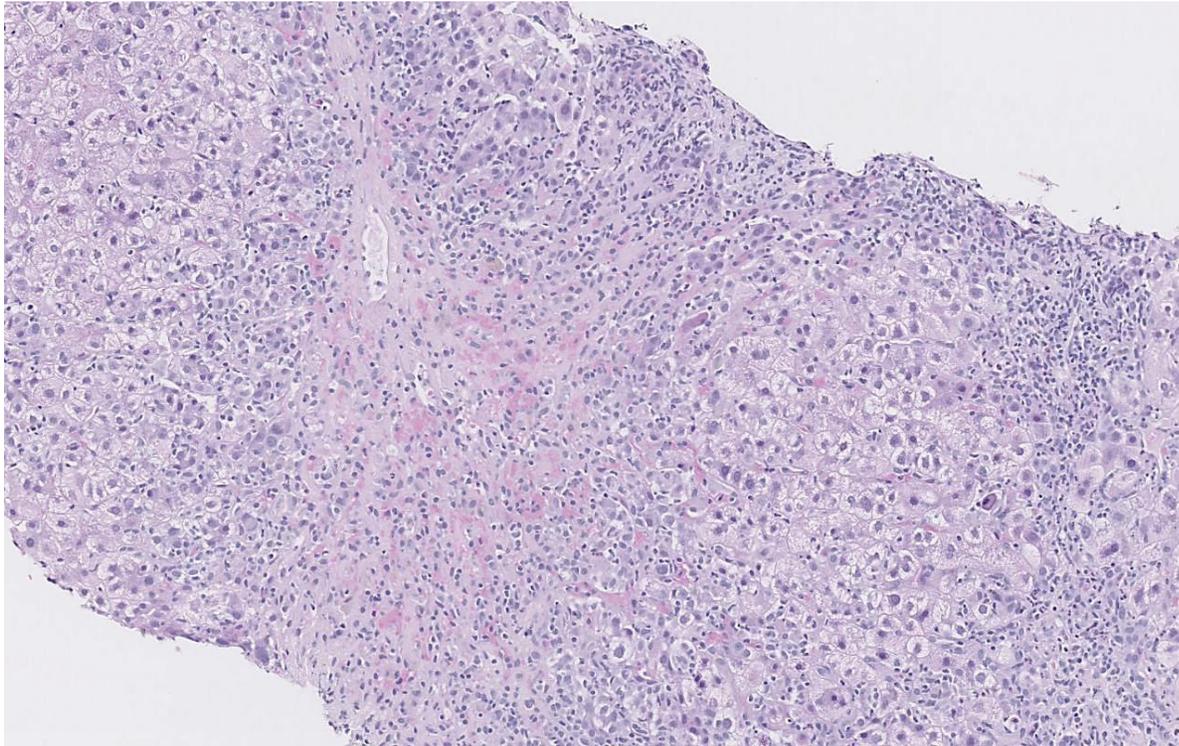


Figure 1 ► Infiltrat inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire dans les régions portales et péri-portales, avec ponts fibro-inflammatoires entre les zones portales et centro-lobulaires (cas d'hépatite auto-immune sévère aiguë). (Photo Pr Ch. Sempoux).

Le traitement doit, particulièrement chez l'enfant, être débuté le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi car le décours de la maladie est souvent plus sévère chez celui-ci. Le schéma thérapeutique de départ comporte principalement de la prednisolone (1-2 mg/kg/j, max 60 mg/j), associée à de l'azathioprine (1-2 mg/kg/j) (2) ; l'azathioprine permettra de maintenir la rémission à des doses faibles de corticostéroïdes et pourra souvent être utilisée en monothérapie au delà de la phase aiguë. La corticothérapie seule au long cours est contre-indiquée chez l'enfant en raison de ses effets secondaires (Cushing, vergetures, HTA, retard de croissance,...), eux-mêmes responsables d'une non compliance à ce traitement. En cas d'atteinte biliaire concomitante, de l'acide ursodeoxycholique est ajouté (20-30 mg/kg/j) pour son effet protecteur contre les lésions canalaies (3).

La réponse au traitement est généralement très bonne : la normalisation des enzymes hépatiques est observée après 6-9 mois de traitement dans 75-90% des cas (11).

Après 2-3 ans de traitement, un arrêt thérapeutique peut être envisagé si les enzymes hépatiques et les IgG apparaissent normales de façon répétée, et que les auto-anticorps reviennent négatifs ou à des titres très faibles (1:20) pendant au minimum 1 an alors que le patient reçoit un traitement immunosuppresseur à faible doses ; dans ce cas, une biopsie hé-

patique est réalisée et le traitement sera alors arrêté uniquement en l'absence d'inflammation à l'histologie (2). Une rémission prolongée après l'arrêt du traitement peut être observée chez les enfants atteints d'HAL de type 1, particulièrement lorsqu'un facteur déclenchant précis a été démontré (habituellement une infection virale ou une exposition médicamenteuse). Cette issue favorable est cependant exceptionnelle en cas d'HAL de type 2, c'est pourquoi dans ce type d'HAL le traitement immunosuppresseur est toujours maintenu à vie (14).

Dans 60-80% des cas, les patients chez qui le traitement a pu être arrêté présentent une rechute ; une évolution vers la fibrose et la cirrhose reste donc possible, parfois de nombreuses années après la rémission (2). La guérison totale est rarement obtenue, et un suivi à vie est toujours préconisé.

De plus en plus de traitements alternatifs sont développés chez les patients qui ne répondent pas au traitement standard et/ou souffrent d'effets secondaires intolérables (15). Le budésone combiné à l'azathioprine peut ainsi être utilisé chez les patients non cirrhotiques, bien que son efficacité n'ait pas encore été démontrée chez l'enfant. Les inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine et tacrolimus) peuvent être efficaces dans les cas réfractaires aux corticostéroïdes, et le mycophénolate mofetil peut être utilisé en cas d'intolérance à l'azathioprine (16).

Le pronostic des enfants répondant au traitement immunosuppresseur est bon ; la majorité d'entre eux ont en effet une espérance de vie normale avec une qualité de vie excellente. Il est à noter qu'en cas de CAI le pronostic à moyen et long terme est plus sombre en raison de la progression des lésions biliaires dans 50% des cas (6). En cas d'évolution défavorable malgré un traitement médicamenteux optimisé, la transplantation hépatique peut être indiquée (10% des cas d'HAJ et 20% des CAI) (1). Les résultats sont très bons (75% de survie à 10 ans), toutefois il est à noter que le risque de rejet d'organe est augmenté chez les sujets transplantés pour cause d'HAJ du fait de l'agression immunitaire sous-jacente ; il est donc capital de procéder à une immunosuppression renforcée dans la période qui suit l'opération (17). Des récidives d'HAJ sont également possibles au niveau du greffon (17).

CONCLUSION

Du fait de la variabilité de ses modes de présentation, l'HAJ devrait être suspectée lors de toute augmentation anormale des enzymes hépatique. Un diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement immunosuppresseur adapté sont en effet des points capitaux, car ils améliorent grandement le pronostic des patients en permettant à la majorité d'entre eux de survivre au long cours tout en étant peu ou pas symptomatiques. Les traitements immunosuppresseurs disponibles actuellement sont non spécifiques et causent donc des effets indésirables qui justifient le maintien de doses thérapeutiques les plus basses possibles dès que la pathologie semble sous contrôle ; les patients et leurs parents doivent toutefois être informés du fait que le traitement sera pris au long cours, et que la compliance est essentielle pour atteindre et maintenir la rémission tout en évitant la progression des lésions hépatiques.

RÉFÉRENCES

- Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child* 2013.
- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, *et al*; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010; 51(6):2193-213.
- Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune paediatric liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21):3360-7.
- Lankisch TO, Mourier O, Sokal E, Habes D, Lacaille F, Bridoux-Henno L, *et al*. AIRE gene analysis in children with autoimmune hepatitis type I or II. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(4):498-500.
- Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011; 54(2):374-85.
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, *et al*. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33:544-53.
- Ibrahim SH, Zhang L, Freese DK. A 3-year-old with immunoglobulin G4-associated cholangitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53(1):109-11.
- Brichard B, Sokal E, Gosseye S, Buts JP, Gadisseux JF, Cornu G. Coombs-positive giant cell hepatitis of infancy: effect of steroids and azathioprine therapy. *Eur J Pediatr* 1991; 150(5):314-7.
- Maggiore G, Sciveres M, Fabre M, Gori L, Pacifico L, Resti M, *et al*. Giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia in early childhood: long-term outcome in 16 children. *J Pediatr* 2011; 159(1):127-132.
- Andries S, Casamayou L, Sempoux C, Burette M, Reding R, Bernard Otte J, *et al*. Post-transplant immune hepatitis in pediatric liver transplant recipients: incidence and maintenance therapy with azathioprine. *Transplantation* 2001; 72(2):267-72.
- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, *et al*. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997; 25(3):541-7.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, *et al*. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38.
- Ebbeson RL, Schreiber RA. Diagnosing autoimmune hepatitis in children: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(10):935-40.
- Roberts EA. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective. *Liver Int* 2011; 31(10):1424-31.
- Jothimani D, Cramp ME, Mitchell JD, Cross TJ. Treatment of autoimmune hepatitis: a review of current and evolving therapies. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(4):619-27.
- Czaja AJ. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57(8):1996-2010.
- Liberal R, Longhi MS, Grant CR, *et al*. Autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:346-53.

SUMMARY

The term autoimmune liver disorders in childhood refers to autoimmune hepatitis (AIH) and AIH/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome, also termed autoimmune sclerosing cholangitis. In pediatric patients, AIH is a particularly aggressive disease that evolves rapidly, unless prompt immunosuppressant initiation. With appropriate treatment, 80% of patients achieve full remission and long-term survival [1].

This review is a state-of-the-art update on autoimmune liver disorders in childhood.

KEY WORDS

Paediatric, hepatopathy, cholangiopathy, overlap syndrome, autoimmune, corticotherapy, azathioprine, diagnosis, prognosis.

AFFILIATIONS

Service de Gastro-Entérologie et Hépatologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc.

Correspondance :
Dr G. JANNONE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Gastro-Entérologie
et Hépatologie Pédiatrique
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : giulia.jannone@student.uclouvain.be

QU'APPORTENT LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS AMÉRICAINES, À PROPOS DE LA PRISE EN CHARGE DES DYSLIPIDÉMIES EN PRÉVENTION CARDIOVASCULAIRE ? COMPARAISON AVEC LES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES ET BELGES

O.S. Descamps ^(a, b), E.R. Rietzschel ^(a, c), M. Langlois ^(a, d),
R. Radermecker ^(a, e), A.J. Scheen ^(a, e), J. Ducobu ^(a, f), A. Hermans ^(a, g),
Y. Carpentier ^(a, h), G. De Backer ^(a, i)

Les dernières recommandations américaines concernant la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ont soulevé de nombreuses questions par leurs différences avec nos approches habituelles. Entre autres, elles ont éradiqué la nécessité de « cible » de LDL-C à atteindre en fonction du niveau de risque cardiovasculaire et ont proposé plutôt une stratégie basée sur l'intensité de la réduction relative du LDL-C. L'examen critique et la comparaison des recommandations européennes et américaines font apparaître, toutefois, plus de similitudes que de différences, tout en encourageant à repenser certains aspects de notre pratique et à raviver notre motivation pour le plus grand bien des patients.

INTRODUCTION

Les dernières recommandations américaines (1) sur la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire développées par l'*American College of Cardiology (ACC)* et l'*American Heart Association (AHA)*, en collaboration avec le *National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*, ont étonné et soulevé de nombreuses questions par leurs différences (Tableau 1) avec les récentes recommandations européennes de 2011-2012 (2, 3, 3) de l'*European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology (EAS/ESC)* sur lesquelles se sont alignées les recommandations Belges (4). Cet article a pour but d'analyser ces différences et d'examiner en quoi elles peuvent raviver notre regard sur notre pratique journalière.

LES GRANDS PRINCIPES COMMUNS ET INALIÉNABLES

Les recommandations européennes et américaines partagent, sans aucun doute, les deux importants

principes qui fondent actuellement toute prise en charge médicamenteuse en matière de dyslipidémies dans la prévention cardiovasculaire. En effet, tout en soulignant l'importance de l'amélioration des habitudes de vie pour tous, les unes comme les autres mettent l'accent sur :

- ▶ l'importance de donner la priorité aux interventions médicamenteuses pour les patients qui présentent les plus hauts risques cardiovasculaires ;
- ▶ l'importance de réduire, en priorité, le cholestérol LDL (LDL-C), tant en prévention cardiovasculaire primaire que secondaire, par la prescription en première ligne de statines.

TROIS DIFFÉRENCES DE STRATÉGIES

Entre ces recommandations, quelques différences apparentes semblent exister. Elles concernent la manière d'effectuer cette stratification, la manière de quantifier cette réduction du LDL-C et le calcul du risque cardiovasculaire en prévention primaire.

Stratification du risque

Dans les nouvelles recommandations américaines, comme dans les recommandations européennes, la priorité est donnée à quatre groupes de patients : les patients avec une histoire de maladie cardiovasculaire clinique, les diabétiques, les individus présentant une hypercholestérolémie sévère (souvent d'origine mono ou polygénique) et enfin, les individus cumulant de multiples facteurs de risque. Notre pratique habituelle, basée sur les recommandations européennes, est de catégoriser nos patients selon quatre niveaux de risque progressifs (bas, modéré, élevé, très élevé) pour lesquels les objectifs thérapeutiques s'intensifient progressivement d'un niveau à l'autre (Tableau 2).

MOTS-CLEFS ▶ Prévention cardiovasculaire, guide de recommandations, cibles thérapeutiques, LDL cholestérol, HDL cholestérol, statine, fibrate, ezetimibe.

TABEAU 1 – Comparaison des recommandations européennes (belges) de l'EAS/ESC et les recommandations américaines de l'ACC/AHA

	Caractéristiques des recommandations belges basées sur celles de l'EAS/ESC (2011)	Caractéristiques des recommandations américaines de l'AHA /ACC (2013)
Stratification du risque	Gradation en 4 niveaux de risque avec, pour chaque niveau, une gradation dans l'intensité de traitement : bas (RB), modéré (RM), élevé (RE), très élevé (RTE)	Identification de 4 groupes (sans précision sur leurs risques relatifs) mais qui feront l'objet de 2 choix possibles de traitement.
Algorithme d'identification des groupes à risque	1) Histoire personnelle de maladie cardiovasculaire 2) Diabète ± autre(s) facteur(s) de risque ou lésion(s) d'organe ? 2) Insuffisance rénale ? 3) Taux extrêmes de lipides (ou hypertension extrême) 4) Calcul de SCORE ?	1) Histoire personnelle de maladie cardiovasculaire ? 2) Taux extrêmes de LDL-C (> 190 mg/dl) ? 3) Diabète ± risque MASCV ≥ 7,5% ? 4) Calcul de risque MASCV ?
Stratification en prévention primaire	SCORE évaluant le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans.	« Pooled Cohort Equations » évaluant le risque de maladie athérosclérotique cardiovasculaire à 10 ans séparément selon le sexe et la race.
Variables dans le calcul du risque	Sexe, âge, tabagisme, pression artérielle systolique, taux de cholestérol total. Avec multiplicateurs pour le taux de HDL-C et les antécédents familiaux Accessoirement : les triglycérides, sédentarité, obésité,	<u>Race</u> , sexe, âge, tabagisme, pression artérielle systolique (incluant un <u>statut traité</u> ou non), taux de cholestérol total et HDL, <u>diabètes</u>).
Niveau d'intensité de traitement du LDL-C	3 niveaux pour les groupes à risque : – LDL-C < 115 mg/dl (RM), – LDL-C < 100 mg/dl (RE), – LDL-C < 70 mg/dl (RTE).	2 options de traitement : – Statine de forte puissance : (rosuvastatine 20-40 mg ou atorvastatine 80 mg) – Statine de puissance modérée (les autres)
Autres cibles	Non HDL-C pour les risques élevés (< 130 mg/dl) et très élevés (< 100 mg/dl). Les taux de triglycérides et de HDL-C ne sont pas considérés comme cibles (mais comme facteur de risque)	Aucune Les taux de triglycérides et de HDL-C ne sont pas considérés comme cibles (seul le HDL-C est considéré comme facteur de risque).

Abbreviations : MASCV : « maladies athérosclérotiques cardiovasculaires » .

Dans les recommandations de l'ACC/AHA, on retrouve les mêmes priorités, sinon qu'elles ne sont plus gradées en quatre niveaux de risque et que l'algorithme de sélection des patients est légèrement différents (Figure 1). Tout au plus, y trouve-t-on la dichotomisation selon deux choix de statine (et dosages) que les patients pourraient recevoir (voir plus bas).

Quantification de la réduction du cholestérol LDL

L'autre grande différence est que les nouveaux guidelines américains ne font plus aucune recomman-

datation quant à une « cible » à atteindre de taux de cholestérol LDL (LDL-C) ou de cholestérol non-HDL (non HDL-C), comme le font les recommandations européennes avec une cible spécifique pour chaque niveau de risque (Tableau 3). Plutôt que de préciser des cibles de taux de LDL-C à atteindre, elle donne des indications sur l'intensité de réduction du LDL-C selon une partition des statines (et leurs dosages) en deux classes : les statines de grande puissance capables d'atteindre au moins 50% de réduction de LDL cholestérol (rosuvastatine 20-40 mg ou atorvastatine 80 mg) et les statines de puissance modérée capables d'atteindre 30% à 49% de réduction du LDL-C.

