

**FEVRIER 2014**

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



# Louvain médical

**ARTICLES DE REVUE**

Aspirine et thrombose veineuse  
Hypertension artérielle pulmonaire:  
diagnostic et traitement

**ARTICLES ORIGINAUX**

Nausées et vomissements : traitement  
P-Glycoprotéine: place actuelle en  
neuropharmacologie et perspectives cliniques

**ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE**

Edoxaban (Lixiana®) et fibrillation auriculaire

**CAS CLINIQUES**

Amlodipine et vasculite d'effort  
Dermatopolymyosite et macroglobulinémie

**PORTFOLIO**

Cardiomyopathie du postpartum

# *Pradaxa*<sup>®</sup>

dabigatran etexilate





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



## Articles de Revue

### EST-IL JUSTIFIÉ DE PRESCRIRE DE L'ASPIRINE APRÈS UNE THROMBOSE VEINEUSE ?

C. Hermans ..... 59

### HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE : GUIDELINES ET PRISE EN CHARGE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

G. Tassart, A-C. Pouleur, F. Severino,  
T. Sluysmans, A. Pasquet ..... 66

## Articles originaux

### PRISE EN CHARGE DES NAUSÉES ET DES VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES : UNE PRIORITÉ

A. Pospiech, B. Yemnga, F. Veyckemans, M. De Kock ..... 77

### EXPRESSION DE LA P-GLYCOPROTÉINE AU NIVEAU DE LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE (BHE) : IMPLICATIONS PHARMACOLOGIQUES\*

C. Achen, V. Haufroid ..... 87

## Actualité thérapeutique

### EDOxaban (LIXIANA®) ET FIBRILLATION AURICULAIRE : UN TROISIÈME ANTI-XA ENTRE EN SCÈNE. L'ÉTUDE ENGAGE-AF SOUS LA LOUPE

C. Hermans, C. Lambert ..... 98

## Cas cliniques

### VASCULITE D'EFFORT (EXERCISE-INDUCED VASCULITIS) ET AMLODIPINE

J.M. Lachapelle, A.A. Ramelet ..... 103

### ASSOCIATION D'UNE DERMATOPOLYMYOSITE À UNE MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM : UNE PRÉSENTATION ATYPIQUE

S. Lamerant, I. Focant, A. Kentos,  
A. Corbisier, M. Bitar, G. Derue ..... 107

### Mémoire de recherche clinique et Portfolio LA CARDIOMYOPATHIE POST-PARTUM : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE D'UN CAS DE CARDIOMYOPATHIE POST-PARTUM NON RÉVERSIBLE

C. Barthel, C. Acasandrei, J.-J. Lafontaine ..... 112

Directives ..... 119

## COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN  
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé  
D. VANPEE  
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire  
PH. HAINAUT, C. LIETAER, G. OLDENHOVE,  
A. PASQUET, D. VANTHUYNE  
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

D. LAMY  
▶ Président de l'AMA-UCL

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

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

S. GRANDJEAN  
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

## RÉDACTION

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

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

## Comité de lecture :

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

## Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS	J. MELIN	D. 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](mailto: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](mailto:jean.pierre.felix@skynet.be)

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

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

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

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année.

## ÉDITEUR RESPONSABLE

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

## COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Sommaire  
Février 2014

**Cas Cliniques en ligne**

**UNE CAUSE RARE DU CHOC SEPTIQUE CHEZ LE DIABÉTIQUE :  
LA CYSTITÉ EMPHYSÉMATEUSE COMPLIQUÉE D'UNE RUPTURE  
VÉSICALE**

H. Sbai, A. El Bouazzaoui,  
B. Boukatta, N. Kanjaa ..... [www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

**RHABDOMYOLYSE : PENSER À UNE THYROÏDITE DE HASHIMOTO**

A. Rkiouak, M. Rabhi, A. Zinebi, Y. Akhouad,  
A. Reggad, K. Ennibi, J. Chaari. .... [www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

**NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE SECONDAIRE  
À L'INDOMÉTACINE**

B. Boukatta, H. Sbai, M. Erradi, A. Derkaoui,  
A. Elbouazzaoui, N. Kanjaa ..... [www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)



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

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

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à [communication-externe-saintluc@uclouvain.be](mailto:communication-externe-saintluc@uclouvain.be)



## ► EST-IL JUSTIFIÉ DE PRESCRIRE DE L'ASPIRINE APRÈS UNE THROMBOSE VEINEUSE ?

C. Hermans

*Louvain Med.* 2014; 133 (2) : 59-65

Les agents anti-plaquetitaires, dont l'aspirine, jouent un rôle majeur et bien établi dans la prévention et le traitement des thromboses artérielles. La prescription d'une faible dose d'aspirine dans le décours d'une thrombose veineuse est largement répandue dans le corps médical. Même si cette attitude repose sur peu d'évidences scientifiques, diverses données récentes ont ravivé le débat à propos de cette indication de l'aspirine. Le dernier consensus nord-américain de l'ACCP (*American College of Chest Physicians*) mentionne l'aspirine comme méthode médicamenteuse de prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse dans le décours de la chirurgie orthopé-

dique lourde alors que les recommandations antérieures plaident contre cette utilisation. Plusieurs publications récentes ont en outre démontré de façon convaincante l'efficacité de faible dose d'aspirine dans le cadre de la prévention des récurrences à long terme de thromboses veineuses chez les patients ayant interrompu leur anticoagulant oral après un événement thrombotique veineux initial. À la lumière de ces données récentes, cet article se propose de faire le point sur la place de l'aspirine dans la prévention des récurrences des thromboses veineuses.

## ► HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE : GUIDELINES ET PRISE EN CHARGE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

G. Tassart, A.-C. Pouleur, F. Severino, T. Sluysmans, A. Pasquet

*Louvain Med.* 2014; 133 (2) : 66-76

Cet article résume une conférence donnée dans le courant de l'année 2013 sur la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Sont abordés les aspects cliniques, diagnostiques, physiopathologiques et les traitements. Les traitements spécifiques dédiés à l'hypertension artérielle pulmonaire et leurs conditions de remboursements sont détaillés. Enfin, les cardiopathies congénitales susceptibles d'engendrer une hypertension artérielle pulmonaire sont présentées.

## ► PRISE EN CHARGE DES NAUSÉES ET DES VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES : UNE PRIORITÉ

A. Pospiech, B. Yemnga, F. Veyckemans, M. De Kock

*Louvain Med.* 2014; 133 (2) : 77-85

Les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) sont une complication fréquente en salle de réveil et en unité d'hospitalisation et peuvent potentiellement avoir des conséquences dramatiques. Après une brève description de physiopathologie, la prise en charge actuelle des NVPO sera développée. Différents facteurs de risque existent et des scores ont été développés pour permettre une identification des patients à risque. Les différentes molécules utilisées en prophylaxie et pour le traitement des NVPO établis seront exposées. Un arbre décisionnel doit être utilisé pour la prise en charge des NVPO, afin de diminuer au maximum cette complication désagréable pour les patients sans exposer trop de patients à un traitement inutile.

## ► EXPRESSION DE LA P-GLYCOPROTÉINE AU NIVEAU DE LA BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE (BHE) : IMPLICATIONS PHARMACOLOGIQUES\*

C. Achen, V. Haufroid

*Louvain Med.* 2014; 133 (2) : 87-97

La Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) n'est pas uniquement une interface passive entre le système nerveux central (SNC) et le reste de l'organisme. Elle présente un aspect dynamique grâce à l'intervention, en particulier, de la P-glycoprotéine (P-gp). Codé par le gène MDR1/ABCB1, ce transporteur d'efflux ATP-dépendant limite l'accumulation cérébrale d'un grand nombre de composés endogènes et de xénobiotiques assurant, de la sorte, la détoxification et la protection du SNC. Mais ce n'est pas pour ses fonctions physiologiques que la P-gp s'est fait connaître au départ. L'intérêt grandissant pour cette protéine est parti de son implication dans le phénotype MDR (*MultiDrug Resistance*) de certains cancers. Afin de pouvoir expliquer pourquoi la P-gp est surexprimée dans certaines tumeurs cérébrales et provoque l'échec des traitements anticancéreux, les chercheurs ont commencé à étudier la P-gp et les facteurs qui pouvaient moduler son expression et sa fonctionnalité. Aujourd'hui, l'importance de la P-gp a pris de l'ampleur en neurologie. D'une part, il semblerait que sa surexpression n'est pas seulement impliquée dans la résistance aux anticancéreux mais également aux antiépileptiques et aux anti-HIV. D'autre part, la déficience de la P-gp pourrait constituer un facteur de risque dans la majoration d'effets secondaires centraux de certains traitements. Le but de cet article est de faire une revue de la littérature autour de cette protéine d'efflux, de son rôle, de sa modulation et de ses implications pharmacologiques, parce qu'une meilleure compréhension de la P-gp pourrait ouvrir les portes à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

► **EDOxabAN (LIXIANA®) ET FIBRILLATION AURICULAIRE : UN TROISIÈME ANTI-XA ENTRE EN SCÈNE. L'ÉTUDE ENGAGE-AF SOUS LA LOUPE**

C. Hermans, C. Lambert

*Louvain Med. 2014; 133 (2) : 98-102*

L'étude ENGAGE-AF a comparé l'Edoxaban (Lixiana®), un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa à deux posologies (60 ou 30 mg 1x/j) chez des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire à risque modéré à élevé d'accident thrombo-embolique. Les résultats indiquent que l'Edoxaban n'est pas inférieur à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques. L'Edoxaban se montre supérieur à la warfarine pour le critère principal d'évaluation sur le plan de la sécurité, réduisant de manière significative le risque de saignement majeur.

► **VASCULITE D'EFFORT (EXERCISE-INDUCED VASCULITIS) ET AMLODIPINE**

J.M. Lachapelle, A.A. Ramelet

*Louvain Med. 2014; 133 (2) : 103-106*

La vasculite d'effort est une dermatose souvent méconnue, bien que fréquente et de diagnostic clinique aisé. Elle se caractérise par des lésions érythémateuses et purpuriques, prurigineuses et discrètement douloureuses, survenant surtout chez la femme, après un effort de marche intense. Sa topographie est stéréotypée, atteignant les faces médiale et postérieure du tiers inférieur de la jambe ; ses limites sont nettes, avec respect des régions malléolaire et supramalléolaire. L'image histopathologique est celle d'une vasculite, souvent leucocytoclasique. L'affection s'estompe spontanément en une dizaine de jours. Dans le cas présent, un traitement par amlodipine, entraînant un œdème malléolaire important, a bouleversé les circonstances classiques d'apparition de la vasculite.

► **ASSOCIATION D'UNE DERMATOPOLYMYOSITE À UNE MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM : UNE PRÉSENTATION ATYPIQUE**

S. Lamerant, I. Focant, A. Kentos,  
A. Corbisier, M. Bitar, G. Derue

*Louvain Med. 2014; 133 (2) : 107-111*

Nous rapportons le cas d'un patient atteint de dermatopolymyosite d'apparition brutale.

Maladie peu fréquente, ses critères de diagnostic sont rappelés en insistant sur l'intérêt de la recherche des divers anticorps antinucléaires dans leur implication clinique, dans l'association assez classique de la maladie à une néoplasie dans le pronostic de la maladie et dans le cas présent, une macroglobulinémie de Waldenström, pathologie inhabituellement rapportée pour son association à une dermatopolymyosite, est objectivée.