TABLEAU 2 – Différences dans l'évaluation du groupe à risque selon les recommandations européennes (belges) et les recommandations américaines

Caractéristiques des recommandations belges basées sur celles de l'EAS/ESC (2011)	Caractéristiques des recommandations américaines de l'AHA /ACC (2013)
Gradation de 4 niveaux de risque avec pour chaque niveau une gradation dans l'intensité de traitement : bas (RB), modéré (RM), élevé (RE), très élevé (RTE)	Identification de 4 groupes (sans précision sur leurs risques relatifs) mais qui feront l'objet de 2 choix possibles de traitement (voir plus loin).
Très élevé – Histoire personnelle de maladie CV – Diabète de type 1 ou 2, avec lésion d'organe Ou au moins un autre FR – Insuffisance rénale sévère ** – SCORE (prenant en compte HDL-C) $\geq 10\%$	1. Individus avec une « maladie athérosclérotique cardiovasculaire » (MASCV) clinique (soit « ASCVD » pour « atherosclerotic cardiovascular disease » en anglais)
Élevé – Facteur de risque particulièrement élevé *** incluant un taux très élevé de cholestérol – Diabète de type 1 ou 2, sans lésion d'organe et sans autre facteur de risque – Insuffisance rénale modérée **** – SCORE (prenant en compte HDL-C) $\geq 5\%$ et $< 10\%$.	2. Individus avec élévation primaire du LDL-C au-dessus de 190 mg/dL
Modéré – SCORE (prenant en compte HDL-C) $\geq 1\%$ et $< 5\%$	3. Individus souffrant de diabète, âgés de 40 à 75 et avec un taux de LDL-C entre 70–189 mg/dl sans MASCV clinique
Bas – SCORE (prenant en compte HDL-C) $< 1\%$	4. Individus sans MASCV clinique ou sans diabète avec un taux de LDL-C entre 70–189 mg/dL et un risque de MASCV clinique estimé $\geq 7,5\%$ à 10 ans

* exemple : microalbuminurie – ** Filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m² – *** Hypercholestérolémie ou dyslipidémie familiale, hypertension sévère – **** Filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min/1,73 m²
Abbréviations. MASCV : « maladies athérosclérotiques cardiovasculaires » .

Ainsi donc, plutôt que d'essayer d'atteindre des « cibles absolues » du taux de LDL-C selon le niveau de risque (stratégie appelée « **treat to target** » ou « **titrate on target** », c'est-à-dire « traiter ou titrer pour viser la cible »), la proposition est de prescrire des « réductions relatives » du taux de LDL-C en fonction du taux initial de LDL-C et/ou du groupe plus ou moins à risque de patients (Tableau 3 et Figure 1). « **Grand risque ou grand LDL, forte statine ; petit risque et petit LDL, faible statine** »

Les arguments pour ce changement de stratégie ont fait l'objet d'une intense discussion précédant la sortie de ces guidelines américains (5). L'argumentation scientifique est construite autour du fait que les études cliniques d'intervention n'ont jamais examiné l'efficacité d'une cible, mais seulement l'efficacité d'une réduction du LDL-C (Tableau 4).

D'autres arguments plus pratiques sont aussi évoqués (Tableau 4). L'approche « Titrate on target » risque d'entraîner une escalade thérapeutique avec la recherche acharnée d'un taux très bas de LDL-C aboutissant à l'utilisation de doses élevées de statine

et/ou la combinaison d'autres médicaments (pour lesquelles les preuves de leur efficacité manquent parfois). Tout cela peut conduire à un surcoût de la santé et un risque accru de manifestations indésirables. Avec une telle stratégie, il y a aussi un risque de mauvaise « répartition des forces » avec la prescription des traitements les moins intenses chez des patients à risque très élevé mais dont le LDL-C est proche de la cible et des traitements les plus intenses chez les patients à risque moins élevé mais dont le LDL-C est très éloigné de leur cible (par exemple, un patient cardiaque avec un LDL-C à 80 mg/dL versus un jeune femme avec un taux de LDL-C à 195 mg/dl).

Il faut bien admettre que tous ces arguments sont hypothétiques et non scientifiquement prouvés. Nous y reviendrons plus loin (Tableau 4).

Prédiction du risque cardiovasculaire en prévention primaire

Les récentes recommandations américaines proposent un nouveau modèle d'estimation de risque (6), différent du modèle de Framingham (qui estimait

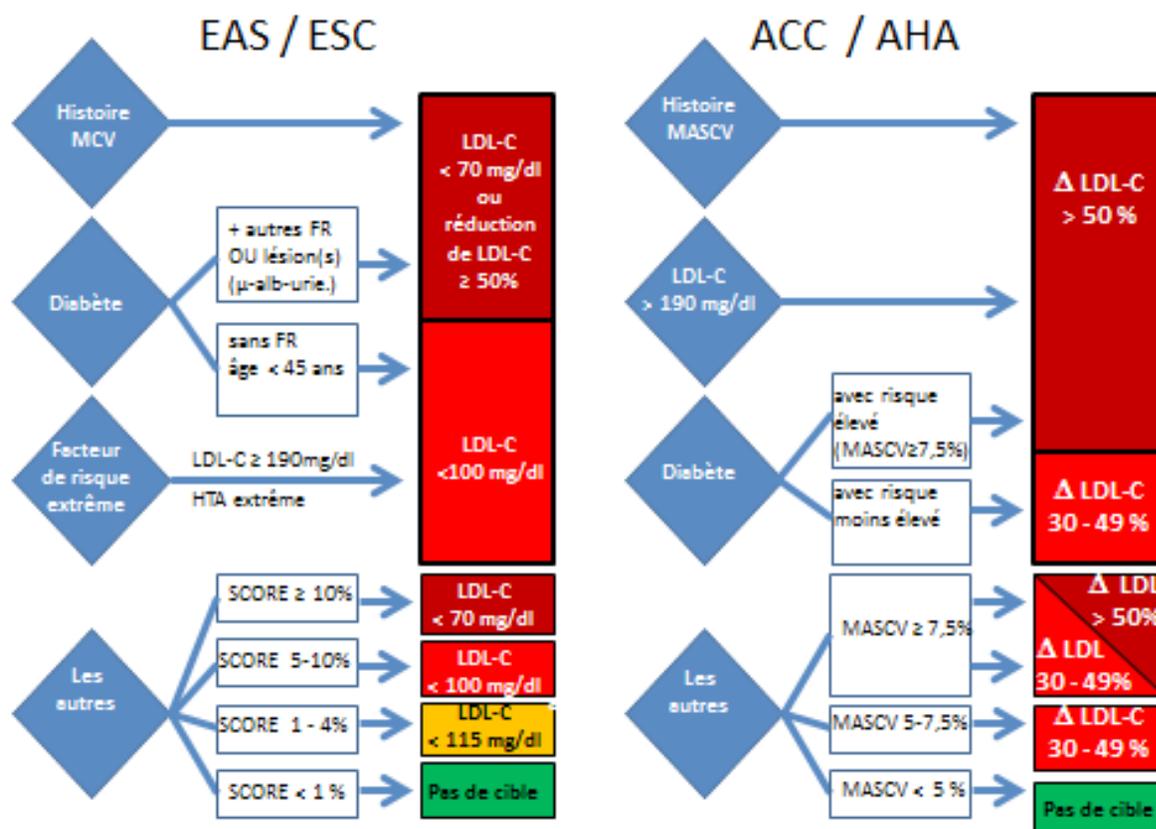


Figure 1 ► Algorithmes des recommandations européennes (et belges) et américaines. Le guide de recommandations tente de faciliter le travail du clinicien dans sa sélection des patients prioritaires. Au fond, il s'agit de poser quatre questions successives : « Y a-t'il une histoire clinique ? » ; « Le taux de LDL-C est-il supérieur à 190 mg/dl ? » ; « Y a-t-il un diabète ? », « Quel est le risque de maladies athérosclérotiques cardiovasculaires (MASCV) ? ». Ces questions sont les mêmes dans les deux algorithmes, sinon que l'ordre est différent pour les deux questions intermédiaires (Diabète ? Hypercholestérolémies sévères ?). Cette différences s'expliquent sur base des objectifs différents qui sont, pour les recommandations européennes, de prescrire selon quatre niveaux de risque et, pour les recommandations américaines, de prescrire selon deux classes de statines (et de doses) : les statines puissantes capables d'atteindre au moins 50% de réduction de LDL-C (rosuvastatine 20-40 mg ou atorvastatine 80 mg) ou les statines de puissance modérée capable d'atteindre 30% à 49% de réduction du LDL-C.

Noter que le risque MASCV de 7,5 %, calculé selon la « Pooled Cohort Equations » (risque de « maladies athérosclérotiques cardiovasculaires ou MASCV » à 10 ans) de cette manière, correspond à un risque SCORE de 2,5 % selon le modèle SCORE belge (risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans).

le risque coronarien fatal et non fatal à 10 ans) et du modèle SCORE européen (qui estime le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans).

Cette équation (appelée « Pooled Cohort Equations ») a été formulée à partir des données épidémiologiques de quatre grandes cohortes américaines : Framingham Heart Study (FHS), Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), et Cardiovascular Health Study (CHS).

Elle calcule spécifiquement, selon le sexe et l'ethnie (c'est le premier estimateur de risque prenant en compte la race !), le risque à 10 ans de « maladies athérosclérotiques cardiovasculaires » ou « MASCV » (incluant donc aussi les accidents vasculaires céré-

braux d'origine ischémique) à partir de 6 variables : âge (de 40 à 79 ans), cholestérol total et HDL, pression artérielle systolique (incluant un statut traité ou non traité), présence d'un diabète et tabagisme. Par rapport au calcul SCORE, son originalité principale, outre le fait qu'elle estime le risque cardiovasculaire global (fatal et non fatal, coronarien et non coronarien) est qu'elle intègre aussi le diabète. Toutefois, elle ne tient pas compte de l'histoire familiale de maladies cardiovasculaires précoces, du taux de triglycérides, du tour de taille ou de l'indice de masse corporelle (body mass index) et des habitudes de vie.

Il est difficile d'évaluer, à partir des documents disponibles, comment ce calcul du risque se compare exactement vis-à-vis du modèle SCORE européen. Mais on peut estimer sur base du fait que le risque de

TABLEAU 3 – Différences dans la quantification de la réduction du cholestérol LDL à apporter selon les recommandations européennes et les recommandations américaines

EAS/ESC	AHA /ACC
<p>LDL-C < 70 mg/dl et non HDL-C < 100 mg/dl OU au moins une réduction de > 50 % du LDL-C si le risque est « très élevé »</p> <ul style="list-style-type: none"> – Individus avec MCV clinique – Individus avec diabète compliqué ou associé à facteur de risque – Individus avec insuffisance rénale sévère – Individus avec SCORE \geq 10% à 10 ans 	<p>Statine puissance avec Δ LDL-C > 50% *</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Individus avec MASCV clinique 2. Individus avec LDL-C > 190 mg/dl 3. Individus avec diabète, âge 40 à 75 ans et LDL-C 70–189 mg/dl et MASCV > 7,5% 4. certains Individus (sans MASCV clinique ni diabètes) avec LDL-C 70–189 mg/dl et risque MASCV \geq7,5% à 10 ans <p>* sauf en cas de contreindication ou d'effets secondaires</p>
<p>LDL-C < 100 mg/dl et non HDL-C < 130 mg/dl si le risque est « élevé »</p> <ul style="list-style-type: none"> – Individus avec LDL-C > 190 mg/dl – Individus avec diabète mais sans lésion d'organe et sans autre FR – Individus avec insuffisance rénale modérée – Individus avec SCORE entre 5 et 10% à 10 ans 	<p>Statine de puissance modérée avec Δ LDL-C entre 30 et 49%</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Individus avec diabète, âge 40 à 75 ans et LDL-C 70–189 mg/dl 4. Certains individus (sans MASCV clinique ni diabète) avec LDL-C 70–189 mg/dl et risque MASCV \geq7,5% (\geq5%) à 10 ans
<p>LDL-C < 115 mg/dl</p> <ul style="list-style-type: none"> – Individus avec SCORE entre 1 et 5% à 10 ans (risque modéré) 	
<p>Pas de cible de LDL-C</p> <ul style="list-style-type: none"> – Individus avec SCORE < 1 à 10 ans (risque bas) 	<p>Pas de statine Les autres</p>

Abbreviations. MCV : maladie cardiovasculaire

TABLEAU 4 – Listes des inconvénients de chaque approche de réduction du cholestérol LDL selon les recommandations européennes et les recommandations américaines

	Stratégie « Treat to target » de l'EAS/ESC	Stratégie « Grand risque ou grand LDL, forte statine » de l'ACC/AHA
Fondement scientifique	Basé sur la théorie mécanistique du LDL et l'extrapolation des études cliniques	Basé <i>stricto sensu</i> sur les études cliniques et donc manque de généralisation
Conséquence sur le suivi	« Tyrannie » de la cible – frustration, – escalade thérapeutique et combinaison favorisée	Perte de contrôle du « Fire and Forget » – pas de follow-up – manque de surveillance
Coût/efficacité	Surcoût et risque de plus de manifestations indésirables (par escalade thérapeutique). Mauvaise « répartition des forces » (traitements peu intensifs chez les patients à risque le plus élevé et LDL-C bas versus traitements trop intensifs chez les patients à risque faible et LDL-C haut)	Manque d'efficacité (par manque d'adhérence) Risque d'excès de patients traités par statine puissante en prévention primaire
En pratique ...	Correspond aux habitudes en pratique médicale	Nouveau concept qu'il faudra valider en conditions de vie réelle (plus éduquer le corps médical).

décès cardiovasculaire est à peu près d'un tiers lors d'un événement cardiovasculaire que **le risque de 7,5 %** calculé de cette manière correspondrait à un **risque de 2,5 %** selon le modèle SCORE (risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans).

POURQUOI PRÉFÉRER NOS RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES AUX RECOMMANDATIONS AMÉRICAINES ?

Bien que ces nouvelles recommandations puissent séduire par bien des aspects, il est important de continuer à suivre les recommandations européennes (2-4). Outre l'incohérence qui risquerait de résulter d'une utilisation hétérogène des différentes recommandations, il est important de rappeler les quelques principes suivants.

Pour l'évaluation du risque cardiovasculaire en prévention primaire, il est certainement conseillé de continuer d'utiliser le calcul du risque SCORE belge mieux adapté à notre population

En effet, il faut garder à l'esprit que, pour être précis, l'équation d'estimation du risque que doit utiliser le clinicien doit être dérivée d'une population aussi semblable que possible à la population qui est vue par le clinicien. Or la population belge est épidémiologiquement différente de la population américaine. Rappelons que le SCORE Belge a été calibré à partir du SCORE européen en fonction de notre épidémiologie locale et a été validé sur une cohorte belge (7). Pour la population belge, il est donc préférable de continuer d'utiliser les chartes SCORE belges (3), en y incluant les nuances que permettent les multiplicateurs pour le HDL-C, aussi recalculé pour la population belge (8, 9).

La stratégie « Titrate on target » est fondée sur des bases scientifiques solides

Même si les cibles de traitement peuvent sembler arrêtées de manière arbitraire, elles le sont sur base de l'épidémiologie et de la théorie mécanistique du rôle pathogène des LDL dans la formation des plaques d'athérome et de leurs complications. Par ailleurs, limiter les interventions médicales (notamment dans le domaine de la prévention cardiovasculaire) aux seuls conditions et critères d'évaluation utilisés dans les essais contrôlés randomisés, comme le soulignent les auteurs des recommandations américaines, risque d'appauvrir considérablement notre pratique à des cas trop spécifiques. La médecine a toujours été basée sur le raisonnement par « induction » (en statistique, on parle d'inférence) à partir d'observations restreintes pour arriver à des conclusions qui profitent au plus grand nombre.

La stratégie « Grand risque ou grand LDL, forte statine, petit risque et petit LDL, faible statine » n'est pas moins risquée et moins coûteuse

Le risque d'une telle stratégie est qu'une fois la statine choisie et prescrite, le médecin ne contrôle plus régulièrement le taux de cholestérol chez son patient. Comment s'assurer alors de l'adhérence quand on sait que 50% des patients, même cardiaques, abandonnent leur traitement après un an, sans en avvertir leur médecin ? Contrairement à la stratégie classique « Titrate on target » où le médecin se doit de vérifier constamment que le taux de LDL-C reste en dessous de la cible, cette stratégie s'assimile à la stratégie dite « **Fire and forget** » (« Tire et oublie ») des missiles de troisième génération dont le guidage après lancement ne requiert plus l'intervention du servent !

L'efficacité de ces deux stratégies (« Titrate on target » et « Fire and forget ») ont été évaluées en utilisant une banque de données de population où pouvaient être identifiés le fait qu'une mesure du cholestérol sanguin avait été effectuée après prescription de la statine ainsi que la survenue d'événements cliniques postérieurement à la prescription (10). Cette étude a montré que, lorsque le taux de cholestérol était réévalué régulièrement, l'adhérence au traitement était 2 à 3 fois meilleure et l'incidence d'événements cardiovasculaires deux fois moindre (significatif même après ajustement pour l'adhérence et le risque cardiovasculaire de départ) en comparaison aux patients chez lesquels le taux de cholestérol n'était jamais reconstrôlé.

La stratégie « Grand risque ou grand LDL, forte statine, petit risque et petit LDL, faible statine » n'est pas simple

Les objectifs thérapeutiques font partie de la pratique médicale en général. Dans tous les contextes cliniques auxquels on peut penser, comme par exemple, le traitement de l'hypertension artérielle ou du diabète, le médecin et son patient se fixent des cibles et essaient de les atteindre. C'est d'ailleurs souvent autour de l'atteinte ou non de ces cibles que s'organise la communication entre le médecin et son patient. On peut aussi imaginer qu'après des années de suivi (quand les taux de base se sont perdus), le médecin prescripteur initial (ou son remplaçant) puisse perdre l'idée de la réduction réelle du cholestérol, d'autant plus que les conditions changeant, le taux de cholestérol varie en cours de vie.

Les traitements autres que les statines et la cible « cholestérol non HDL » restent importants

Les recommandations européennes avaient introduit l'utilité de se fixer des objectifs thérapeutiques

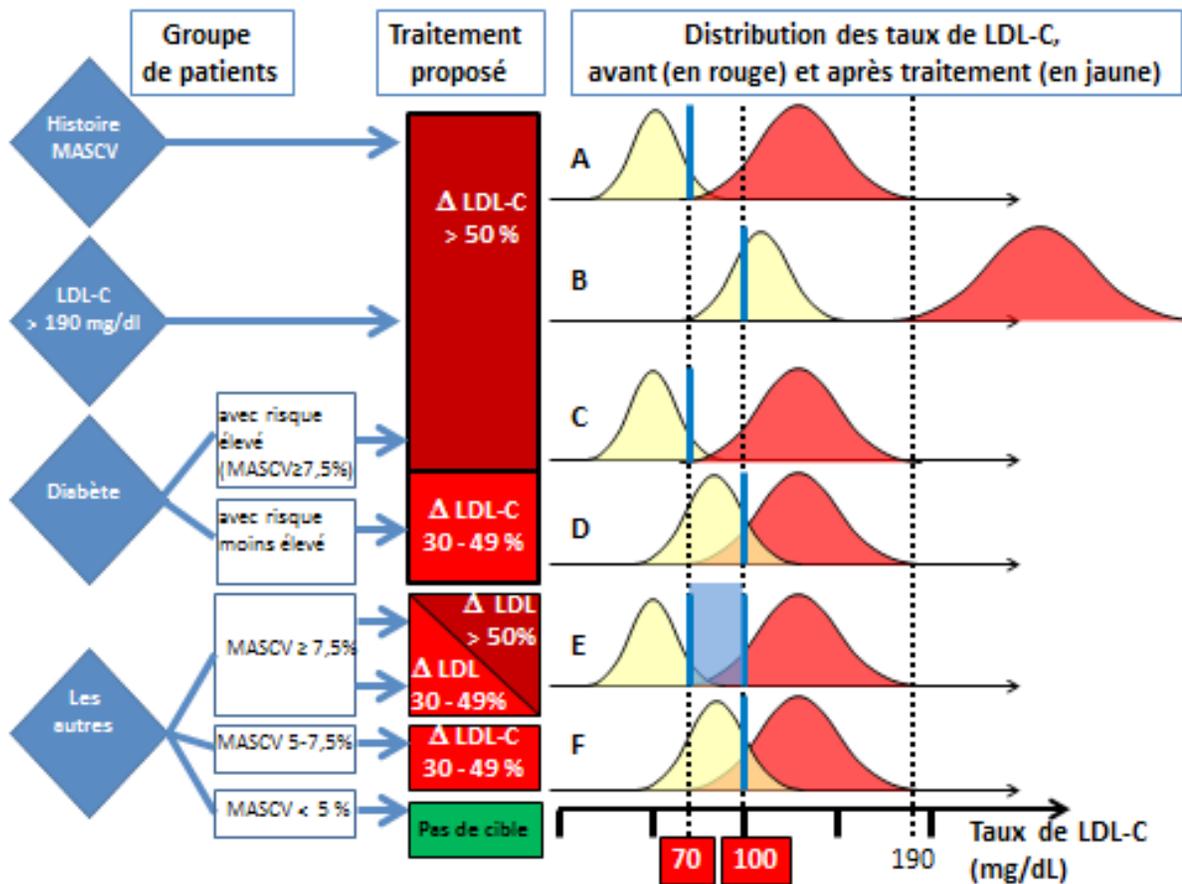


Figure 2 ► Résultat attendu de l'approche par « réduction relative du LDL-C » proposée par les recommandations américaines de l'EAS/ESC en comparaison avec les cibles prescrites par les recommandations européennes. Comme l'illustre la figure, le résultat obtenu par les deux approches sera identique dans la plupart des cas. Par exemple, bon nombre de patients avec une histoire de maladie cardiovasculaire (situation A) chez qui les recommandations américaines prescrivent une statine puissante, descendront en dessous des 70 mg/dl. Comme le taux moyen de LDL-C dans cette population cardiaque est habituellement, en moyenne, de 130 mg/dl, une réduction de plus de 50% le réduira en dessous des 70 mg/dl. Le même raisonnement est valable pour les patients diabétiques et les patients en prévention primaire. Trois situations plus limites sont décrites dans le texte.
 Abréviations : MASCV : « maladies athérosclérotiques cardiovasculaires »
 La barre bleue indique le taux cible de LDL-C prescrit pour cette population dans les recommandations européennes (et belges).

pour le cholestérol non-HDL (non-HDL-C) ou de l'apolipoprotéine B (apoB), comme cibles secondaires, particulièrement dans des situations à risque très élevé telles que le diabète et le syndrome métabolique. Le taux de « cholestérol non-HDL-C » est calculé comme « le taux de cholestérol total moins le taux de HDL-C » et correspond donc selon la classique formule de « Friedewald » (Cholestérol total = LDL cholestérol + HDL cholestérol + VLDL cholestérol ou Triglycérides / 5), à la somme [cholestérol-LDL + cholestérol VLDL]. Il intègre donc toutes les lipoprotéines potentiellement athérogènes : LDL dont les LDL petites et denses et les VLDL particulièrement élevées en présence d'un taux bas de HDL-C bas et d'un taux élevé de TG élevés (11).

On connaît l'efficacité des fibrates chez les patients diabétiques dont les taux de triglycérides étaient trop élevés et les taux de HDL-C étaient trop bas (12, 13).

Ils sont également efficaces pour réduire certaines complications (rétinopathie et amputation). De même, l'ezetimibe combiné à une statine permet de réduire considérablement le taux de LDL-C pour atteindre des réductions de plus de 50% et donc aussi permettre d'atteindre les taux cibles dans certaines situations difficiles (hypercholestérolémie familiale, intolérance aux statines). Ainsi, donc, bien que les recommandations américaines fassent peu état de ces traitements, ils restent très importants en association avec les statines pour assurer une réduction suffisante du risque chez certains patients.

QUELQUES PISTES DE RÉFLEXION INTÉRESSANTES

Plutôt que d'y voir le sujet d'une controverse, il est plus utile d'examiner ce que peuvent offrir, comme vision

complémentaire, les deux approches européennes et américaines. Mais avant tout, il faut aussi noter que, dans bien des situations, le résultat obtenu par les deux approches sera identique comme l'illustre la figure 2 (situations A, C, E, F, voir légende). Trois situations méritent toutefois une discussion.

Les patients à risque dont le taux de LDL-C est très proche de la cible

Que faire chez nos patients qui souffrent de maladie cardiovasculaire alors qu'ils n'ont qu'un taux de LDL-C voisin de (ou même inférieur à) la cible prescrite (70 mg/dL) ? Atteindre la cible pourrait se réaliser en ne prescrivant qu'une statine peu puissante à faible dose. Pourtant, même dans cette situation, les nouvelles guidelines américains recommandent une statine puissante (quel que soit le taux de LDL-C !). Il faut rappeler que les recommandations européennes prévoyaient aussi, dans ce type de situation, que la cible soit abaissée à 50 mg/dl. Comme l'a montré la dernière méta-analyse du groupe CTT (14, 15), la réduction de LDL-C et la réduction des événements cardiovasculaires reste linéaire au moins jusque 50 mg/dl. Ainsi, chez un patient à risque très élevé (exemple un jeune patient diabétique ayant présenté un infarctus), une réduction de 80 mg/dl à 40 mg/dl de LDL-C peut réduire ce risque de 20%.

Les patients dont le taux de LDL-C est trop éloigné de la cible

Chez les patients dont le LDL-C est très élevé (>190 mg/dl ; situation B de la figure 2), suite à une hypercholestérolémie monogénétique (16) ou même polygénique (17), atteindre un taux de LDL-C en dessous de la cible (LDL-C 100 mg/dl puisque classés en « risque élevé ») est souvent une gageure. L'idée de se limiter à une réduction de 50%, ou plus selon les possibilités, libère d'une certaine frustration. Ici aussi, les recommandations européennes de l'EAS/ESC avaient proposé cette possibilité : quand le taux cible est difficile à atteindre, elles suggéraient d'atteindre au moins une réduction de 50% par rapport à la valeur initiale.

Elargir le traitement par statine en prévention primaire.

En 2011, les recommandations européennes avaient proposé de considérer un traitement médicamenteux par statine chez des individus présentant un risque modéré (SCORE entre 1 et 5%) dont le taux de LDL-C se maintenait supérieur à 115 mg/dL malgré les changements de mode de vie. Cette éventualité est renforcée par les nouvelles recommandations américaines qui proposent de considérer aussi un traitement par statine chez des patients dont le risque est supérieur à 7,5% (situation F de la figure 2), soit un risque SCORE supérieur à 2,5 %, ce qui correspond

à la catégorie de risque modéré. Il faut, bien sûr, y ajouter quelques règles de prudence, comme celle d'éviter l'escalade thérapeutique surtout chez les patients dont le risque n'est pas très élevé et de toujours évaluer le bénéfice réel en termes de réduction du risque absolu.

CONCLUSIONS

Conceptuellement, les recommandations européennes et américaines visent le même objectif de réduire le risque cardiovasculaire mais sous deux formes d'approches différentes. La première approche maximalise le gain individuel chez les patients à plus haut risque tandis que la seconde propose d'étendre la prescription médicamenteuse à un plus large nombre d'individus. Bien que cette dernière approche soulève quelques réflexions intéressantes, il n'est pas recommandé actuellement de changer nos stratégies de prévention telles qu'elles ont été proposées par les recommandations européennes (2-4). Plutôt que d'y voir une alternative, il faut y chercher une complémentarité dans l'approche renforçant notre acuité et notre esprit critique pour la prise en charge lipidique. Ces nouvelles recommandations américaines éveillent aussi des questions pertinentes à discuter avec nos patients. Par exemple, avec un patient qui a eu un infarctus et a déjà un taux de LDL-C proche de (ou juste en dessous de) 70 mg/dL sous l'effet d'un traitement par une statine peu puissante, ne serait-il pas opportun de discuter avec lui de l'intérêt d'augmenter la dose ou de prescrire une statine plus puissante ? L'important est au final que l'attitude choisie pour corriger la dyslipdémie le soit en pleine connaissance et intelligence avec le patient. Il paraît essentiel de lui parler des enjeux qu'implique chaque choix thérapeutique, tant au niveau des bénéfices qu'au niveau des contraintes (surtout dans les poly-médications associées aux prises en charge multifactorielles, comme dans le diabète) et des risques d'effets secondaires. Ce n'est qu'avec cet esprit que les patients auront à cœur de suivre leur traitement correctement.

RÉFÉRENCES

1. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
2. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
4. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ; Belgian Atherosclerosis Society; Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations Européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liege* 2012; 67(3):118-27.
5. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:2-5.
6. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
7. De Bacquer D, De Backer G. Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality. *Int J Cardiol* 2010; 143, 385-390.
8. Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, Graham I. A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis* 2012 ; 222:564-566.
9. Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-Cholestérol, une mise à jour. *Louvain Med* 2013; 132 (7): 1-4.
10. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(4):385-92.
11. Descamps OS. Mettons en pratique le traitement des dyslipidémies selon les nouvelles recommandations européennes. *Louvain Med* 2012; 131 (4): 166-176.
12. Descamps O. Quel profil lipidique idéal chez le diabétique coronarien? *Louvain Med* 2013; 132 (10): 719-726.
13. Descamps OS, Hermans M. Quelles leçons tirer de l'étude ACCORD-Lipid (association statine et fénofibrate) pour les patients diabétiques et dyslipidémiques ? *Louvain Med* 2010; 129 (4): 138-146.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-25.
16. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, *et al.* Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011; 218(2):272-80.
17. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, Harrison SC, Li K, Drenos F, Karpe F, Neil HA, Descamps OS *et al.* Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381(9874):1293-301.

SUMMARY

The latest American recommendations on dyslipidemia management in cardiovascular prevention have raised several questions, due to inherent differences with our standard approaches. Among others, these new recommendations have eradicated the need for a LDL-cholesterol "target" depending on the level of cardiovascular risk. Instead, they have proposed a strategy based on the extent of the relative reduction in LDL-cholesterol. Critical review of European and American recommendations reveals, however, more similarities than differences. Comparing these recommendations invites us to rethink several aspects of our clinical practice while enhancing our motivation to the greatest benefit of our patients.

KEY WORDS

Cardiovascular prevention, guidelines, therapeutic targets, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, statines, fibrates, and ezetimibe.

AFFILIATIONS

- a. Société Belge d'Athérosclérose / Belgian Lipid Club (OSD : vice-président ; ERR : secrétaire ; ML : président ; RR : trésorier ; ex-président : YC)
- b. Centre de Recherche Médicale de Jolimont, Hôpital de Jolimont, 7100 Haine Saint-Paul.
- c. Department of Cardiology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium
- d. Department of Laboratory Medicine, AZ St-Jan Bruges and Ghent University, B-8000 Bruges
- e. Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie métabolique, CHU Liège.
- f. Faculté de Médecine, Université de Mons
- g. Division of Pharmacology, University of Antwerp.
- h. Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles
- i. Department of Internal medicine, Ghent University, 9000 Gent

Correspondance :
Dr. **OLIVIER DESCAMPS**

MD, PhD
Médecine interne et Centre de Recherche
médicale de Jolimont
rue Ferrer 159
B-7100 Haine Saint Paul
E-mail : olivierdescamps@hotmail.com

91^e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie

Samedi 29 mars 2014
Auditoire Central G
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles

8h30: Accueil

9h00: **Introduction**
Pr D. Maiter

Session d'Endocrinologie

Modérateurs: Pr E. Delgrange et Dr C. Lietaer

9h15: *L'inertie thérapeutique en endocrino-diabétologie*
Dr I. Aujoulat (Institut de Recherche Santé et Société -UCL) et Pr MP. Hermans (CUSL)

9h45: *Contraception hormonale oestro-progestative: le point de vue d'un endocrinologue prescripteur qui continuera à la proposer*
Pr J. Young (Hôpital Bicêtre - Paris)

10h15: Pause café

Session de Thyroïdologie

Modérateurs: Pr C. Daumerie et M. Ponchon

10h45: *La Belgique est-elle toujours un pays en carence iodée?*
Dr R. Moreno-Reyer (Erasmus - ULB)

11h15: *Incidence du cancer thyroïdien en Belgique, évolution et variation régionale*
Dr S. Stordeur (KCE - Centre Fédéral d'expertise des Soins de Santé) et Dr A. Van den Bruel (Hospital Sint Jan - Bruges)

XX^e Lecture AE Lambert (avec le soutien du groupe de recherche Servier)
Modérateur: Pr D. Maiter

11h45: *Amiodarone et thyroïde*
Pr J-L. Wemeau (CHRU de Lille)

12h30: Lunch & visite de l'exhibition

Session de Diabétologie

Grande Conférence de Diabétologie
Modérateur: Pr M. Buyschaert

14h00: *La génétique du diabète*
Pr Ph. Froguel (Univ. de Lille & Londres)

Diabétologie: clinique et thérapeutique
Modérateurs: Pr B. Vandeleene et Dr Ph. Oriot

14h45: *Les effets secondaires présupposés des incrétinomimétiques l'emporteraient-ils sur les bénéfices?*
Pr M. Buyschaert (CUSL)

15h10: *Photographie de l'utilisation des contraceptifs dans une cohorte de diabétiques de type 1 et 2*
Dr S. Gauthier (CHU Dinant-Mont-Godinne) & Dr V. Preumont (CUSL)

15h35: *Particularités du syndrome des apnées du sommeil chez le patient diabétique*
Pr MP. Hermans (CUSL)

16h00: **Clôture**

Pr D. Maiter

Inscription pour le 20 mars 2014 : 40,00 € livre des conférences & lunch inclus
Gratuit pour les étudiants et MACCS

Informations : Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles
☎ 02/764 54 74 📠 02/ 764 54 18 📧 roxane.lecocq@uclouvain.be

Accréditations : *Matin : Ethique & économie (rubrique 6) ACCORDEE (3,5 CP)*
Après-midi : réunion nationale (rubrique 3) demandée

LE COFACT, CONTINUITÉ ET SPÉCIFICITÉ D'UN ANTIDOTE DES AVKs

C. Hermans

Les PCCs ou concentrés du complexe prothrombinique (*Prothrombin Complex Concentrates* ou PCCs) sont des dérivés plasmatiques contenant les facteurs de la coagulation dont la synthèse est dépendante de la vitamine K. Il s'agit des facteurs II, VII, IX et X ainsi que certains inhibiteurs de la coagulation (protéines C et S). De nombreux concentrés commerciaux contiennent également de l'héparine exogène rajoutée pour réduire le risque thrombotique. Administrés par voie intraveineuse après une reconstitution rapide, les PCCs permettent en quelques minutes de corriger l'hypocoagulation excessive induite par les agents anti-vitamine K (AVKs) lors d'un surdosage ou de restaurer une coagulation normale avant un geste invasif potentiellement hémorragique chez les patients traités par AVKs. Même si divers PCCs sont disponibles, le PPSB (PPSB solvant détergent CAF-DCF) était jusqu'il y a peu le complexe le mieux connu et maîtrisé par le corps médical belge qui a pu apprécier l'efficacité de cet agent thérapeutique, sa sécurité et sa facilité d'utilisation. Le remplacement récent du PPSB par le COFACT offre l'opportunité de revoir les propriétés uniques de ce concentré de facteurs caractérisé par une composition équilibrée des facteurs et inhibiteurs de la coagulation et surtout par l'absence d'addition d'héparine. Cette absence d'héparine confère au COFACT un potentiel hémostatique favorable tout en évitant l'exposition des patients à de l'héparine potentiellement responsable de réactions d'intolérance graves.