► **LA CARDIOMYOPATHIE POST-PARTUM : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE D'UN CAS DE CARDIOMYOPATHIE POST-PARTUM NON RÉVERSIBLE**

C. Barthel, C. Acasandrei, J.-J. Lafontaine

*Louvain Med. 2014; 133 (2) : 112-118*

La cardiomyopathie péripartum (CMPP) est une maladie rare, mais grave d'étiologie inconnue, qui peut apparaître durant le dernier mois de grossesse et jusqu'à six mois après l'accouchement. Le diagnostic précoce est un élément clé pour assurer une bonne prise en charge de cette maladie, réversible dans la moitié des cas, qui doit figurer parmi les diagnostics différentiels chez une femme qui se présente pour dyspnée en péripartum.

Dans cet article, nous présentons un cas de cardiomyopathie post-partum diagnostiqué, traité et suivi dans notre hôpital, qui a comme particularité une évolution non favorable menant à une défaillance cardiaque irréversible, malgré la prise en charge précoce par la thérapie classique de l'insuffisance cardiaque ( $\beta$ -bloquants, IEC, diurétiques) et la cabergoline, un médicament figurant parmi les nouvelles thérapies proposées. L'échec de la thérapie médicamenteuse ouvre la discussion sur la transplantation cardiaque.



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



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

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

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

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

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

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

**Xolair®**  
omalizumab

**Dénomination :** Xolair 75 mg solution injectable. Xolair 150 mg solution injectable. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution claire à opalescente, de couleur légèrement jaune à brune. **Indications thérapeutiques :** Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. **Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère. La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 - 600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. **Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques :** Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire

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

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

NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour établir une recommandation de posologie

pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair. Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme. L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer. En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3). **Populations particulières : Sujet âgé (65 ans et plus).** Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes. **Insuffisance rénale ou hépatique.** La pharmacocinétique de Xolair n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants en dessous de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Réserver uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les injections sous-cutanées seront faites dans la région deltoïde du bras. En cas d'impossibilité elles pourront être réalisées dans la cuisse. Il existe peu d'expérience sur l'auto-injection de Xolair. Aussi, le médicament devra être administré par un professionnel de santé uniquement. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Plus de 4 400 patients atteints d'asthme allergique ont été randomisés

dans les études d'efficacité contrôlées conduites avec Xolair. Sur la base des données cliniques, il est attendu un taux d'environ 16% de patients traités par Xolair présentant des événements indésirables. Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés susceptibles d'être liés au médicament ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit ; Rare : Angioedèmes ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue. **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. ; Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; ; Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Evénements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. Les événements thromboemboliques artériels comprenant : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91 - 1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24 - 5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume-Uni - EU/1/05/319/005+008. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 24.10.2013 BE1402172946 - 06/02/2014





### ► NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE SECONDAIRE À L'INDOMÉTACINE

B. Boukatta, H. Sbai, M. Erradi, A. Derkaoui,  
A. Elbouazzaoui, N. Kanjaa

Nous rapportons un cas de syndrome de Lyell secondaire à l'indométacine. C'est un anti-inflammatoire non stéroïdien. La nécrolyse épidermique toxique (NET) est une toxidermie très grave, caractérisée par une faible incidence mais avec une mortalité très élevée. Les principaux médicaments incriminés sont les antibiotiques (sulfamides,  $\beta$ -lactamines, tétracyclines et quinolones) ; les anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital et carbamazépine) ; les anti-inflammatoires et l'allopurinol. Le traitement reste essentiellement symptomatique, mais certains auteurs rapportent de bons résultats avec les immunoglobulines intraveineuses.

**Mots-clés :** Nécrolyse épidermique toxique, indométacine, effets indésirables.

### ► RHABDOMYOLYSE : PENSER À UNE THYRÉOÏDITE DE HASHIMOTO

A. Rkiouak, M. Rabhi, A. Zinebi, Y. Akhouad,  
A. Reggad, K. Ennibi, J. Chaari.

Nous décrivons le cas d'un patient admis pour un tableau de rhabdomyolyse compliquant une hypothyroïdie méconnue, sans facteurs précipitants. Il s'est présenté avec une faiblesse généralisée, des crampes musculaires et des myalgies diffuses. Les explorations complémentaires ont permis de diagnostiquer une thyroïdite auto-immune avec hypothyroïdie, responsable de la rhabdomyolyse. Les signes musculaires ont régressé après hormonothérapie substitutive. L'hypothyroïdie est une cause rare de rhabdomyolyse mais qu'il faut quand même évoquer et rechercher devant toute augmentation des CPK.

**Mots-clés:** Hypothyroïdie, rhabdomyolyse, Hashimoto.

### ► UNE CAUSE RARE DU CHOC SEPTIQUE CHEZ LE DIABÉTIQUE : LA CYSTITE EMPHYSÉMATEUSE COMPLIQUÉE D'UNE RUPTURE VÉSICALE

H. Sbai, A. El Bouazzaoui, B. Boukatta, N. Kanjaa

La cystite emphysemateuse (CE) est une complication rare de l'infection du bas appareil urinaire ; le plus souvent observée dans un contexte de diabète mal équilibré ou en présence d'un obstacle sous vésical. La non spécificité de la présentation clinique fait de la radiologie, en particulier le scanner, l'indispensable outil diagnostique en objectivant la présence de gaz dans la paroi et/ou la lumière vésicale. Les éléments pathogènes les plus souvent responsables sont l'*Escherichia coli* et plus rarement les bactéries anaérobies. L'évolution vers une rupture vésicale est exceptionnelle même en l'absence de drainage vésical. Le traitement, associant une bi-antibiothérapie et un drainage vésical, doit être précoce afin d'éviter

l'évolution vers un état septique sévère ou une rupture vésicale. Nous rapportons l'observation d'une patiente de 62 ans qui a présenté un choc septique sur une cystite emphysemateuse révélatrice d'un diabète et compliquée d'une rupture vésicale. L'évolution a été favorable sous traitement par antibiothérapie, support hémodynamique, insulinothérapie et drainage vésical. A travers ce cas clinique nous discutons les mécanismes physiopathologiques et les particularités thérapeutiques de cette affection.