INTRODUCTION

Malgré l'introduction croissante des nouveaux anticoagulants oraux dont les bénéfices sont indéniables, la majorité de patients continue à bénéficier d'un traitement anticoagulant oral par AVK. Les indications sont multiples à savoir la présence d'une arythmie cardiaque, une valve cardiaque mécanique, des antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse. En effet pour de nombreux patients, les NOACs ne peuvent être utilisés ou privilégiés

compte tenu de l'absence de validation scientifique, de contre-indications, d'une grande stabilité et tolérance aux AVKs ou de la crainte de ne pas pouvoir disposer d'un antidote en cas d'accident hémorragique ou de l'exigence d'une réversibilité rapide.

Par rapport aux NOACs, les AVKs se différencient en effet par la disponibilité d'antidote ou d'agents de réversibilité tels que les suppléments de vitamine K ou l'administration des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K sous forme de plasma frais congelé ou idéalement de concentrés purifiés des facteurs II, VII, IX et X.

De nombreuses études ont démontré que les PCCs constituent, par rapport au plasma, une option thérapeutique de choix pour les patients sous AVK nécessitant une correction ou une réversibilité rapide de leur anticoagulation (1-7).

Parmi les PCCs, le PPSB est sans conteste le complexe le mieux connu et maîtrisé par le corps médical belge qui a pu apprécier l'efficacité de cet agent thérapeutique, sa sécurité et sa facilité d'utilisation. Récemment, le PPSB a été remplacé par le COFACT dont les caractéristiques sont presque identiques de celles du PPSB et qui présente des propriétés le différenciant des autres PCCs. L'introduction du COFACT constitue une opportunité de réévaluer les propriétés de ce concentré, notamment l'absence d'addition héparine, un atout majeur que soulignent diverses études récentes et que cet article se propose de revoir.

MODE D'ACTION DES AVKs : BREF RAPPEL

Malgré le développement et l'introduction de nouveaux anticoagulants oraux inhibant de façon directe et spécifique le facteur Xa (Xarelto®, Eliquis®) ou le facteur IIa (thrombine) (Pradaxa®) de la cascade de la coagulation, les AVKs conservent actuellement une place de premier plan comme agents antithrombotiques. Les AVKs interfèrent avec le cycle de régénération de la vitamine K. Cette dernière est indispensable pour assurer la gamma-carboxy-

lation des facteurs de coagulation dits vitamine-K dépendants (FII, VII, IX et X). L'ajout d'un groupement carboxyle à ces 4 facteurs leur confère une charge électrique négative. Cette charge leur permet de fixer le calcium, d'adhérer aux phospholipides membranaires eux-mêmes chargés négativement et d'interagir à leur surface avec les autres facteurs pour former des complexes actifs de la cascade de la coagulation. En l'absence de vitamine K, ces 4 facteurs non carboxylés ne sont pas fonctionnels. Outre ces 4 facteurs de la coagulation, les protéines C et S, inhibiteurs endogènes de la coagulation, font également l'objet de cette modification post-transcriptionnelle dépendante de la vitamine K.

Il est important de rappeler que ces 4 facteurs de la coagulation diffèrent par leur demi-vie, courte pour le facteur VII (6h) et longue pour le facteur II (60h). Compte tenu de leur mode d'action indirect via l'inhibition de la régénération de la vitamine K et de la longue demi-vie de certains facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K, l'effet anticoagulant des AVKs n'est obtenu qu'après plusieurs jours d'administration (temps de latence). Compte tenu de la demi-vie prolongée (2-5 jours) des AVKs, l'effet anticoagulant se dissipe lentement après interruption du traitement anticoagulant. L'administration de vitamine K permet d'accélérer la synthèse des facteurs dépendants de la vitamine K. Il s'agit toutefois d'un processus lent, nécessitant plusieurs heures. Ceci justifie l'administration des facteurs vitamine K dépendants soit sous forme de plasma frais ou idéalement de concentrés du complexe prothrombinique (PCCs) pour corriger une anticoagulation excessive ou restaurer une coagulation normale chez les patients sous AVKs.

LES CONCENTRÉS DU COMPLEXES PROTHROMBINIQUES OU PCCS

Le PPSB, depuis peu COFACT, commercialisé par le CAF-DCF est sans conteste le PCC le mieux connu du corps médical belge. Ce même concentré est également disponible dans d'autres pays (en France commercialisé sous le nom de Kanokad®). D'autres concentrés du complexe prothrombinique ont été développés et validés par d'autres industries actives dans le fractionnement du plasma et sont commercialisés en Belgique. Citons le Confidex® ou Beriplex® (CSL Behring), l'Octaplex® (Octapharma). Même si les divers PCCs ont en commun de contenir les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants, ils ne sont pas équivalents. Ils se différencient par l'origine du plasma destiné au fractionnement, le procédé de fabrication, la composition finale (pureté, concentrations des divers facteurs et inhibiteurs, contaminants, anticoagulants exogènes tels que l'héparine) et le calcul de la posologie à administrer. Des études récentes ont bien démontré la différence de composition de divers PCCs (8).

COFACT : COMPOSITION EN FACTEURS ET INHIBITEURS DE LA COAGULATION

Le contenu du COFACT en facteurs vitamine-K dépendants après reconstitution (FII (14-35 IU/ml), FVII (7-20 IU/ml), FIX (25 IU/ml) et FX (14-35 IU/ml)) satisfait pleinement aux exigences de la pharmacopée européenne. Tel que démontré dans une étude comparative de la composition de divers PCCs, le COFACT se caractérise par une activité spécifique élevée des facteurs II, VII, IX et X et par de très faibles variations des concentrations de ces facteurs lorsque le contenu de plusieurs lots a été comparé (8). Ceci constitue un atout important témoin de l'efficacité du processus de production.

Sur base de l'étude de Kalina *et al.*, la concentration en protéine C, inhibiteur endogène de la coagulation, est très semblable pour les divers PCCs. Par contre, la concentration en protéine S, son cofacteur, est plus faible dans le COFACT par rapports à d'autres PCCs (8). Cette différence fait l'objet d'un intense débat et est fréquemment exploitée pour valoriser les PCCs plus « riches » en protéines S. Le principal argument utilisé est le potentiel antithrombotique que pourraient procurer ces deux inhibiteurs. Il est important de souligner que la présence des protéines C et S n'est pas requise par la pharmacopée européenne (European Pharmacopoeia 7.0). Par ailleurs, une méta-analyse récente évaluant les risques thrombotiques liés aux divers PCCs n'a pas démontré de différence d'accidents thrombotiques entre les divers concentrés disponibles, ce qui constitue un argument indirect plaçant contre le rôle protecteur de ces deux inhibiteurs (9).

COFACT ET RISQUES THROMBOTIQUES : DES DONNÉES RASSURANTES

Dans le passé, le recours aux PCCs a été associé à un risque thrombotique accru, sous forme de coagulation intravasculaire disséminée, d'infarctus du myocarde, de complications thrombo-emboliques veineuses. Ces complications ont surtout été rapportées chez des patients hémophiles B traités de façon prolongée par des PCCs dans des périodes de risque thrombotique accru telles qu'après chirurgie orthopédique majeure. Les patients hémophiles B sont aujourd'hui traités par des concentrés de facteur IX isolé et ne sont plus exposés à ce risque. D'autres explications de cette thrombogénicité antérieurement observée des PCCs ont été avancées dont les concentrations supranormales en facteurs II et X obtenues chez certains patients traités intensivement, la présence de facteurs sous forme activée ou de phospholipides procoagulants. En date de ce jour, il semble clair que le risque thrombotique des PCCs est surtout lié à des facteurs prédisposants tels que le type de pathologie sous-jacente (hémophilie B),

le dosage de PCCs utilisés, les traitements concomitants, la qualité des PCCs et leur contenu en forme activée des facteurs. Pour minimiser ce risque thrombotique, de l'antithrombine est ajoutée aux PCCs dont le COFACT, sans addition complémentaire d'héparine (tableau 1). L'absence de thrombogénicité du COFACT a été clairement démontrée dans plusieurs modèles.

TABLEAU 1 – Composition Cofact		
Composant	Cofact 500 UI (facteur IX)	Après reconstitution (UI/ml)
Facteur II	280-700	14-35
Facteur VII	140-400	7 - 20
Facteur IX	500	25
Facteur X	280-700	14-35
Autres composants		
Protéine C	222-780	11 - 39
Protéine S	20-160	1 - 8
Antithrombine III hum.	max. 0,6 UI	
Héparine	pas ajouté!!	

L'ABSENCE D'HÉPARINE : UN ATOUT MAJEUR DU COFACT

Pour réduire le risque thrombotique mentionné plus haut, de nombreux PCCs contiennent outre l'antithrombine, des quantités non négligeables d'héparine. La présence d'héparine dans certains PCCs (0,5 IU héparine par unité de FIX) est rarement prise en considération en pratique clinique et souvent ignorée. Or celle-ci peut avoir des implications jusqu'ici non soupçonnées. Dans un modèle *in vitro* de coagulopathie de dilution comparant le potentiel hémostatique de 5 PCCs commerciaux, il a été récemment démontré que les PCCs ne contenant pas ou peu d'héparine permettaient de restaurer la coagulation tel que démontré par la correction des tests de base et la mesure de génération de thrombine alors que les PCCs contenant de l'héparine démontraient un effet anticoagulant (10). Une autre étude, également menée *in vitro* sur des échantillons de plasma déficients en facteur VIII ou IX, a démontré un impact de la présence d'héparine de divers PCCs sur l'efficacité d'hémostatique évaluée par thromboélastographie (11). Ces résultats ont été confirmés dans une étude sur des échantillons de plasmas humains non déficients en facteurs et traités par des concentrations de PCCs proches de celles utilisées en clinique (12). Toutes ces observations cohérentes plaident en fa-

veur d'un effet délétère de la présence d'héparine sur l'efficacité hémostatique de certains PCCs.

En dehors d'un effet délétère attendu sur l'hémostase, la présence d'héparine peut être à l'origine du développement d'anticorps anti-héparine/PF4 et d'une thrombopénie à l'héparine. Il est important de souligner que le COFACT se caractérise par l'absence d'héparine exogène, ce qui le différencie des autres PCC. Cette absence d'héparine est en parfait accord avec les recommandations de l'EMA qui insistent sur l'importance d'éviter la contamination par l'héparine des médicaments et le risque de thrombopénie à l'héparine.

LE COFACT : UNE SÉCURITÉ INFECTIEUSE MAXIMALISÉE

Alors que pour de nombreux déficits de la coagulation, des concentrés de facteurs synthétiques ou recombinants ont été développés, validés et sont de plus en plus souvent disponibles, les PCCs sont purifiés à partir de plasma humain. En effet seuls pour les facteurs VIIa et IX des formulations recombinantes sont disponibles. Leurs prix de commercialisation sont très élevés. Il n'est donc pas concevable d'envisager la production d'un complexe des 4 facteurs II, VII, IX et X synthétiques et seule l'origine plasmatique est actuellement envisageable.

Le COFACT est purifié à partir de plasma de donneurs belges, hollandais ou finlandais, volontaires et non rémunérés. Il est important de souligner que le procédé de fabrication du COFACT inclut une double nanofiltration (ce qui permet d'éliminer les prions) et un traitement solvant – détergent (SD) (particulièrement actif vis-à-vis des virus enveloppés). Cette méthode de production associant plusieurs techniques d'élimination des agents infectieux explique que le risque de contamination est uniquement théorique et virtuellement quasi nul.

COFACT : UN CALCUL RAPIDE ET VALIDÉ DE LA POSOLOGIE DANS L'URGENCE

Même si l'efficacité des PCCs est bien établie, il n'en est pas de même pour la posologie optimale. Il existe en effet d'importantes différences de posologies entre les divers concentrés. Pour le COFACT, la dose administrée est calculée en fonction de l'INR de départ, de l'INR cible et du poids du patient. L'utilisation de ces trois paramètres permet de déterminer la dose individuelle requise. Elle a fait l'objet d'une validation rigoureuse (13). Un INR cible de $\leq 1,5$ ou $\leq 2,1$ est généralement visé pour le COFACT en fonction du contexte et du risque hémorragique. La dose de COFACT est calculée sur base du contenu en Facteur IX du concentré (en moyenne 500 unités de FIX par flacon de 20 ml de COFACT), du taux circulant

de FIX souhaité (> 30 % pour obtenir un INR < 2.1 et > 60 % pour obtenir un INR < 1.5) et d'une récupération du Facteur IX voisine de 1.5 (en d'autres termes chaque unité de FIX administrée par kg de poids corporel augmente le FIX circulant de 1.5 %). Exprimée en quantité de Facteur IX, cela correspond à une dose de 20 à 30 unités de FIX par kg de poids. Ces données sont à la base de la création d'abaques permettant aux cliniciens de déterminer aisément la dose à administrer (tableaux 2 et 3). La correction de l'INR est rapidement obtenue, généralement en moins de 15 minutes, ce qui correspond au temps requis pour reconstituer et injecter le concentré de COFACT (14).

COFACT : LA BONNE DOSE EN PRATIQUE

En fonction de l'INR de départ, de l'INR cible et du poids du patient, le nombre de flacons de COFACT à administrer est compris entre 2 et 5. Ce nombre de flacons est aisément calculé en utilisant les tables de calcul (abaques) remises au corps médical sous forme de carte. Il est important de souligner que la dose déterminée par les cartes de dosage est totalement conforme aux données de la notice.

Le calcul de la dose de COFACT nécessite que soit connu l'INR avant administration. Si l'urgence de la prise en charge ne permet pas d'attendre ce résultat

TABLEAU 2

Posologies recommandées de Cofact en ml pour obtenir un INR cible $\leq 2,1$

INR initial Poids corporel	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50kg	40	40	40	30	30	30	20	20	x	x	x	x
60kg	50	50	40	40	30	30	30	20	x	x	x	x
70kg	60	50	50	50	40	40	30	30	x	x	x	x
80kg	60	60	60	50	50	40	40	30	x	x	x	x
90kg	60	60	60	60	50	50	40	30	x	x	x	x
100kg	60	60	60	60	60	50	40	40	x	x	x	x

TABLEAU 3

Posologies recommandées de Cofact en ml pour obtenir un INR cible $\leq 1,5$

INR initial Poids corporel	7,5	5,9	4,8	4,2	3,6	3,3	3,0	2,8	2,6	2,5	2,3	2,2
50kg	60	60	60	50	50	50	40	40	30	30	30	30
60kg	80	70	70	60	60	60	50	50	40	40	40	30
70kg	90	80	80	70	70	70	60	60	50	40	40	40
80kg	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	50	40
90kg	100	100	100	90	90	90	80	80	70	60	50	40
100kg	100	100	100	100	100	90	90	80	70	70	60	50

de mesure de l'INR, il est recommandé d'administrer une dose de COFACT de 1 ml par kg de poids corporel et d'administrer une dose complémentaire si nécessaire en fonction des résultats biologiques obtenus et du contexte clinique.

LA VITAMINE K, COMPLÉMENT INDISPENSABLE DES PCCS ET DU COFACT

Il est recommandé de co-administrer lors de l'administration des PCC de la vitamine K à faible dose (1 à 5 mg) par voie intraveineuse. Ceci permet de prolonger l'effet des PCCs en assurant la restauration de la production endogène des facteurs dépendants de la vitamine K alors que l'effet du COFACT se dissipe progressivement en fonction de la demi-vie des divers facteurs.

COFACT : ANTIDOTE PROMETTEUR DES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

Les nouveaux anticoagulants oraux inhibent directement et spécifiquement soit le facteur IIa ou Xa de la coagulation (15;16). Des données récentes suggèrent en effet que les PCCs pourraient constituer des antidotes efficaces des nouveaux anticoagulants inhibant le facteur Xa (17). Dans une étude récente, il a été démontré que le COFACT à une

dose certes importante de 50 unités de FIX par kg permet de corriger rapidement et complètement l'effet anticoagulant induit par le Xarelto® mais pas celui du Pradaxa®, un nouvel anticoagulant oral inhibant la thrombine, du moins à la dose utilisée dans cette étude (18). Dans l'attente de la validation d'antidotes spécifiques des nouveaux anticoagulants oraux, les PCCs et le COFACT, offrent une alternative importante en cas d'accident hémorragique sous NOACs.

CONCLUSIONS

Dans la lignée de son prédécesseur, le PPSB, le COFACT s'impose comme un agent de choix comme antidote et un agent de réversibilité des AVKs. Le COFACT se caractérise par son contenu en facteurs et inhibiteurs de la coagulation approprié pour corriger l'effet des AVKs et conforme aux exigences de la pharmacopée, l'absence complète d'héparine exogène, garante d'une meilleure action hémostatique, une validation et une facilité de calcul de la dose à administrer et finalement une très grande sécurité infectieuse. En outre, une étude récente démontre le potentiel du COFACT d'offrir un antidote rapide et efficace des nouveaux anticoagulants oraux, particulièrement ceux qui ciblent le facteur Xa et ce dans l'attente de la validation d'antidote spécifique des NOACs.

RÉFÉRENCES

1. Ickx BE, Steib A. Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. *Can J Anaesth* 2006; 53(6 Suppl):S113-S122.
2. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(10):784-9.
3. Vigue B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. *Crit Care* 2009;13(2):209.
4. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997; 77(3):477-80.
5. Makris M, Van Veen JJ, Maclean R. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 29(2):171-81.
6. Makris M. Optimisation of the prothrombin complex concentrate dose for warfarin reversal. *Thromb Res* 2005; 115(6):451-3.
7. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation. *Br J Haematol* 2001;114(2):271-80.
8. Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract* 2008;62(10):1614-22.
9. Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106(3):429-38.
10. Grottko O, Rossaint R, Henskens Y, van OR, Ten CH, Spronk HM. Thrombin generation capacity of prothrombin complex concentrate in an in vitro dilutional model. *PLoS One* 2013;8(5):e64100.
11. Takeyama M, Sakurai Y, Shima M, Matsumoto T, Nogami K, Tanaka I, et al. Heparin-induced inhibitory effects of a prothrombin complex concentrate on global tests of haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18(1):1-7.
12. Scharbert G, Thaler U, Weilnbock C, Wetzel L, Kozek-Langenecker S. Heparin-induced effects of prothrombin complex concentrates in thromboelastometry. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124(9-10):320-5.
13. van AL, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattenkerk ME, Schouten TJ, et al. Indivi-

- dualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy; an open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006; 118(3):313-20.
14. Lavenne-Pardonge E, Itegwala MA, Kalai M, Klinkenberg G, Loncke JL, Pelgrims K, *et al.* Emergency reversal of oral anticoagulation through PPSB-SD: the fastest procedure in Belgium. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006; 57(2):121-5.
 15. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, *et al.* European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15(5):625-51.
 16. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, *et al.* Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104(12):669-76.
 17. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011; 9(9):1705-12.
 18. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124(14):1573-9.

SUMMARY

Prothrombin complex concentrates (PCCs) are plasma-derived concentrates of vitamin K-dependent clotting factors (Factors II, VII, IX, and X, as well as proteins C and S). Most commercial PCCs also contain exogenous heparin aimed to reduce the risk of thrombosis. Following intravenous administration, all PCCs correct within a few minutes the excessive hypocoagulation induced by overdosing of vitamin K antagonists (VKAs) or restore normal coagulation prior to potentially hemorrhagic invasive procedures in VKA-treated patients. Until very recently, among the currently available PCCs, PPSB® (CAF-DCF) was the best known, and the most widely used by Belgian practitioners who were well aware of its effectiveness and safety. The recent substitution of PPSB® by Cofact® has offered us the opportunity to review this PCC's unique properties, namely its balanced composition of coagulation factors and inhibitors, along with the absence of exogenous heparin, which contribute to Cofact®'s favorable hemostatic profile while avoiding possible intolerance and serious adverse reactions.

KEY WORDS

VKA, antidote, Pcc.

Correspondance :
CEDRIC HERMANS

MD, PhD, MRCP(Lon), FRCP (Lond, Edin)
Ordinary Professor
Head Division of Haematology
Haemostasis and Thrombosis Unit
Haemophilia Clinic
St-Luc University Hospital
Avenue Hippocrate 10 - 1200 Brussels - BELGIUM
Tel : -32-2-764-17-85 (Direct line)
- 32-2-764-17-40 (Secretary)
Fax : -32-2-764-89-59
Skype : cedric hermans
E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be
E-mail (bis) : hermans.cedric@gmail.com

DENOMINATION DU MEDICAMENT Lipanthylnano 145 mg comprimés pelliculés COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé pelliculé contient 145,0 mg de fénofibrate (nanoparticules). Excipients à effet notable : chaque comprimé contient : - 132,00 mg de lactose monohydraté - 145,00 mg de saccharose - 0,50 mg de lecitine de soja. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé blanc, oblong, gravé « 145 » sur une face et « logo Fournier » sur l'autre. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Lipanthylnano 145 mg est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que l'exercice, perte de poids) dans les cas suivants: Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol. Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée. Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate. 4.2 Posologie et mode d'administration La réponse à la thérapie doit être évaluée par le dosage des taux lipidiques dans le sang. Si, après plusieurs mois (par ex. 3 mois) de traitement un résultat satisfaisant n'est pas obtenu, des mesures thérapeutiques complémentaires ou différentes doivent être envisagées. Posologie : Adultes : la dose recommandée est d'un comprimé contenant 145 mg de fénofibrate par jour. Les patients recevant une gélule de Lipanthyl 200 Micronised ou un comprimé Lipanthyl Supra 160 mg peuvent passer à un comprimé de Lipanthylnano 145 mg sans ajustement de la posologie. 4.3 Contre-indications Insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire et anomalie persistente et inexplicquée de la fonction hépatique), Une maladie connue de la vésicule biliaire Une maladie chronique grave du rein. Pancréatite chronique ou aiguë à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycéridémie sévère. Réaction photo-allergique ou phototoxique connue durant un traitement aux fibrates ou au kétoprofène. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 En complément, Lipanthylnano 145 mg ne devrait pas être pris par des patients allergiques aux cacahouètes, à l'huile d'arachide ou à la lecitine de soja ou à des produits analogues en raison d'un risque de réactions d'hypersensibilité. Les effets indésirables suivants ont été observés durant des études placebo-contrôlées (n=2344) et post-marketinga avec des fréquences mentionnées ci-dessous : Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes Affections hématologiques et du système lymphatique Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$: Diminution de l'hémoglobine et du nombre de globules blancs Affections du système immunitaire Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$: Hypersensibilité

PP 30 comp : 11.69 €
PP 90 comp : 21.71 €

Affections du système nerveux Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$: Maux de tête Affections vasculaires Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$: Thromboembolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)* Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquence inconnue (ne peut pas être établie sur base des données disponibles) : Pneumopathies interstitiellesa Affections gastro-intestinales Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$: Signes et symptômes gastrointestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, flatulence) Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$: Pancréatite* Affections hépatobiliaires Fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$: Augmentation des transaminases (voir rubrique 4.4) Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$: Lithiase biliaire (voir rubrique 4.4) Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$: Hépatite Fréquence inconnue (ne peut pas être établie sur base des données disponibles) : jaunisse, complications de cholélithiase (par ex cholécystite, cholangite, colique biliaire, etc.) a Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$: Hypersensibilité cutanée telles que rash, prurit, urticaire Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$: Alopecie Réactions de photosensibilité Affections musculo-squelettiques et systémiques Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$,

Lipanthylnano® est dès à présent indiqué* en association avec une statine chez les patients à haut risque CV !

* Lipanthylnano® est indiqué dans le traitement des hyperlipidémies mixtes chez les patients à haut risque CV, en association avec une statine lorsque les triglycérides et le HDL-C ne sont pas contrôlés de manière optimale

LIPANTHYLnano®
FENO FIBRATUM

Abbott
A Promise for Life

$< 1/100$: Troubles musculaires (par ex. myalgie, myosite, spasmes musculaires et faiblesse) Fréquence inconnue (ne peut pas être établie sur base des données disponibles) : Rhabdomyolyse Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$: Dysfonctionnement sexuel Investigations Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$: Augmentation de la créatininémie Rare $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$: Augmentation de l'urémie * : On a observé dans l'étude Field, étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 9.795 patients avec un diabète de type 2, une augmentation statistiquement significative des cas de pancréatites chez des patients recevant du fénofibrate versus les patients recevant du placebo (0,8% versus 0,5% ; $p=0,031$). Dans cette même étude, une augmentation statistiquement significative a été rapportée sur l'incidence d'embolie pulmonaire (0,7% dans le groupe placebo versus 1,1% dans le groupe fénofibrate ; $p=0,022\%$) et une augmentation statistiquement non significative de thrombose veineuse profonde (placebo : 1,0% [48/4900 patients] versus fénofibrate 1,4% [67/4895 patients] ; $p=0,074$). 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE ABBOTT PRODUCTS S.A. Av. Brg. E. Demunter, 3 1090 Bruxelles NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE BE280716 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 06.03.2006 Date de renouvellement de l'autorisation : DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 05/2013. Delivrance: sur prescription médicale



Atorvastatin Apotex[®]

Clopidogrel Apotex[®]

Telmisartan Apotex[®]

Ranomax[®]
tamsulosine

Sildenafil Apotex[®]

Metatop[®]
2 mg - 30 et **50** comp.

Zolpitop[®]
10 mg - 30 et **50** comp.

MALADIE COËLIAQUE ATYPIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Th. De Blauwe¹, G. Derue²

Un jeune patient se présente avec une probable neuropathie sensitive périphérique invalidante depuis trois ans. Une carence en acide folique sévère et ancienne est objectivée et oriente vers une possible maladie cœliaque. Celle-ci est confirmée. Le traitement (régime sans gluten et substitution en acide folique) aboutit à une disparition assez rapide des symptômes. Les auteurs insistent sur l'association entre carence en acide folique et manifestations neurologiques, maladie cœliaque et neuropathie, et l'importance d'un diagnostic facilité et précoce.

INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) ou cœliaquie, entéropathie par sensibilisation au gluten, intolérance au gluten, sprue cœliaque, sprue nostras, est une pathologie inflammatoire chronique de l'intestin grêle déclenchée par l'ingestion de gluten (protéine présente dans le blé, l'orge, l'épeautre et peut-être d'autres céréales) chez les individus génétiquement prédisposés, la présence de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 en constituant un facteur important et nécessaire. La prévalence de la maladie variable dans les populations est d'environ 1% dans la population générale ce qui en fait l'intolérance alimentaire génétiquement induite la plus courante dans le monde ; elle peut survenir à tout âge (1).

Classiquement, la MC se présente comme un syndrome de malabsorption associant des diarrhées, un amaigrissement ou un gain insuffisant de poids et des selles volumineuses et nauséabondes. Cependant, ce tableau tend à devenir de plus en plus rare dans nos pays développés sans doute grâce à l'avènement de tests sérologiques sensibles et spécifiques ainsi qu'à la prise de conscience de la fréquence de cette pathologie (2). Parfois, la MC se manifeste bien autrement : une carence martiale avec ou sans anémie, des douleurs abdominales récurrentes, une stomatite aphteuse, une petite taille, un syndrome de fatigue chronique ou une diminution de la densité osseuse. Les présentations les plus fréquentes de la

MC aux Etats-Unis sont la MC atypique (révélée par des manifestations extra-intestinales) ainsi que la MC silencieuse (bilans biologique et histologique positifs sans symptôme) (3).

En pratique, actuellement, le diagnostic de MC repose sur des arguments sérologiques (IgA/IgG anti-transglutaminases et IgA/IgG anti-endomysium/anti-gliadines). Le diagnostic est confirmé par l'histologie intestinale : augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, allongement des cryptes et atrophie partielle ou totale villositaire chez des personnes à risque de développer la maladie. Le testing des groupes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 peut être utile par sa haute valeur prédictive négative (4).

Parmi les complications associées à la MC non traitée, l'on connaît classiquement l'ostéoporose, l'hyposplénisme, les atteintes neurologiques (polyneuropathie, ataxie...), l'infertilité, les fausses couches répétées, la jéjuno-iléite et certains cancers (adénocarcinome du jéjunum, lymphomes) (4).

Nous vous rapportons ici une histoire de MC atypique, celle-ci s'étant manifestée par une probable neuropathie sensitive sévère.

CAS CLINIQUE

Un patient de 41 ans est adressé à la consultation de Médecine Interne Générale pour des paresthésies d'installation progressive des quatre membres, s'aggravant depuis un peu moins de 3 ans, responsables d'altération significative de la qualité de vie avec insomnies rebelles, difficultés de plus en plus importantes au travail, arrêt de travail, surconsommation de médicaments antalgiques et diverses...

Il s'agit en fait de douleurs prédominant aux membres inférieurs, de type « brûlure » à caractère lancinant, s'étendant parfois depuis les régions inguinales jusqu'aux pieds, indépendantes des mouvements, persistant de jour et de nuit ; en dehors d'une asthénie dès le réveil, l'interrogatoire est par ailleurs banal et il n'y a aucune altération de l'état général.

Le traitement à l'admission comporte des vitamines B, de la Fluoxétine, du Tétrazépam, de la pyridoxine, de l'Escitalopram ainsi que du Clonazépam.

Les antécédents personnels sont caractérisés par de la dépression et un épisode d'appendicite avec péritonite. Le patient est machiniste-accrocheur non exposé aux produits toxiques. Dans les antécédents familiaux, on note qu'un frère a souffert d'un problème surrénalien nécessitant une corticothérapie.

L'examen clinique est strictement normal en dehors d'un réflexe cutané plantaire gauche indifférent à l'examen neurologique.

Dans le volumineux dossier de données biologiques amené par le patient, l'on note l'existence répétée et ancienne d'un taux particulièrement bas d'acide folique sérique et accessoirement de vitamine D (acide folique : 0,8 à 1,6 ng/mL pour une valeur de référence normale supérieure à 5,4 ng/mL – acide folique érythrocytaire non dosé). Sur le plan neurologique, une mise au point d'imagerie complète et répétée est banale. L'électromyographie est normale.

Le caractère persistant lancinant des douleurs peu modulables par les antalgiques est évocateur de polyneuropathie périphérique sensitive. Le caractère ancien, lancinant, invalidant des plaintes interpelle comme les taux particulièrement bas et répétés d'acide folique sérique. Ceux-ci sont confirmés de même qu'une carence martiale sans anémie, le tout orientant rapidement vers un diagnostic de « malabsorption ».

Une jéjunoduodénoscopie confirme l'atrophie villositaire (figures A, B et C). La sérologie confirme la présence d'anticorps antigliadines (la recherche des anticorps anti-transglutaminases n'étant pas encore disponible au moment du diagnostic).

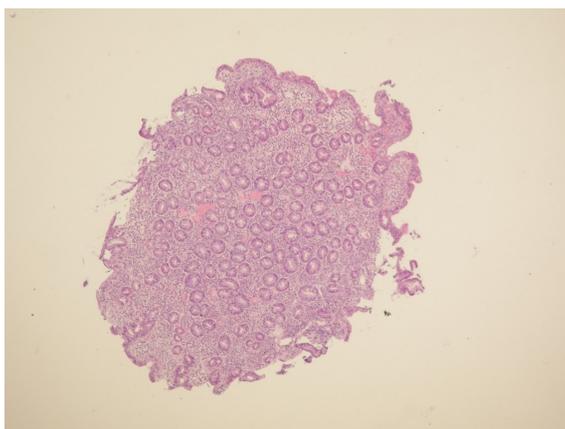


Figure A ► Illustration d'une biopsie duodénale (gros-sissement x40). Villosités atrophiques. Rapport villosités/cryptes < 1.

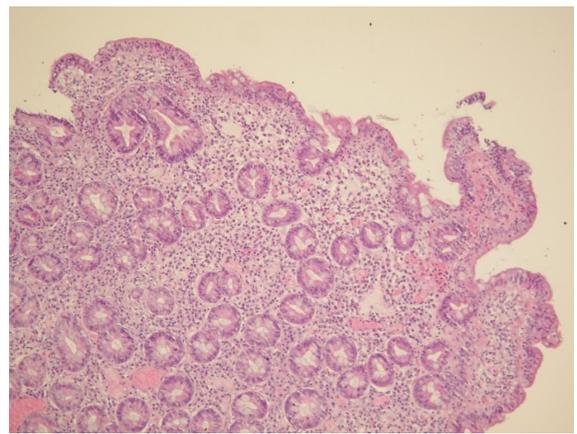


Figure B ► Illustration d'une biopsie duodénale (gros-sissement x100). Cryptes hyperplasiques et infiltrat inflammatoire polymorphe au niveau du chorion.

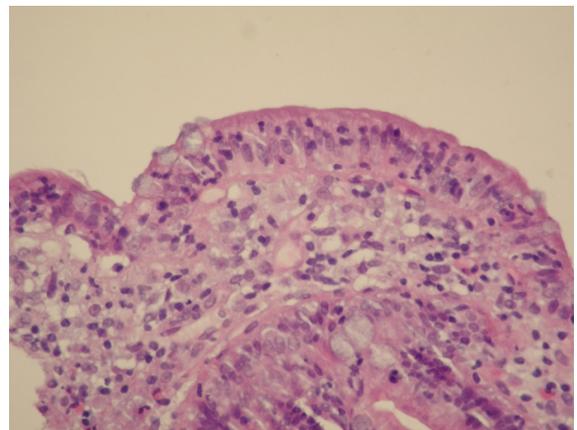


Figure C ► Illustration d'une biopsie duodénale (gros-sissement x400). Hyperlymphocytose intra-épithéliale estimée à plus de 30 lymphocytes par cellules épithéliales.

Une maladie coéliqua est donc diagnostiquée avec carence secondaire en acide folique et en fer.

Le patient reçoit donc un supplément de 10 mg d'acide folique per os, du fer et de la vitamine D. Un régime sans gluten est bien sûr prescrit et suivi.

En quelques semaines, les douleurs invalidantes des membres inférieurs s'estompent et disparaissent en 6 mois ; le patient reprend son travail ; il reste asymptomatique après 2 ans d'évolution ; le contrôle endoscopique confirmera la normalisation villositaire.

Fait intéressant, le patient précisera ultérieurement, carnet ONE à l'appui, que dans la petite enfance, il avait déjà été hospitalisé à deux reprises pour des troubles digestifs dont l'origine n'avait pu être mise en évidence et qui s'étaient estompés spontanément.

DISCUSSION

Nous décrivons donc le cas d'un patient âgé de 41 ans présentant une MC atypique révélée par une probable neuropathie sensitive des quatre membres, invalidante depuis trois ans, responsable d'une importante impotence fonctionnelle et une carence sévère et prolongée en acide folique.

Le diagnostic de MC nous apparaît complet : données histologiques avec atrophie villositaire réversible sous régime et données sérologiques normalisation histologique sous traitement d'éviction.

Nous avons évoqué le diagnostic de neuropathie sensitive périphérique devant le tableau clinique de dysesthésies douloureuses des quatre membres particulièrement invalidant, l'électromyographie étant sans particularité, ce qui, semble-t-il, paraît fréquemment rencontré dans le cas de MC. Le diagnostic différentiel des polyneuropathies sensibles a été envisagé (Tableau 1). Certains diagnostics pouvaient être rapidement exclus chez notre patient par l'anamnèse et l'examen clinique ; d'autres diagnostics ont été écartés après réalisation d'examens complémentaires. Restait cette carence particulièrement sévère et prolongée en acide folique.