**Mots-clés :** Cystite emphysemateuse, diabète, perforation vésicale, réanimation, pronostic

**Partageons le savoir**

**Avançons ensemble**



**et les pays émergents**

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

**Accès gratuit à notre site internet pour tous les médecins travaillant avec et pour les pays émergents.**

**Demandez vos accès à [isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)**

- Vous êtes médecin ou autre professionnel de santé,
- vous résidez dans un pays émergent,
- vous êtes avide de connaissances et d'actualités scientifiques médicales,
- vous voulez progresser,

la rédaction du Louvain Médical vous offre un accès gratuit et illimité à son site web.

- Vous êtes médecin des Cliniques Saint-Luc ou du Réseau Santé Louvain,
- vous êtes impliqué(e) dans la coopération et le développement,
- vous souhaitez faciliter l'accès aux nouveautés scientifiques médicales,

la Rédaction du Louvain Médical vous donne l'opportunité d'offrir lors de vos missions et de vos contacts l'accès gratuit au site web de la revue à toutes celles et ceux avec lesquels vous coopérez.

Le Louvain Médical est la revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'Université catholique de Louvain. Son site web, pratique, interactif et dynamique s'accorde parfaitement avec la qualité scientifique de ses articles. Il constitue une formidable plateforme pour diffuser globalement des actualités médicales et des articles originaux.

L'accès à «l'espace abonné» du site web est désormais **GRATUIT** pour tous les médecins et autres professionnels de santé issus des pays émergents grâce à un login et un mot de passe personnalisés dont la demande doit être introduite auprès de Madame Isabelle ISTASSE.



## EST-IL JUSTIFIÉ DE PRESCRIRE DE L'ASPIRINE APRÈS UNE THROMBOSE VEINEUSE ?

C. Hermans

**Les agents anti-plaquetitaires, dont l'aspirine, jouent un rôle majeur et bien établi dans la prévention et le traitement des thromboses artérielles. La prescription d'une faible dose d'aspirine dans le décours d'une thrombose veineuse est largement répandue dans le corps médical. Même si cette attitude repose sur peu d'évidences scientifiques, diverses données récentes ont ravivé le débat à propos de cette indication de l'aspirine. Le dernier consensus nord-américain de l'ACCP (American College of Chest Physicians) mentionne l'aspirine comme méthode médicamenteuse de prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse dans le décours de la chirurgie orthopédique lourde alors que les recommandations antérieures plaident contre cette utilisation. Plusieurs publications récentes ont en outre démontré de façon convaincante l'efficacité de faible dose d'aspirine dans le cadre de la prévention des récurrences à long terme de thromboses veineuses chez les patients ayant interrompu leur anticoagulant oral après un événement thrombotique veineux initial. À la lumière de ces données récentes, cet article se propose de faire le point sur la place de l'aspirine dans la prévention des récurrences des thromboses veineuses.**

### INTRODUCTION

L'acide acétylsalicylique ou aspirine représente la pierre angulaire de la prévention des affections thrombotiques artérielles. La prise d'aspirine par les patients susceptibles de développer une thrombose artérielle est associée à une diminution de 22 % du risque combiné d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou de décès vasculaire tel que démontré dans le cadre d'une large méta-analyse ATC (*Antiplatelet Trialists's Collaboration*) (1). L'aspirine entraîne une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase, enzyme essentiel à la production du thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), inducteur puissant de l'agrégation plaquettaire. Compte tenu que les plaquettes sont également impliquées dans l'initiation et la propagation des thrombi qui se développent dans la circulation veineuse, les agents anti-

plaquetitaires tels que l'aspirine jouent probablement un rôle dans le traitement et la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Bien avant que le recours à l'aspirine ne devienne quasi systématique dans la prévention et le traitement des thromboses artérielles, plusieurs études, certes de petite taille, ont en effet démontré le rôle protecteur de l'aspirine vis-à-vis des thromboses veineuses (2,3). Dans la méta-analyse précitée ayant évalué les bénéfices de la thérapie antiplaquettaire dans la prévention des thromboses artérielles, 32 études nous éclairent à propos de l'incidence des embolies pulmonaires (EP) symptomatiques. Le traitement anti-plaquettaire réduit significativement de 25 % le risque d'embolie pulmonaire fatale ou non-fatale (150 EP parmi les 32777 patients sous anti-plaquettaire *versus* 200 EP parmi les 32758 patients du groupe contrôle). Ce bénéfice est proche de celui observé dans la prévention des thromboses artérielles. Alors que les recommandations plaident en faveur de l'utilisation d'agents anticoagulants (inhibant le cycle de régénération de la vitamine K (AVK), héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou nouveaux anticoagulants oraux) pour prévenir les thromboses veineuses, 4 à 7 % des patients ont, selon un registre chirurgical poursuivi entre 1996 et 2001, bénéficié d'une thromboprophylaxie par aspirine seule dans le décours d'une arthroplastie de hanche ou de genou (4). Nombreux également sont les médias et professionnels de santé qui recommandent l'utilisation d'une petite dose d'aspirine comme méthode de prévention des thromboses veineuses lors des voyages long-courrier. Plus récemment, le nouveau consensus nord-américain de l'ACCP dans son édition 2012 mentionne désormais le recours à l'aspirine comme méthode de prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse dans le décours d'une chirurgie orthopédique majeure (5), une recommandation qui contraste avec l'opposition antérieure à cette approche thérapeutique (6). Deux publications récentes du *New England Journal of Medicine* ont rapporté les résultats de deux études (ASPIRE et WARFASA) qui de façon convaincante démontrent l'efficacité de faible dose d'aspirine pour prévenir les récurrences à long terme de thromboses veineuses chez les patients traités par anticoagulant oral après

un évènement initial (7,8). Compte tenu de l'intérêt croissant pour cette indication et du débat en cours, cet article se propose de faire le point sur le rôle de l'aspirine dans le traitement et la prévention de la MTEV.