La carence en acide folique est une des hypovitaminoses les plus courantes dans le monde. Ses étiolo-

TABLEAU 1 – Liste non exhaustive de pathologies responsables de neuropathie périphérique

Diabète et prédiabète (incluant l'intolérance glucidique et la glycémie à jeun anormale)
 Maladie coéliquaue
 VIH
 Hépatite C
 Borréliose
 Neuropathies inflammatoires (syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathies démyélinisantes chroniques)
 Syndrome des jambes sans repos
 Syndrome régional complexe de type 1
 Amylose
 Usage de médicaments neurotoxiques
 Lupus érythémateux disséminé
 Syndrome de Sjögren
 Dysthyroïdie
 Paraprotéïnémie
 Syndromes paranéoplasiques

Traduit et mis en forme à partir de Hovaguimian A. & Gibbons H. Diagnosis and Treatment of Pain in Small Fiber Neuropathy. Curr Pain Headache Rep 2011; 15(3): 193-200.

gies sont multiples (Tableau 2). Elle est fréquemment associée à une malabsorption intestinale en particulier la maladie coéliquaue qui intéresse les parties distale et proximale de l'intestin grêle, cette dernière étant un site majeur de l'absorption de l'acide folique (5). La carence isolée en acide folique est cependant rarement évoquée comme origine de la polyneuropathie sensitive.

**TABLEAU 2
Causes de déficit en acide folique**

Déficit nutritionnel
<ul style="list-style-type: none"> - Abus de substance - Alcoolisme - Régime alimentaire pauvre en acide folique - Nourriture trop cuite - Patient dépressif - Patients en maison de repos et de soins
Malabsorption
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie coéliquaue - Maladies inflammatoire du tube digestif - Colite lymphocytaire - Syndrome de l'intestin court
Toxiques
<ul style="list-style-type: none"> - Méthotrexate - Ethanol - Phénytoïne - Triméthoprime
Besoins accrus
<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse, allaitement - Hémolyse chronique - Dermateite exfoliative

Traduit et mis en forme à partir de « Causes of folate (folic acid) deficiency » Uptodate 2013

Étant donné le rôle de l'acide folique sur le métabolisme cellulaire et en particulier sur le tissu nerveux, son déficit peut être à l'origine de troubles neuropsychiatriques et de symptômes neurologiques, neuropathie optique réversible (6), leuco-encéphalopathie et polyneuropathie sensitive et motrice (7), le plus grave étant sans doute la sclérose subaiguë combinée de la moelle épinière (5). Classiquement, le manque d'acide folique se traduit d'abord par des perturbations hématologiques (absentes chez notre patient) ou des troubles neuropsychiques. Les anomalies neurologiques peuvent cependant survenir de manière isolée sans anomalie hématologique évidente (8-9).

Dans le cadre de cette probable polyneuropathie, la carence en acide folique est-elle seule responsable ou la MC est-elle elle-même associée à la polyneuropathie ?

D'après Chin *et al.* (10), l'incidence des complications neurologiques (Tableau 3) chez les patients atteints par la MC est estimée à 6-10%, voire 36% chez des patients avec une probable entéropathie au gluten non documentée par une image d'atrophie villositaire et d'après Freeman, plus de 50% des patients cœliaques développeront une neuropathie périphérique (11). Le rôle du régime sans gluten sur la survenue ou la disparition des complications reste controversé (12-13) car des problèmes neurologiques et en particulier la neuropathie périphérique peut survenir chez 23% des patients cœliaques adhérant à un régime sans gluten strict (10). Les mécanismes en jeu ne sont pas clairement élucidés ; certains auteurs évoquent des mécanismes de l'immunité humorale dans la pathogenèse de l'ataxie et

de la neuropathie périphérique. En effet, une réaction croisée entre les anticorps antigliadines et les cellules de Purkinje, des réactions croisées entre divers anticorps et antigènes neuronaux ont été mises en évidence chez des patients cœliaques présentant des troubles neurologiques (12) si bien que ces auto-anticorps pourraient représenter des nouveaux marqueurs immunologiques pour le diagnostic des troubles neurologiques chez les patients atteints par la MC (14-15). Dysimmunité de la maladie cœliaque et carences secondaires, en particulier en acide folique, sont donc régulièrement incriminées pour expliquer la neuropathie. La rapidité d'amélioration de la symptomatologie sous régime et substitutions semblent plaider davantage pour une origine carencielle chez notre patient qui, 3 ans après le diagnostic, est asymptomatique et normalement inséré dans la vie professionnelle et sociale.

TABLEAU 3 – Principales manifestations neurologiques associées à la maladie cœliaque

Manifestations neurologiques	Mécanismes physiopathologiques actuellement supposés
Ataxie cérébelleuse	Attaque auto-immune du SNC et infiltration lymphocytaire (17) Anticorps anti-cellules de Purkinje (17) Altérations de la barrière hémato-encéphalique (19) Déficit en vitamine E (26)
Neuropathies périphériques	Auto-anticorps anti-gangliosides (réactions croisées ou mimétisme moléculaire) (17, 18) Déficit en cobalamine et en acide folique (16)
Epilepsie	Déficit en acide folique (20) Mécanismes auto-immuns similaires à l'ataxie cérébelleuse (20)
Dépression	Déficit en pyridoxine, triptophane et association avec d'autres pathologies auto-immunitaires (thyroïdite) (13) Diminution des taux de sérotonine, dopamine et des métabolites de la noradrénaline dans le LCR (13)
Céphalées/migraines	Hyperhomocystéinémie (22)
Calcifications occipitales	Déficit en acide folique (13, 20, 28) Association à un HLA particulier (21)
Démence	Déficit en cobalamine (11) Probable toxicité des auto-anticorps anti-TGt (23) Déficit en micronutriment non encore identifié (23)
Myopathies	Déficit en cobalamine, acide folique, vitamine E ou pyridoxine (24) Ostéomalacie suite à un déficit en vitamine D (25) Hypothyroïdie (25) Polymyosite idiopathique (25)
Troubles neurologiques analogues à la sclérose en plaques	Implication potentielle de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-23 (27)
Schizophrénie	Implication du gène MYO9B (29) Mécanismes immunologiques et implication des lymphocytes T (30)
Autisme	Troubles de la perméabilité intestinale et déficit de l'activité de certaines peptidases ont été évoqués mais pas confirmés (13)

EN PRATIQUE...

La MC est une maladie polymorphe dont les manifestations neurologiques en particulier méritent d'être reconnues bien que de mécanisme encore discuté : les carences induites par la maladie en particulier en acide folique et les manifestations dysimmunitaires sont incriminées. Le diagnostic de MC est maintenant facilement appréhendé par la disponibilité de tests sérologiques sensibles et spécifiques. Peut-être, pourrions-nous, dans un futur proche, appréhender le diagnostic des complications neurologiques également par la recherche d'anticorps spécifiques.

RÉFÉRENCES

1. Rivera E, Assiri A, Guandalini S. Celiac disease. *Oral diseases* 2013 ; 19(7) : 635-41.
2. Runge SM, Greganti MA. *Médecine interne de NETTER 2011* (PL Masson, Trad.). Issy-les-Moulineaux, France : Elsevier Masson. (Œuvre originale publiée en 2009). 512.
3. Green PHR. The Many Faces of Celiac Disease: Clinical Presentation of Celiac Disease in the Adult Population. *Gastroenterology* 2005; 128(4): s74-s78.
4. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2419-26.
5. Ponziani FR, Cazzato IA, Danese S, Faggioli S, Gionchetti P, Annichiarico BE *et al.* Folate in gastrointestinal health and disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(3): 376-85.
6. de Silva P, Jayamanne G, Bolton R. Folic acid deficiency optic neuropathy: a case report. *J Med Case Report* 2008; 2(1): 299.
7. Guettat L, Gille M, Delbecq J, Depré A. Folic acid deficiency with leukoencephalopathy and chronic axonal neuropathy of sensory predominance. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153(5): 351-3.
8. Serraj K, Federici L, Ciobanu E, Andrès E. Les carences vitaminiques : du symptôme au traitement. *Médecine thérapeutique* 2007; 13(6): 411-20.
9. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109(2): 412-21.
10. Chin RL, Latov N, Green PHR, Brannagan TH, Alaedini A, Sander HW. Neurologic complication of celiac disease. *J Clin Neuromuscul Dis* 2004; 5(3): 129-37.
11. Freeman HJ. Neurological disorder in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2008; 22(11): 909-11.
12. Celiloğlu C, Karabiber H, Selimoğlu MA. Atypical presentations of celiac disease. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 241-49.
13. Bushara OK. Neurologic Presentation of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4): s92- s97.
14. Volta U, De Giorgio R, Granito A, Stanghellini V, Barbara G, Avoni P *et al.* Anti-gangliosides in celiac disease with neurological disorders. *Digestive and Liver Disease* 2006; 38(3): 183-87.
15. Alaedini A, Green PHR. Autoantibodies in celiac disease. *Autoimmunity* 2008; 41(1): 19-26.
16. Monaco F, Sechi GP, Piras MR, Lamberti A, Mutani R. Brain atrophy, peripheral neuropathy and folic acid deficiency. *Ital J Neurol Sci* 1983; 4(1): 113-15.
17. Green PHR, Alaedini A, Sander HW, Brannagan TH, Latov N, Chin RL. Mechanisms underlying celiac disease and its neurologic manifestations. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2005; 62(7-8): 791-799.
18. Alaedini A, Green PHR, Sander HW, Hays AP, Gamboa ET, Fasano A *et al.* Ganglioside reactive antibodies in the neuropathy associated with celiac disease. *J Neuroimmunol* 2002; 127(1-2): 145-48.
19. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in Gluten Ataxia Recognize a Novel Neuronal Transglutaminase. *Ann Neurol* 2008; 64(3): 332-343.
20. Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 autoantibodies. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2013; 55(1): 90-93.
21. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain & Development* 2005; 27: 189-200.
22. Ferretti A, Parisi P, Villa PM. The role of hyperhomocysteinemia in neurological features associated with coeliac disease. *Medical hypotheses* 2013; 81: 524-531.
23. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive Impairment and Celiac Disease. *Arch Neurol* 2006; 63(10): 1440-46.
24. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120(3): 636-51.
25. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grünwald RA, Jarratt JA, Kandler RH, Rao DG *et al.* Myopathy Associated with Gluten Sensitivity. *Muscle Nerve* 2007; 35(4): 443-50.
26. Mauro A, Orsi L, Mortara P, Costa P, Schiffer D. Cerebellar syndrome in adult celiac disease with vitamin E deficiency. *Acta Neurol Scand* 1991; 84(2):167-70.
27. Nuñez C, Dema D, Cénit MC, Polanco I, Maluenda C, Arroyo R *et al.* IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis? *Genes and Immunity* 2008; 9: 289-93.

28. La Mantia L, Pollo B, Savoiaro M, Costa A, Eoli M, Allegranza A *et al.* Meningo-cortical calcifying angiomas and celiac disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1998; 100(3): 209-15.
29. Jungerius BJ, Bakker SC, Monsuur AJ, Sinke RJ, Kahn RS & Wijmenga C. Is MYO9B the Missing Link Between Schizophrenia and Celiac Disease? *Am J Med Genet Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008; 147B(3): 351-55.
30. Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N & Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113(2): 82-90.

SUMMARY

Over the past 3 years, a young patient has been suffering from a probably peripheral sensitive disabling neuropathy. An ancient and severe folate deficiency is confirmed, and a diagnosis of celiac disease established. The treatment consisting of a gluten-free diet combined with folate supplementation has resulted in prompt improvement of disabling symptoms. The authors recall to our mind the association between folate deficiency and neuropathy, and between celiac disease and neurological symptoms, and highlight the need for an early diagnosis of this condition, which has recently been rendered easier.

KEY WORDS

Peripheral neuropathy, folic acid, celiac disease.

AFFILIATIONS

1. Etudiant en Médecine, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.
2. Département de Médecine Interne, CHR de Jolimont, Haine Saint-Paul, Belgique.

Correspondance :
M THIBAUD DE BLAUWE

Rue de l'Infante Isabelle n°89 (H-A),
7110 La Louvière, Belgique
Courriel : thibaud.deblauwe@outlook.be
Téléphone : +32 472 479 078

DIABETE
TYPE 2

	Prix (€)	Tick. Mod. Ordinaire (€)	Tick. Mod. Préfer. (€)
Onglyza® 5 mg 28 comp.	48,54	0	0
Onglyza® 5 mg 98 comp.	131,40	0	0
Onglyza® 2,5 mg 28 comp.	49,37	49,37	49,37

onglyza[™]
(saxagliptin) 5 mg
tablets

Combattez activement
l'augmentation de l'HbA_{1c}^{1,2}



ME 422BE13PR07853-01 NS 61114 Revision date: 09/2013

 **ADVANCING
DIABETES
CARE**
 

1. De Fronzo RA et al. Diabetes Care. 2009 32 (9): 1649-55 - 2. DATA on file. SAXA 004 Bristol-Myers Squibb company AstraZeneca.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Onglyza 2,5 mg, comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate). Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate). **Excipients à effet notoire** : Chaque comprimé contient 99 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients » du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Les comprimés d'Onglyza 2,5 mg sont jaune pâle à jaune léger, biconvexes, ronds, pelliculés, portant l'impression à l'encre bleue « 2,5 » d'un côté et « 4214 » de l'autre côté. Les comprimés d'Onglyza 5 mg sont roses, biconvexes, ronds, pelliculés, portant l'impression à l'encre bleue « 5 » d'un côté et « 4215 » de l'autre côté. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Onglyza est indiqué chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie : en monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance. En bithérapie orale, en association à la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée. une thiazolidinedione, lorsque la thiazolidinedione seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie. en association à l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose recommandée d'Onglyza est de 5 mg une fois par jour. Les comprimés d'Onglyza ne doivent pas être divisés ou coupés. Lorsqu'Onglyza est utilisé en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie de l'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP). La sécurité d'emploi et l'efficacité de la saxagliptine en trithérapie orale en association à la metformine et à une thiazolidinedione n'ont pas été établies. **Populations particulières Patients plus âgés (≥ 65 ans)** Aucune adaptation de la dose n'est recommandée en fonction de l'âge uniquement. L'expérience chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée et une attention particulière est requise lorsque l'on traite cette population (voir également rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **Patients insuffisants rénaux** Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. La dose d'Onglyza doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. L'expérience chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère est très limitée. Par conséquent, la saxagliptine doit être utilisée avec précaution dans cette population. Onglyza n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance rénale terminale (ESDR) requérant une hémodialyse (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP). Dans la mesure où la dose d'Onglyza doit être limitée à 2,5 mg sur la base de la fonction rénale, une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Onglyza et, dans le cadre du suivi de routine, l'évaluation rénale doit être faite périodiquement par la suite (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques » du RCP). La saxagliptine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, et n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Onglyza chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Onglyza peut être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients » du RCP, ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, incluant réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, avec tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP et « Effets indésirables »). **4.4 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Un total de 4 148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3 021 patients traités par Onglyza ont été randomisés dans 6 études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets d'Onglyza sur le contrôle de la glycémie. Dans une analyse poolée, l'incidence globale d'événements indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %). **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment rapportés que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez au moins 2 % des patients traités avec la saxagliptine 5 mg et avec une fréquence supérieure d'au moins 1 % comparée au placebo sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100, < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ou Très rare (< 1/10 000), non connue (ne pouvant être estimée selon les données disponibles). **Tableau 1. Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes**

Effets indésirables par classe de système d'organe	Fréquence des effets indésirables par traitement			
	Saxagliptine en monothérapie	Saxagliptine avec metformine ¹	Saxagliptine avec un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide)	Saxagliptine avec une thiazolidinedione
Infections et infestations				
Infections des voies respiratoires supérieures	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Infections des voies urinaires	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Gastroentérites	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Sinusites	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent

Rhinopharyngites		fréquent ²		
Troubles du métabolisme et la nutrition				
Hypoglycémies			très fréquent ³	
Affections du système nerveux				
Céphalées	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Affections gastro-intestinales				
Vomissements	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Oedèmes périphériques				fréquent ⁴

¹ Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine. ² Uniquement en association initiale. ³ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo. L'incidence des hypoglycémies confirmées était peu fréquente pour Onglyza 5 mg (0,8 %) et placebo (0,7 %). ⁴ Tous les effets indésirables rapportés d'oedème périphérique ont été d'intensité légère à modérée et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement. **Expérience post-commercialisation issue des essais cliniques et des cas spontanés** Le tableau 2 présente des effets indésirables additionnels qui ont été rapportés en post-commercialisation. Les fréquences sont basées sur l'expérience issue des essais cliniques. **Tableau 2. Fréquence des effets indésirables par classe de système d'organes**

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables ¹
Affections gastro-intestinales	
Nausée	Fréquent
Pancréatite	Peu fréquent
Douleurs abdominales	Inconnue
Troubles du système immunitaire	
Réactions d'hypersensibilité ² (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP)	Peu fréquent
Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP)	Rare
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Angioedème (voir rubriques 'Contre-indications' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP)	Rare
Dermatite	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent
Rash ²	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent

¹ Les fréquences estimées reposent sur l'analyse groupée d'essais cliniques avec la saxagliptine en monothérapie, en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine, en ajout à un sulfamide hypoglycémiant et en ajout aux thiazolidinediones. ² Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondaient pas aux critères du tableau 1. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Les événements indésirables, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés au traitement et rapportés chez au moins deux patients de plus traités avec la saxagliptine 5 mg par rapport au contrôle, sont décrits ci-dessous. En monothérapie : sensation vertigineuse (fréquent) et fatigue (fréquent). En association à la metformine : dyspepsie (fréquent) et myalgie (fréquent). En association à un sulfamide hypoglycémiant (glibenclamide) : fatigue (peu fréquent), dyslipidémie (peu fréquent) et hypertriglycéridémie (peu fréquent). En association initiale à la metformine : gastrite (fréquent), arthralgie (peu fréquent), myalgie (peu fréquent) et dysfonction érectile (peu fréquent). En association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : sensation vertigineuse (fréquent), fatigue (fréquent) et flatulence (fréquent). Hypoglycémie Les effets indésirables d'hypoglycémie sont basés sur tous les cas d'hypoglycémie rapportés ; la mesure concomitante de la glycémie n'était pas requise. Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,1 % pour Onglyza 5 mg et de 6,3 % pour le placebo. Lorsqu'utilisé en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémies rapportés était de 18,4 % pour Onglyza 5 mg et de 19,9 % pour le placebo. **Investigations** Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des événements indésirables biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2 200 cellules/ μ L, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/ μ L a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée *versus* placebo. Le nombre moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue. **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 – voir détails ci-dessous. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be 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> **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG Bristol-Myers Squibb House Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Middlesex UB8 1DH Royaume-Uni **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Onglyza 2,5 mg : EU/1/09/545/011-015 Onglyza 5 mg : EU/1/09/545/001-010 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2013 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu/>.

LE SYNDROME D'ENCÉPHALOPATHIE POSTÉRIEURE RÉVERSIBLE (PRES) : UNE PATHOLOGIE MÉCONNUE EN PÉDIATRIE

M. Vandepoosele¹, B. Brichard¹, S. Dupont¹, V. Fylaktopoulou¹, A. Sauvage²

Une patiente de 11 ans traitée pour leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) présente une hypertension artérielle (HTA) avec céphalées, confusion, puis convulsions généralisées. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet d'affirmer le diagnostic de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), complication de l'HTA, des pathologies rénales et des chimiothérapies. La prise en charge des symptômes neurologiques aigus consiste à contrôler l'HTA et traiter les convulsions. L'IRM doit être réalisée et confirme le diagnostic. Le PRES traité est réversible mais souligne l'importance d'une surveillance tensionnelle chez les enfants sous immuno-suppresseurs et chimiothérapie, en raison des séquelles potentielles de ce syndrome.

INTRODUCTION

L'acronyme PRES (*posterior reversible encephalopathy syndrome*) décrit un syndrome clinico-radiologique caractérisé par des manifestations neurologiques telles que convulsions, céphalées, altération de la conscience et troubles visuels (1-4) associées à un œdème bilatéral des hémisphères cérébraux visualisé à l'IRM et impliquant principalement la substance blanche de la région postérieure des hémisphères cérébraux (3,5). Dans la majorité des cas, cette entité clinique est réversible (2,5-8).

Depuis son identification en 1996 par Hinchey *et al.*, de nombreux facteurs prédisposants ont été incriminés dans le développement du PRES et l'élévation soudaine de la tension artérielle semble jouer un rôle majeur (1,7-10).

Bien que ce syndrome reste très rare chez l'enfant (seuls 56 cas ont été relatés dans la littérature jusqu'à 2010 (6)), il est important de pouvoir le reconnaître afin d'éviter des investigations et des traitements invasifs inutiles mais également afin de contrôler rapi-

dement l'élément déclenchant et, par conséquent, d'éviter d'éventuelles séquelles irréversibles.

OBSERVATION

Une enfant de 11 ans, d'origine polonaise, atteinte d'une LLA de type B est traitée selon le protocole FRALLE-2000, groupe B1. Ses antécédents familiaux et médicaux sont sans particularité.

Au cours de son hospitalisation pour induction de sa chimiothérapie, elle présente un épisode d'HTA suivi d'un état de mal épileptique caractérisé par des mouvements tonico-cloniques généralisés durant 7 minutes. Elle s'est initialement plainte d'une vive douleur à la tête (évaluée à 8/10 sur l'EVA) accompagnée d'une certaine confusion. Elle est afebrile, sa TA est de 135/79 mmHg (> au percentile 97.5 pour la taille et le sexe), la fréquence cardiaque de 62/minute avec une saturation en oxygène de 99%. À l'examen clinique, la patiente est incohérente, ses pupilles sont en mydriase mais réactives et les réflexes ostéo-tendineux sont difficilement prenables. Le reste de l'examen clinique est normal.

Trente minutes plus tard, elle présente des clonies des paupières accompagnées d'un nystagmus horizontal bilatéral et suivies de mouvements tonico-cloniques des quatre membres. Elle reçoit une injection de 2 mg de temesta en IV avec succès. En phase post-critique, l'enfant est endormie mais réactive à la douleur, la mydriase bilatérale est toujours présente.

Un scanner cérébral réalisé en urgence se révèle normal ainsi que le fond d'œil. Après une heure, la patiente reste somnolente et sa TA est toujours à 152/101 mmHg. Un traitement par nifédipine ainsi qu'une dose de charge de phénytoïne sont alors administrés. Durant les heures suivantes, sa TA se normalise progressivement à 92/61 mmHg, avec une fréquence cardiaque à 90/minute et l'examen clinique neurologique redevient totalement normal.

La prise en charge consiste en la poursuite de phénytoïne en entretien accompagnée de nifédipine en cas de tension artérielle supérieure à 100/60 mmHg et de temesta en cas de récurrence des convulsions. La chimiothérapie est poursuivie selon le protocole et une IRM cérébrale est réalisée à 48h post-crise. Cette dernière met en évidence de multiples plages d'œdème cortico-sous-corticales bilatérales en hypersignal T2 et FLAIR au niveau pariétal postérieur, frontal et occipital (Figures 1-2). Cette image mise en corrélation avec les signes cliniques décrits permet de poser le diagnostic de PRES.

DISCUSSION

L'encéphalopathie postérieure réversible est un syndrome qui touche principalement les adultes dans le décours d'une HTA. Décrit pour la première fois en 1996 par Hinchey *et al.* sous le nom de leuco-

encéphalopathie postérieure réversible, il associe des symptômes neurologiques aspécifiques à des images caractéristiques à l'IRM cérébrale (3). Néanmoins, cette dénomination semble trop restrictive puisque de nombreux cas où la substance grise est également incriminée ont été rapportés depuis lors. Les termes d'encéphalopathie occipito-pariétale ont alors été suggérés mais c'est finalement le vocable de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible qui semble s'être imposé au sein de la communauté scientifique (8,10). Les manifestations cliniques les plus courantes sont les crises convulsives, les céphalées, la confusion ou les troubles de la conscience (sommolence, stupeur, coma) et les symptômes visuels (paralysie du 6, scotome, cécité corticale...). Parfois, des vomissements et des déficits neurologiques focaux (paralysie, parésie, incoordination) sont également présents (1,3,5-7,9,11). À l'IRM cérébrale, le PRES est évoqué par la présence d'un œdème bilatéral de la substance blanche

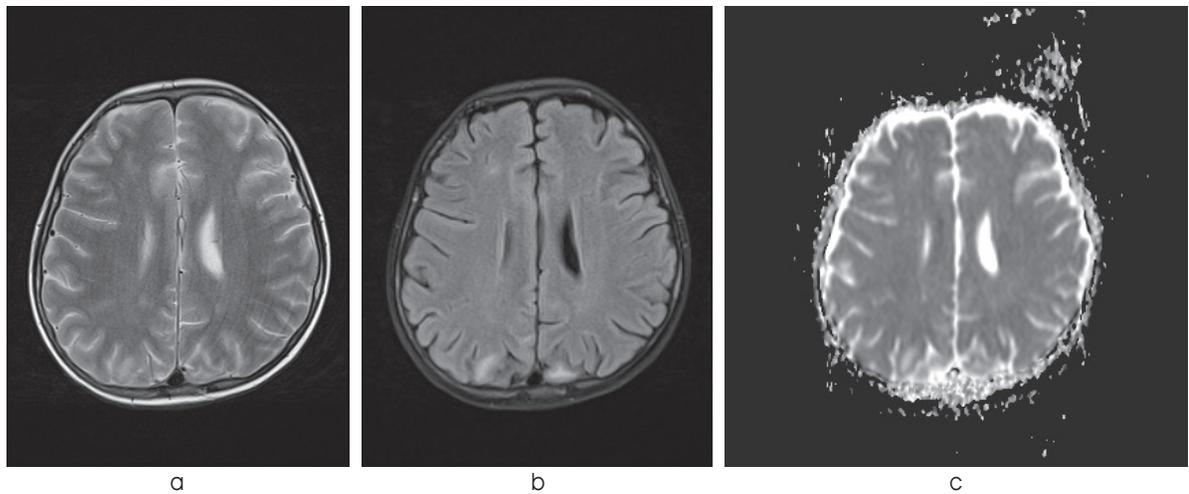


Figure 1 ► L'IRM cérébrale de la patiente en mode T2 (a), FLAIR (b) met en évidence l'œdème occipital bilatéral (signal hyperintense) avec un ADC légèrement augmenté (c).

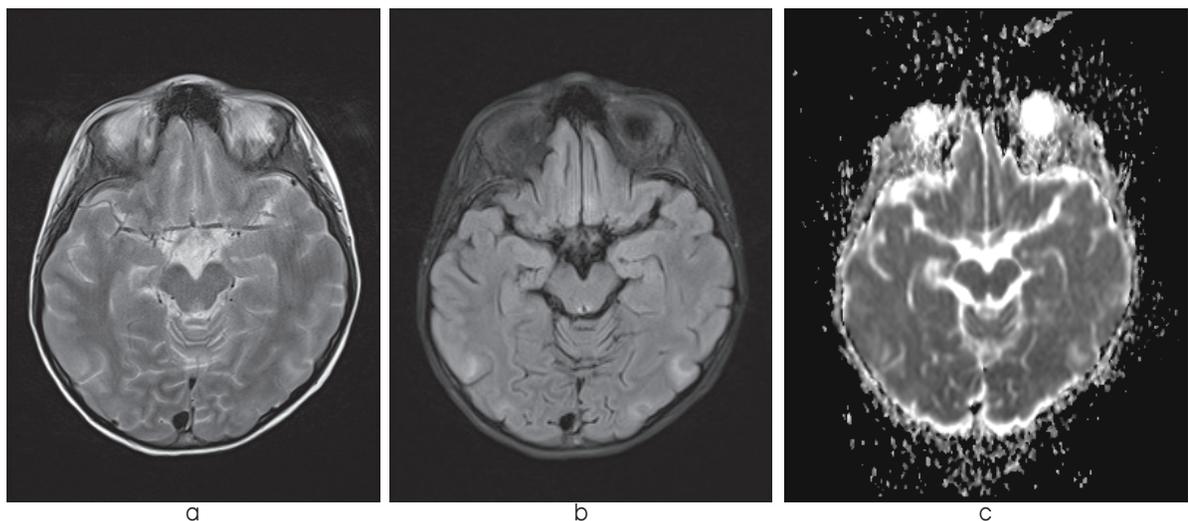


Figure 2 ► Illustrations en mode T2 (a), FLAIR (b), et ADC (c) de l'œdème pariétal postérieur et occipital bilatéral.

sous-corticale des régions cérébrales postérieures qui se traduit par un signal hyperintense pathognomonique dans les modes T2 et FLAIR au niveau des lobes occipito-pariétaux. La substance grise avoisinante est également concernée dans environ 30% des cas. Les lésions ne sont pas toujours limitées à la région postérieure mais peuvent s'étendre aux lobes frontaux et temporaux, au cervelet et plus rarement aux thalamus, au corps calleux et au tronc cérébral (1,5,6,8,9,11,12). La scissure calcarine et les structures paramédianes du lobe occipital sont quant à elles généralement épargnées, ce qui permet de distinguer le PRES d'un infarctus bilatéral des artères cérébrales postérieures (1,9,11).

Dans notre situation clinique, trois des *symptômes neurologiques les plus fréquents* étaient présents bien que peu spécifiques : céphalée, confusion et crise convulsive. La patiente était également hypertendue au moment de l'épisode critique et sa tension artérielle fut mesurée à trois reprises à des valeurs supérieures au percentile 97.5 pour la taille et le sexe selon les abaques établis par J-L André. Le CT-scan cérébral réalisé en urgence n'a mis en évidence aucune lésion et c'est l'IRM cérébrale qui a permis de poser le diagnostic de PRES. Cette dernière a montré un œdème cortico-sous-cortical bilatéral en hypersi-

gnal T2 et FLAIR au niveau pariétal postérieur, frontal et occipital (Figure 1a-b, 2a-b).

À l'origine, le PRES s'identifiait chez des adultes atteints d'une dysfonction rénale, d'éclampsie ou d'une maladie nécessitant l'usage d'immunosuppresseurs et une relation nette avec l'HTA avait été mise en évidence (2,6,8,12). À l'heure actuelle, avec l'usage répandu de l'IRM, les *facteurs prédisposant* au PRES se sont multipliés et il s'est avéré que la population pédiatrique n'était pas épargnée même si les facteurs de risque diffèrent légèrement (Tableau 1). Les agents de chimiothérapie semblent particulièrement incriminés et de plus en plus de cas sont rapportés au cours de la phase d'induction du traitement de la LLA chez les enfants. Cette phase associe l'administration de corticoïdes, daunorubicine, vincristine et L-asparaginase. L'effet cytotoxique direct de ces substances sur la barrière hémato-encéphalique, l'HTA induite par les corticoïdes ainsi que l'atteinte rénale faisant suite à la lyse tumorale peuvent être incriminés dans ce cas (6). Les corticoïdes ont été retenus comme agent causal car ce sont eux qui génèrent le plus l'HTA. La combinaison avec la vincristine et la L-asparaginase est un élément à ne pas négliger mais chez les patients atteints de leucémie qui reçoivent la même induction, ce sont presque exclusivement

TABLEAU 1 – Facteurs prédisposant au PRES chez l'enfant

Facteurs de risques	Exemples
Hypertension artérielle	
Chimiothérapies	Methotrexate, Vincristine, L-Asparaginase, Cis-Platine, Cytarabine, Gemcitabine, Cyclophosphamide, thérapies ciblées (Bevacizumab, Sorafenib)
Transplantations de moelle osseuse et hépatique	
Maladie rénale	syndrome hémolytique urémique, minimal change disease, hémodialyse au long cours, Hensch-Schönlein
Immuno-suppresseurs	Corticoïdes, Cyclosporine, Tacrolimus, Mycoférolate de Mofétyl
Pathologies malignes	leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myéloïde aiguë, lymphome, syndrome de lyse tumorale
Infections	glomérulonéphrite streptococcique, hépatite C
Connectivites	vasculite, lupus érythémateux diffus
Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)	
Pathologies hématologiques	porphyrie intermittente, drépanocytose, transfusions massives
EPO, Immunoglobulines IV	
Antirétroviraux, IFN α	
Troubles électrolytiques	hypomagnésémie, hypo- ou hypercalcémie

ceux qui présentent une HTA qui développent ce syndrome (3,6-8,10,11). Dans le cas d'usage au long cours des corticoïdes comme les protocoles de chimiothérapie pour LLA, un monitoring régulier de la tension artérielle et un régime hyposodé sont requis.

La *physiopathologie* de ce syndrome n'est pas totalement élucidée et deux hypothèses persistent. La première consiste en l'altération des capacités d'autorégulation de la vascularisation cérébrale par l'augmentation brutale de la pression artérielle. Cela résulterait en une vasodilatation artériolaire intense qui altérerait la barrière hémato-encéphalique et, par conséquent, mènerait à la libération de liquide issu des vaisseaux vers le milieu extracellulaire. L'autre possibilité serait l'atteinte directe de la barrière hémato-encéphalique par des substances cytotoxiques. Dans les deux cas, les mécanismes myogéniques endothéliaux sont altérés et responsables d'un œdème vasogénique réversible (1-4,6-12). Notons néanmoins que dans certains cas, l'élévation importante de la pression artérielle provoque un vasospasme qui induit une ischémie des tissus cérébraux et dès lors, un œdème cytotoxique irréversible (1,5,7). L'atteinte préférentielle des régions cérébrales postérieures s'explique par la moindre innervation orthosympathique au niveau du système vertébro-basilaire rendu plus vulnérable aux variations de pression artérielle par rapport au système carotidien (1-3,6,8-11). La substance blanche est elle aussi plus impliquée dans le PRES en raison de son aspect moins organisé et moins compact que la substance grise, permettant une accumulation liquidienne plus aisée (6,8). L'agglomération de cet œdème dans le milieu extracellulaire est à l'origine du signal hyperintense en T2 et FLAIR à l'IRM cérébrale mais l'imagerie de diffusion est nécessaire à la distinction entre l'œdème vasogénique (coefficient de diffusion -ADC- augmenté) et cytotoxique (coefficient de diffusion -ADC- diminué). Habituellement, l'ADC sera normal ou légèrement accru (Figure 1c, 2c) dans le PRES bien qu'il puisse être abaissé lorsque le PRES se complique de lésions ischémiques. L'imagerie de diffusion joue donc un rôle important dans la décision thérapeutique précoce (1,3,5,8) et permet également d'éviter une procédure diagnostique invasive telle que la biopsie cérébrale, inutile dans un contexte de PRES puisqu'elle ne met en évidence aucune anomalie spécifique (1,9,11). Enfin, certains auteurs évoquent une similarité entre le PRES et les mécanismes migraineux basés sur la dépression corticale propagée (*cortical spreading depression*) qui serait favorisée par l'hypomagnésémie. Le magnésium est un ion crucial à l'excitabilité neuronale et à la mobilisation du calcium. Des taux bas de ces deux éléments pourraient de cette manière être à l'origine de convulsions (2,7,8). À l'inverse, d'autres études suggèrent que l'hypercalcémie pourrait mener au vasospasme (7). Cependant, dans la plupart des cas y compris dans le cas présent, les taux sanguins de

calcium et de magnésium se sont avérés normaux. À l'inverse, il ne semble pas y avoir de lien entre l'hyponatrémie et le PRES (5).