## CONTRIBUTION DES PLAQUETTES À LA SURVENUE DES THROMBOSES VEINEUSES

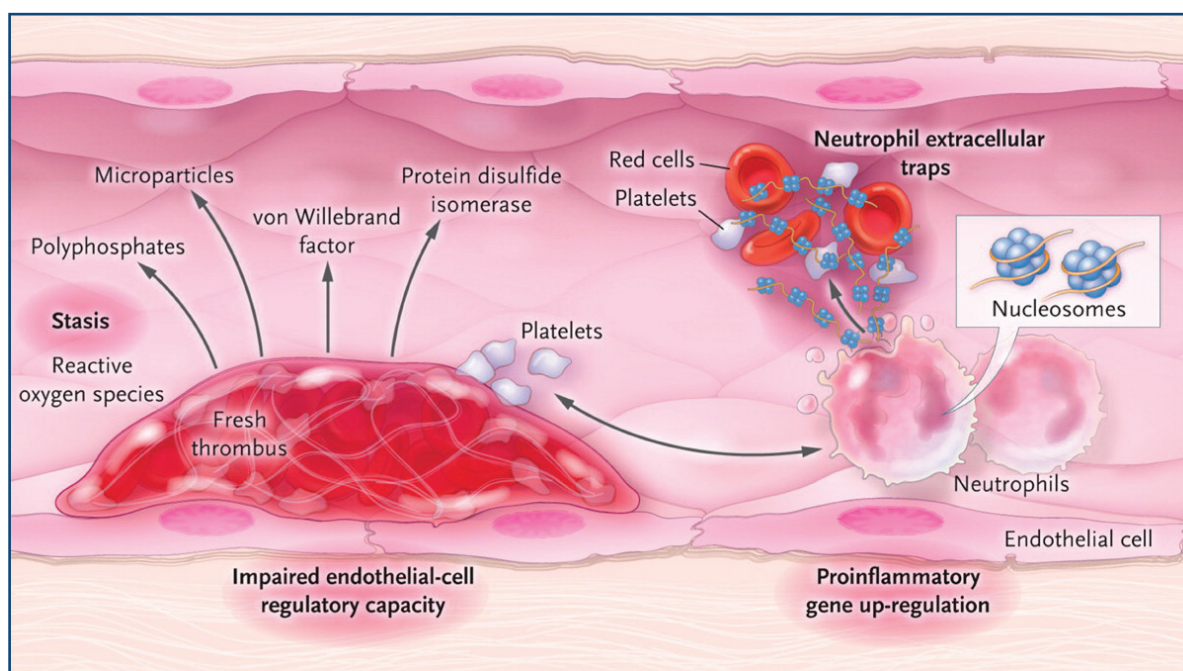
Selon la triade de Virchow, trois facteurs contribuent au développement des thromboses : la stase sanguine, l'hypercoagulabilité sanguine, les lésions des parois vasculaires (9). Alors qu'il est classiquement considéré que les plaquettes contribuent très peu aux thromboses veineuses, de nombreuses données suggèrent que l'activation des plaquettes joue un rôle important dans le développement et la propagation des thrombi qui se forment dans le réseau veineux. Morphologiquement, plusieurs études ont en effet clairement démontré la présence de plaquettes sanguines dans les thrombi veineux (10,11). Certes peu nombreuses au sein des thrombi veineux, les plaquettes libèrent des polyphosphates, des microparticules, des médiateurs pro-inflammatoires et en interagissant avec les neutrophiles génèrent des complexes d'ADN, d'histones et de constituants granulaires. Ce matériel nucléaire induit l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes, l'expression de facteurs V et Va, de facteur von Willebrand, du complexe prothrombinique et la génération de thrombine (12-15) (Figure 1).

Fonctionnellement, l'inhibition de la P-Sélectine, une molécule de signalisation exposée à la surface des plaquettes activées et qui contribue au recrutement des monocytes, réduit la formation de thrombi veineux *in vivo* et dans des modèles expérimentaux (16). La concentration plasmatique du 11-déhydro-thromboxane B<sub>2</sub> (11-TXB<sub>2</sub>), un métabolite stable du TXA<sub>2</sub>, reflet du degré d'activation des plaquettes augmente en cas d'embolie pulmonaire. Cette élévation est annulée par l'administration d'aspirine (17-19).

Les plaquettes activées libèrent de multiples substances vaso-actives (prostaglandines, sérotonine, ADP, ATP) qui contribuent à majorer l'agrégation plaquettaire. La sérotonine et le TXA<sub>2</sub> sont de puissants vasoconstricteurs dont le relargage pourrait être impliqué dans le développement des manifestations hémodynamiques qui accompagnent l'embolie pulmonaire. De façon intrigante, tel que démontré par des modèles animaux d'embolie pulmonaire, une réponse hypotensive atténuée et une moindre mortalité ont été observées après pré-traitement par aspirine.