En raison du spectre très large des circonstances associées au développement d'un PRES (Tableau 1), le *diagnostic différentiel* peut être difficile et consiste essentiellement en :

- ▶ un accident vasculaire cérébral pour lequel l'IRM en mode T2, FLAIR et DWI est capitale ;
- ▶ une infection ou une tumeur du système nerveux central desquelles le PRES se distingue par la négativité des sérologies, des hémocultures et des cultures du liquide céphalo-rachidien (LCR) ainsi que par l'absence de pleiocytose du LCR ;
- ▶ d'autres causes de leuco-encéphalopathie postérieure identifiées à l'IRM cérébrale : encéphalopathie au méthotrexate, leuco-encéphalopathie multifocale progressive chez les patients immunodéprimés, encéphalomyélite aiguë disséminée, gliomatose et syndrome démyélinisant aigu (1,6,9,11,13).

L'*évolution clinique* est aussi un élément majeur dans le diagnostic et dans la décision thérapeutique. Le retour à la normale est rapide (de l'ordre de quelques jours), alors que les anomalies à l'IRM peuvent persister jusqu'à 1 an. Les récurrences sont rares.

Bien qu'il n'existe aucun consensus sur le *traitement*, l'essentiel de la prise en charge est l'élimination du facteur déclenchant. Par conséquent, le contrôle de l'HTA est fondamental (1,5,6,8,9,11,13). Plusieurs médicaments peuvent être utilisés en pédiatrie, parmi lesquels les diurétiques, les bêta-bloquants, les anti-calciques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (14). La tension ne doit toutefois pas être abaissée trop rapidement (moins de 25% dans la première heure) et les dérivés nitrés sont à proscrire au risque de voir s'aggraver l'œdème cérébral par la vasodilatation qu'ils induisent (1). Si le syndrome se présente sous la forme de convulsions, il s'agit de maîtriser la crise par l'administration immédiate de benzodiazépine en première intention et d'anti-comitiaux si la crise persiste, sous peine d'un risque de séquelles neurologiques au long terme. Ce cas évoque également la problématique de la poursuite d'un traitement antiépileptique au long cours. En effet, ces molécules peuvent interférer avec les chimiothérapies et de plus, le risque de récurrence du PRES est rare. Certaines publications proposent un simple contrôle de l'agent causal (HTA dans ce cas) tandis que d'autres proposent un relais par du levetiracetam ou le maintien des anticonvulsivants durant trois à six mois pour les cas simples et jusqu'à douze mois pour les cas compliqués (1,2,6-8). Chez notre patiente, la phénytoïne fut arrêtée après trois jours vu la normalisation rapide et complète de la clinique et le contrôle de l'HTA par un antagoniste calcique (nifédipine).

CONCLUSION

Le diagnostic d'encéphalopathie postérieure réversible se base sur les données cliniques et l'imagerie cérébrale. Il associe crises convulsives, céphalées, de la confusion et/ou des symptômes visuels à un œdème bilatéral de la substance blanche sous-corticale et plus rarement de la substance grise, des régions cérébrales postérieures objectivé à l'IRM. Comme son nom l'indique, ce syndrome est le plus

souvent totalement réversible. Dans la plupart des cas, il est associé à un contexte d'HTA dont les étiologies sont diverses : en pédiatrie, les chimiothérapies utilisées dans la LLA et l'utilisation de corticoïdes sont souvent incriminées. Etant donné l'évolution naturellement favorable de la maladie et le manque de certitude sur les mécanismes physiopathologiques, le traitement reste controversé mais il combine généralement des anti-hypertenseurs et des anti-épileptiques.

EN PRATIQUE...

- ▶ Le diagnostic d'encéphalopathie postérieure réversible est rare en pédiatrie.
- ▶ Ce syndrome se base sur les données cliniques et de l'IRM cérébrale. Il est souvent totalement réversible.
- ▶ Dans la plupart des cas, il est associé à un contexte d'HTA dont les étiologies sont diverses : en pédiatrie, les chimiothérapies et l'utilisation de corticoïdes sont souvent incriminées.

RÉFÉRENCES

1. Mohebi Amoli A, Mégarbane B, Chabriat H. Posterior-reversible encephalopathy syndrome. *Resuscitation* 2007 ; 16 : 490-497.
2. Kim S J, Im S A, Lee J W, Chung N G, Cho B, Kim H K, *et al.* Predisposing Factors of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Acute Childhood Leukemia. *Pediatr Neurol* 2012 ; 47 : 436-442.
3. Gupta A, Swaroop C, Rastogi R, Garg R, Bakhshi S. Simultaneous occurrence of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome in two cases of childhood acute lymphoblastic leukemia induction chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2008 ; 25 : 351-358.
4. Irvin W, MacDonald G, Smith K, Kim W. Dexamethasone-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Clin Oncol* 2007 ; 24:2484-2486.
5. Alehan F, Erol I, Agildere M, Ozcay F, Baskin E, Cengiz N, *et al.* Posterior Leukoencephalopathy syndrome in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007 ; 22 : 406-413.
6. de Laat P, te Winkel M, Devos A, Catsman-Berrevoets C, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood cancer. *Ann Oncol* 2010.
7. Panis B, Vlaar A, van Well G, Granzen B, Weber J, Postma A, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric leukaemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 ; 14 : 539-545.
8. Norman J, Parke J, Wilson D, McNail-Knapp R. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children undergoing induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 49 : 198-203.
9. Prasad N, Gulati S, Gupta R, Sharma R, Gulati K, Sharma R, *et al.* Spectrum of radiological changes in hypertensive children with reversible posterior leukoencephalopathy. *Br J Radiol* 2007 ; 80 : 422-429.
10. Prasad N, Ann G. Posterior reversible encephalopathy syndrome and the pediatric population. *J Pediatr Neurosci* 2012 ; 7 : 136-138.
11. Prasad N, Gulati S, Gupta R, Kumar R, Sharma K, Sharma R. Is reversible posterior leukoencephalopathy with severe hypertension completely reversible in all patients? *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18: 1161-1166.
12. Incecik F, Herguner O, Altunbasak S, Erbey F, Leblebisatan G. Evaluation of nine children with reversible posterior encephalopathy syndrome. *Neural India* 2009 ; 57 : 475-478.
13. Sartor D, Hähnel S, Dress B. Leuco-encéphalopathie. In : *L'Essentiel de l'imagerie médicale. L'encéphale*. 226-229, Flammarion, Paris, 2009.
14. Plantaz D. *Corticothérapie chez l'enfant*. Doin Editeur, Rueil-Malmaison, 2010.

SUMMARY

An 11-year-old girl treated for acute lymphoblastic leukemia (ALL) presented with hypertension, headache, confusion, and generalized seizures. Brain magnetic resonance imaging (MRI) confirmed the diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), which was considered a complication of hypertension, combined with kidney disease and chemotherapy. The management of the acute neurological symptoms related to PRES is aimed at hypertension control and seizure treatment. Magnetic resonance imaging should be performed in order to confirm the diagnosis. Although PRES is reversible, monitoring blood pressure in children treated with immunosuppressive drugs and chemotherapy appears crucial due to the syndrome's potential long-term side-effects.

KEY WORDS

PRES, children, hypertension, acute lymphoblastic leukemia.

AFFILIATIONS

1. Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate, 10, B-1200 Bruxelles.
2. Service de Pédiatrie. Cliniques de l'Europe, Site Saint-Elisabeth, avenue de Fré 206.b, 1180 Bruxelles

Correspondance :
MANON VANDEPONSEELE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie
et Oncologie Pédiatrique
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles

E-mail : manon.vandeponsele@student.uclouvain.be

IN MEMORIAM PROFESSEUR JACQUES PRIGNOT

2 février 1924 – 2 janvier 2014



Le professeur Jacques PRIGNOT nous a quitté à l'aube de cette année, après avoir consacré 65 ans de sa vie à la lutte contre les maladies respiratoires. On peut s'interroger sur les motivations qui ont poussé cet homme à poursuivre aussi longtemps un engagement aussi intense, mais on peut les résumer en disant que Jacques PRIGNOT est resté un idéaliste chrétien, humaniste et social depuis sa prime jeunesse jusqu'aux derniers mois de sa vie.

Né à Ixelles en 1924 d'une famille originaire du Namurois, il a passé sa jeunesse comme un fils unique choyé : son père était un ancien militaire qui avait été longtemps prisonnier dans les camps allemands durant la première guerre mondiale, et en était revenu modeste, aux goûts simples, écologiste avant l'heure selon ses propres termes. Sa mère était une catholique profondément croyante et pieuse, avec un caractère généreux et ouvert. Il disait lui-même que c'est ce cocon familial propice qui l'a d'emblée orienté vers une conception chrétienne et sociale de la vie. Dès ses études au Collège Sainte-Marie à Schaerbeek, il a milité dans les Jeunesses Etudiantines Catholiques (J.E.C.) avec un tel enthousiasme qu'il en devint le président national au cours de ses études universitaires. Tous ses compagnons militants dans l'Action Catholique sont restés des amis pour la vie, et formeront autour de lui une équipe qui lui donnera tout au long de sa vie, l'écoute et le soutien de son action sociale. Il choisit alors de s'orienter vers la médecine qui lui paraissait correspondre au mieux à ses aspirations sociales.

Après des candidatures aux Facultés Notre-Dame de la Paix à Namur, il poursuivit ses doctorats à l'Université catholique de Louvain, dont il sortit diplômé en 1948. Son assistantat en médecine interne s'est partagé entre le service du professeur MEEUWISSEN à l'hôpital d'Eindhoven (Pays-Bas), et celui du professeur LAMBIN aux cliniques universitaires Saint-Pierre à Louvain. À ce moment, il choisit de s'orienter vers la pneumologie, partant tout d'abord dans le service des professeurs DUFOURT et GALY à Lyon (France), pour se perfectionner ensuite en bronchoscopie bronchique chez le docteur LEMOINE à Paris.

À son retour en Belgique en 1952, il mit à profit l'expérience acquise en se consacrant au traitement de la tuberculose dans une institution sociale, l'hôpital de l'assistance publique de GENK, dans la région minière du Limbourg, tout en maintenant une consultation d'endoscopie bronchique aux cliniques universitaires Saint-Pierre, dans le service du professeur LAMBIN. Ses travaux sur la silico-tuberculose vont l'amener à défendre une thèse d'agrégation intitulée « la tuberculose du houilleur » en 1959, travail qui sera couronné par le prix Derscheid, principale distinction du mérite scientifique en pneumologie à l'époque en Belgique. Il est resté

marqué par la rigueur et le perfectionnisme de son promoteur, le professeur Paul LAMBIN, qui l'avait astreint à des corrections ou modifications répétées de son manuscrit, et ce trait le poursuivra toute sa carrière, comme ont pu le ressentir ultérieurement ses collaborateurs quand il relisait leurs travaux !

Cette thèse a signé son retour aux cliniques universitaires, et pour commencer, au sanatorium Sainte-Barbe, à Pellenberg, que dirigeait le professeur A. GYSELEN de la K.U.L. C'est dans cette équipe réputée qu'il prit une part active à la métamorphose du traitement de la tuberculose ; en effet, en peu d'années, on allait passer du pneumothorax thérapeutique à la polychimiothérapie comportant de la rifampicine, ce qui, pour le patient, signifiait passer d'une mort annoncée à une guérison quasi-certaine. C'est de cette époque que lui est restée son obstination à vouloir éradiquer cette maladie sociale, qui ne reste mortelle que quand elle est mal ou non traitée. C'est dans ce but qu'il dépensa toujours ensuite toute son énergie à assurer la formation de jeunes pneumologues non seulement en Belgique mais dans toutes les régions du monde, mettant également sur pied des programmes de lutte contre la tuberculose dans le Tiers Monde.

Lors du splitsing de notre université en 1967, il quitta Pellenberg et fonda les Cliniques Pneumologiques de l'UCL à Mont-Godinne ainsi qu'une unité de pneumologie aux cliniques universitaires Saint-Pierre à Louvain, cette dernière devenant, lors du transfert, le service de pneumologie des Cliniques universitaires Saint-Luc à Woluwé. Il mit ainsi sur pied les deux équipes qui firent ultérieurement la réputation de la pneumologie de notre université. Devenu médecin-directeur de Mont-Godinne, il se consacra à transformer cette clinique spécialisée en un hôpital universitaire général moderne, et s'est donc éloigné quelque peu des soins cliniques. Bien qu'il se soit entouré d'une large équipe de collaborateurs disposant d'une large autonomie, il tint toujours à garder la main sur les orientations de son service et sur l'enseignement, tant celui des étudiants de doctorat de l'UCL dont il assura les cours pendant plus de 25 ans, que celui de ses assistants en spécialité. Beaucoup de pneumologues de notre génération, tant en Belgique qu'à l'étranger, ont bénéficié de son enseignement. C'était un pédagogue clair et expérimenté, sachant distinguer les connaissances indispensables des détails accessoires, laissant entrevoir les tendances principales en politique de la santé. Pour preuve sa croisade contre le tabagisme, lui un ancien fumeur, dès qu'il assumait que cette addiction était à l'origine de la majorité des cancers bronchiques et des maladies respiratoires chroniques. Son opinion sur ces sujets était écoutée et estimée, tant au sein de la Société Belge de pneumologie, dont il fut le président, que dans plusieurs organisations nationales et internationales : Fonds des affections respiratoires (F.A.R.E.S.), Union internationale de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires (U.I.C.T.M.R.).

Lorsqu'il quitta l'université (1989) pour une retraite par ailleurs fort active, il laissa derrière lui deux services universitaires de pneumologie, riches en agrégés et Ph.D., chercheurs et cliniciens qui ont continué son œuvre de médecine de haut niveau, avec toute l'intransigeance qu'il leur avait enseignée.

Mais il n'est pas resté inactif au cours des vingt-cinq années qui ont suivi : continuant son combat contre la tuberculose, il organisa pendant près de dix ans des stages annuels de formation spécialisée en phthisiologie pour des médecins du Tiers Monde, et les aida ensuite à mettre sur pied des programmes locaux de lutte contre la tuberculose avec le support de l'organisation « Solidarité Tiers Monde ». Il resta d'ailleurs éditeur-chef du Newsletter de l'UICIMR durant plusieurs années. Son épouse, Françoise, elle-même bactériologiste, l'a beaucoup aidé dans ces différents travaux. Ayant par ailleurs compris que le tabagisme était le principal danger de l'ère actuelle, et le deviendrait plus encore dans les années à venir, il mit sur pied un enseignement postuniversitaire en tabacologie consacré par un diplôme spécialisé, et ce en collaboration avec d'autres universités. Il y enseignait encore et corrigeait des mémoires de master quelques semaines avant son décès, malgré les souffrances qu'entraînait la maladie qui devait l'emporter.

Sa disparition est celle d'un grand médecin et enseignant qui a marqué l'histoire de notre université.

Luc DELAUNOIS

UNI DIAMICRON® 60mg



Un traitement de choix
pour les diabétiques de type 2

Jusqu'à
2 cp
au petit
déjeuner



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

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

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

www.louvainmedical.be



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65

Fax. 32 2 764.52.80

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

Une publication écrite dans un anglais irréprochable
fait souvent la différence !

Confiez-nous vos révisions linguistiques et traductions d'articles vers l'anglais.



Dr Gabrielle

MEDICAL WRITING · TRANSLATIONS · COMMUNICATION

CREMER CONSULTING Contact: info@cremerconsulting.com
www.cremerconsulting.com



LIPITOR®

Totalement TOTALIP®

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

Depuis le 1^{er} janvier 2014, **LIPITOR** également en **Chapitre I**
TOTALIP & LIPITOR en Chapitre I - remboursés en B - sans formalités



131129 - January 2014



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



DENOMINATION DU MEDICAMENT Totalip 10mg comprimés pelliculés Totalip 20mg comprimés pelliculés Totalip 40mg comprimés pelliculés Totalip 80mg comprimés pelliculés. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** Lipitor 10 mg comprimés pelliculés Lipitor 20 mg comprimés pelliculés Lipitor 40 mg comprimés pelliculés Lipitor 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm, avec la mention '10' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 7,1 mm, avec la mention '20' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm, avec la mention '40' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm, avec la mention '80' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Hypercholestérolémie** TOTALIP/LIPITOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. TOTALIP/LIPITOR est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires**. Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie**. Avant de commencer un traitement par TOTALIP/LIPITOR, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par TOTALIP/LIPITOR. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote** Le traitement par TOTALIP/LIPITOR doit débiter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40mg d'atorvastatine par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique** TOTALIP/LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Utilisation chez le sujet âgé** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique Hypercholestérolémie** : L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. **Mode d'administration** TOTALIP/LIPITOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale; chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables **EFFETS INDESIRABLES** Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 10 066 patients (8755 patients traités par TOTALIP/LIPITOR; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issus d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; peu fréquent (≥ 1/10000, < 1/100000) ; rare (≥ 1/10.000, < 1/100.000) ; très rare (≤ 1/10.000). **Infections et infestations** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rare : thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire** Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : hyperglycémie Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : cauchemars, insomnie. **Affections du système nerveux** Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. **Affections oculaires** Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très rare : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. **Investigations** Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant TOTALIP/LIPITOR. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous TOTALIP/LIPITOR, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. **Affections du système nerveux** Fréquent : Céphalées **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Douleur abdominale **Investigations** Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401064 / TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401073 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401091 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401107 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401116 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401125 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401143 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401152 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** LIPITOR : Date de première autorisation : Lipitor 10 mg, Lipitor 20 mg et Lipitor 40 mg : 23/06/1997. Lipitor 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation: 21/01/2008. TOTALIP Date de première autorisation: 12/10/2011 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 08/2013 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