### QUE RETENIR ?

Sur base de ces données, l'inhibition de l'activation et de l'agrégation des plaquettes par l'aspirine pourrait réduire l'incidence et la propagation des thrombi veineux de même que



**Figure 1** ► L'environnement vasculaire, rhéologique, moléculaire et biochimique dans le déroulement d'une thrombose veineuse. Reproduit du *New England Journal of Medicine* (15).

les conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire. L'efficacité de l'aspirine en prévention primaire ou secondaire de la maladie veineuse thrombo-embolique est donc biologiquement plausible compte tenu de la participation des plaquettes à la formation des thrombi-veineux et de l'augmentation des taux des marqueurs d'activation des plaquettes et de l'endothélium. Même si la part relative des plaquettes à la génération de thrombi veineux est probablement modeste, il est fort probable qu'elles jouent un rôle critique.

## RÔLE DE L'ASPIRINE DANS LA PRÉVENTION SECONDAIRE DES THROMBOSES VEINEUSES

Plus de 10 % des thromboses veineuses idiopathiques récidivent chaque année, dans les deux ans suivant l'arrêt des anti-vitamines K. Néanmoins, la poursuite à long terme du traitement anticoagulant est souvent débattue compte tenu de la nécessité de poursuivre la surveillance biologique et le maintien des AVK s'accompagne d'un risque hémorragique non négligeable. L'étude **WARFASA** (*the Warfarin and Aspirin study*) récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine* montre que l'aspirine pourrait être une alternative solide (7). Cette étude multicentrique randomisée en double aveugle a inclus 402 patients ayant eu une thrombose veineuse idiopathique inaugurale c'est-à-dire sans aucun facteur prédisposant sous-jacent, traitée par 6 à 18 mois d'anticoagulants oraux. Cette population était très sélectionnée et ne présentait aucun cas de facteurs favorisant la thrombose comme une affection néoplasique ou une thrombophilie sous-jacente. Les patients ont reçu soit 100 mg par jour d'aspirine soit un placebo pendant deux ans. Le critère primaire d'efficacité était la récurrence thrombo-embolique. Les saignements majeurs constituaient le critère primaire de tolérance. La récurrence de thrombose veineuse a concerné 28 des 205 patients sous aspirine comparativement à 43 des 197 patients sous placebo, soit une réduction du risque relatif de 42 % pour un suivi médian de 24,6 mois. Les courbes de Kaplan-Meier du risque cumulatif de récurrence thrombo-embolique veineuse divergent assez vite et continuent à se séparer jusqu'aux limites du suivi, que l'analyse porte sur toute la période de l'étude, sur les données brutes ou après stratification sur les facteurs de confusion potentiels. Le taux de saignements était identique dans les deux groupes à savoir 0,3 % par an. À deux ans, cette étude a démontré 40 à 50 % de réduction des récurrences. Il est clair que les AVK et les nouveaux anticoagulants font mieux avec une réduction de 60 à 90 % du risque de récurrence de thrombose mais l'aspirine expose à un risque hémorragique faible.

Le risque hémorragique est dix fois moins important que sous AVK. Le coût est très faible et pourrait jouer dans la décision. Ces données ont clairement souligné l'importance de revisiter la physiopathologie de la MTEV telle que détaillée ci-dessus. Comme souligné ci-dessus, la méta-analyse faite par l'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* avait montré que l'aspirine pouvait réduire de 20 % l'incidence des thromboses veineuses profonde et de 69 % la fréquence de l'embolie pulmonaire chez les patients à haut risque. L'efficacité de l'aspirine à l'état veineux n'est pas négligeable si on compare le bénéfice de 40 % observé dans cette étude à celui qu'elle apporte en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde dont elle réduit les récurrences de 25 à 30 %

L'étude ASPIRE (*Aspirine to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism*) également récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine* a inclus 822 patients qui avaient présenté une première thrombose veineuse profonde (de moins de 2 ans) et qui avaient terminé le traitement anticoagulant (8). Les patients ont été randomisés entre la prise d'aspirine à la posologie de 100 mg/jour ou un placebo. Les patients devant être traités par antiagrégants ou ayant une TVP secondaire à un cancer ont été exclus. Le critère primaire de jugement était les récurrences de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire. Parmi les critères secondaires évalués, existaient les événements vasculaires majeurs composés des récurrences de TVP, les IDM, AVC et décès cardiovasculaires. La tolérance a été aussi évaluée, notamment les épisodes hémorragiques majeurs ou cliniquement significatifs mais non majeurs.

Les deux études WARFASA et ASPIRE présentent des méthodologies et des critères de jugement harmonieux afin de pouvoir colliger les résultats des deux études. De plus, le suivi de l'étude ASPIRE a été interrompu une fois l'étude WARFASA publiée car il n'était plus éthique de ne pas proposer de l'aspirine à tous les patients. Les patients inclus dans ASPIRE étaient jeunes puisque l'âge moyen était de 55 ans. L'étude a été compliquée de difficultés d'inclusion (les inclusions ont commencé en 2003 pour se terminer en 2011). La récurrence de thrombose veineuse a concerné 57 des 411 patients sous aspirine comparativement à 73 des 411 patients sous placebo, soit une réduction du risque relatif de 26 % pour un suivi médian de 37 mois (4,8% vs. 6,5% ; HR= 0,74 ; p=0,09). Etant donné certains arrêts de traitements dans le groupe aspirine, le bénéfice du traitement par aspirine en analyse sous traitement était cette fois-ci significatif. En effet, le HR était de 0,65 (IC à 95% ; 0,55-0,96) en analyse per-protocole. En revanche, les critères d'efficacité portant sur les événements vasculaires majeurs étaient réduits de manière significative. En effet, le critère combinant les récurrences de TVP, les IDM, les AVC et les décès cardiovasculaires



était réduit de 34% (5,2% vs. 8,0% ; HR 0,66 ; IC à 95% 0,48-0,92 ; p=0,01). Le critère combinant les récidives de TVP, les IDM, les AVC, les hémorragies majeures et les décès était réduit de 33% (HR 0,67 ; IC à 95% 0,49-0,91 ; p=0,01). Le traitement par aspirine a été bien toléré et n'a pas augmenté les hémorragies. En effet, les taux d'hémorragies majeures ou cliniquement relevantes mais non majeures étaient similaires dans les deux groupes (1,1% vs. 0,6% ; p=0,22). Sur base de cette étude l'aspirine se positionne comme une option chez les patients incapables de prendre le traitement anticoagulant ou ne voulant pas le prendre au long cours.

### RECOMMANDATIONS DE L'ACCP CONCERNANT L'UTILISATION DE L'ASPIRINE POUR LA PRÉVENTION DE LA MTEV

Les experts réunis à l'occasion de la conférence de consensus nord-américain sur les antithrombotiques (ACCP) avaient conclu en 2008 que l'aspirine était moins efficace que l'héparine dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse post-opératoire avec des résultats similaires à ceux des groupes contrôles. Ces experts avaient alors «recommandé de ne pas recommander» l'usage de l'aspirine dans ce contexte avec un grade 1A, correspondant à un niveau d'évidence élevé (6). Le bénéfice de l'aspirine est nettement inférieur à celui des autres moyens thérapeutiques, médicamenteux ou physiques, actuellement disponibles. De même, l'association aux héparines et la substitution des AVK par l'aspirine n'étaient pas préconisées compte tenu de l'absence d'études randomisées pour évaluer le ratio bénéfice/risque. Cette recommandation a été revue à l'occasion du dernier consensus de 2012 qui mentionne l'aspirine comme modalité de prévention dans le décours d'une chirurgie orthopédique lourde même si le degré d'évidence est faible (5) et si la préférence est clairement donnée aux autres moyens médicamenteux dont l'efficacité est démontrée et supérieure (HBPM, nouveaux anticoagulants oraux).

### QUELLES INDICATIONS POUR L'ASPIRINE DANS LA MALADIE THROMBOTIQUE VEINEUSE EN 2014 ?

Même si l'aspirine apporte une protection antithrombotique veineuse moindre que celle des anticoagulants anciens ou nouveaux, les données issues de la chirurgie orthopédique et des études récentes de prévention secondaire nous permettent d'envisager son utilisation dans certaines circonstances, d'autant plus qu'il faut reconnaître qu'il y a beaucoup de facilité à utiliser ce médicament qui reste attractif.

### QUELLES SERAIENT LES INDICATIONS D'UN TRAITEMENT PAR ASPIRINE DANS CE CONTEXTE ?

1. *En cas de contre-indication aux héparines à dose préventive ?*

L'aspirine ne doit pas être envisagée. Il existe en fait d'autres anticoagulants et d'autres moyens (contention mécanique, lever précoce, etc.) au moins aussi efficaces.

2. *Antécédent de thrombopénie induite par les héparines ?*

D'autres agents antithrombotiques ont fait la preuve de leur intérêt dans cette pathologie complexe (Danaparoiide, Lépirudine, Argatroban, nouveaux anticoagulants oraux).

3. *Prolongation ambulatoire de la prophylaxie antithrombotique dans des circonstances à risque accru comme dans la thrombophilie constitutionnelle associée à un voyage au long cours en avion par exemple ?*

Cette attitude n'est validée par aucun essai. Non fondée, elle reste particulièrement controversée. Il reste en revanche conseillé chez les patients asymptomatiques dans de telles circonstances de porter une contention veineuse élastique, de s'hydrater abondamment et de se lever régulièrement. En cas d'antécédents thrombotiques ou de risque thrombotique important, l'injection sous-cutanée d'une dose préventive HBPM le jour du départ et le jour du retour est le traitement antithrombotique à préconiser en plus de la lutte mécanique contre la stase veineuse pour limiter l'hypercoagulabilité potentielle.

4. *Dans le décours d'une thrombose veineuse idiopathique après arrêt du traitement anticoagulant ?*

Sur la base des données actuelles, les patients ayant une thrombose veineuse idiopathique qui sont à risque hémorragique faible à modéré sont ceux qui tirent le plus grand bénéfice du traitement anticoagulant prolongé. Si l'indication d'un traitement anticoagulant oral n'est pas retenue, si le patient n'est pas candidat à un traitement par un nouvel anticoagulant oral, si le risque hémorragique d'une anticoagulation prolongée est jugé excessif, dans ces circonstances et en l'absence de contre-indication, un relais par aspirine au long cours à faible dose peut être envisagé.

5. Chez les patients porteurs d'une thrombophilie (Mutation Leiden du facteur V) ?

Il n'est pas justifié et validé de recommander une prévention primaire ou secondaire de la MTEV par une faible dose d'aspirine.

## QUELLE EST LA PLACE DE L'ASPIRINE PAR RAPPORT AUX AVK ET AUX NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX APRÈS TVP ?

Après une première thrombose veineuse profonde bien traitée par anticoagulants, des récurrences précoces surviennent à l'arrêt du traitement. Ces récurrences atteignent un pic à 20% voire près de 35% pour les patients qui ont reçu moins de trois mois de traitement. Il est bienvenu de comparer les résultats obtenus avec l'aspirine dans le cadre des études ASPIRE ET WARFASA et ceux des autres stratégies thérapeu-

tiques recourant aux anticoagulants au long cours (Tableau 1). Le taux d'événements veineux avec les anticoagulants au long cours semble en effet plus faible qu'avec l'aspirine. Ainsi, dans l'étude **PREVENT**, les AVK avec un INR entre 1,5 à 2 font mieux que le placebo (20). Le Rivaroxaban dans **EINSTEIN Extension** fait aussi mieux que le groupe contrôle avec un taux d'événement similaire à celui des AVK (21). Enfin, la warfarine avec un INR entre 2 et 3 fait mieux que le même traitement avec un INR cible entre 1,5 et 2 (22). L'élément décisionnel pourrait être le risque hémorragique du patient. Il s'avère judicieux de proposer la mise sous aspirine ou l'arrêt de tout traitement chez les patients à risque hémorragique élevé. Chez les patients à risque hémorragique faible ou modéré, le choix est ouvert entre les différentes stratégies: aspirine, AVK avec différentes cibles d'INR ou un nouvel anticoagulant oral. L'aspirine pourrait être bénéfique chez les patients ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires, mais en dehors cette situation, la question qui se posera sera celle de la place des nouveaux anticoagulants au long cours (23).

**TABLEAU 1 - Etudes randomisées et contrôlées de la prévention secondaire prolongée des récurrences de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) après traitement anticoagulant initial (7, 36, 37, 38, 39).**

Etude	Nombre de patients	Traitement de l'étude (Thromboses, %/an) RRR	Traitement de comparaison (Thromboses, %/an)	Récidive de MVTE (RR, 95% CI) P NNT	Hémorragie majeure (RR, 95% CI) P NNH
Ridker <i>et al.</i> (PREVENT study) (36)	508	Warfarine INR 1.5-2 (2.6) 64%	Placébo (7.2)	0.36 (0.19-0.67) <0.001 22	2.53 (0.49-13.03) 0.25 200
EINSTEIN Investigators (37)	1196	Rivaroxaban (1.3) 82%	Placébo (7.1)	0.18 (0.09-0.39) <0.001 17	0.7 % (Riva) vs. 0 (Placébo) 0.11 143
AMPLIFY EXTENSION (40)	2482	Apixaban* (1.7) 81 %	Placébo (8.8)	0.19 (0.11-0.33) <0.001 14	0.25 (0.03-2.24) 200
Beccatini <i>et al.</i> (7)	402	Aspirine (6.6) 41%	Placébo (11.2)	0.58 (0.36-0.93) 0.02 22	0.3% dans les deux bras 0.97 Indéfini
Kearon <i>et al.</i> (ELATE study) (38)	738	Warfarine INR 1.5-1.9 (1.9) NA	Warfarine INR 2-3 (0.7)	2.8 (1.1-7.0) 0.03 NA	1.2 (0.4-3.0) 0.76 NA

\* Seules les données obtenues avec la posologie de 2.5 mg deux fois par jour sont montrées dans le tableau

Abbréviations: CI – confidence interval, INR – international normalized ratio, NA – non applicable, NNH – number needed to harm, NNT – number needed to treat, RR – risque relatif, RRR – réduction du risque relatif (en comparaison avec placebo)

En ce qui concerne les nouveaux anticoagulants oraux, la posologie optimale pour une prévention secondaire prolongée de la MTEV n'a pas encore été bien définie et est probablement inférieure à celle utilisée pour le traitement précoce de la MTEV. A ce propos l'Apixaban se démarque des autres nouveaux anticoagulants oraux suite à la publication des résultats de l'étude *Amplify-Extension* qui a démontré l'excellent profil de sécurité et d'efficacité d'une faible dose d'Apixaban (2.5-5 mg, deux fois par jour) dans le cadre de la prévention secondaire des récidives de MTEV (24). D'autres études évaluent actuellement le rôle de faibles doses d'autres nouveaux anticoagulants oraux dans cette indication, dont l'étude *EINSTEIN Choice* qui compare, parmi les patients préalablement traités pendant six à douze mois pour une MTEV, trois options à savoir rivaroxaban 20 mg/jour, rivaroxaban 10 mg/jour et aspirine 100 mg/jour pendant douze mois. Cette étude devrait nous éclairer davantage à propos du rôle de l'aspirine dans le décours d'une MTEV.

## CONCLUSIONS

L'aspirine est la partenaire indispensable de toute stratégie antithrombotique artérielle dont elle constitue une pierre angulaire. En revanche, la preuve de l'efficacité clinique de son utilisation en pathologie thrombotique veineuse est loin d'être établie. Même si les données issues de la chirurgie orthopédique lourde et d'études récentes en prévention secondaire démontrent un effet préventif de l'aspirine sur la maladie thrombo-embolique veineuse, les bénéfices antithrombotiques sont largement inférieurs à ceux observés avec les anticoagulants (HBPMs, AVKs, nouveaux anticoagulants oraux). Sur base de ces données, l'aspirine ne peut certainement pas se substituer aux anticoagulants. Elle peut toutefois apporter une certaine protection chez les patients à risque de thrombose veineuse et chez lesquels les anticoagulants sont contre-indiqués tout en étant bien conscient que le degré de protection est bien moindre.

## RÉFÉRENCES

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329):71-86.
2. Clagett GP, Schneider P, Rosoff CB, Salzman EW. The influence of aspirin on postoperative platelet kinetics and venous thrombosis. *Surgery* 1975; 77(1):61-74.
3. Renney JT, O'Sullivan EF, Burke PF. Prevention of postoperative deep vein thrombosis with dipyridamole and aspirin. *Br Med J* 1976; 1(6016):992-4.
4. Anderson FA, Jr., Hirsh J, White K, Fitzgerald RH, Jr. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996-2001: findings from the Hip and Knee Registry. *Chest* 2003; 124(6 Suppl):349S-56S.
5. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e278S-e325S.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):381S-453S.
7. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366(21):1959-67.
8. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367(21):1979-87.
9. Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg* 2005; 29 Suppl 1:S30-S34.
10. Sevitt S. The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins. *J Clin Pathol* 1974; 27(7):517-28.
11. Kim Y, Nakase H, Nagata K, Sakaki T, Maeda M, Yamamoto K. Observation of arterial and venous thrombus formation by scanning and transmission electron microscopy. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146(1):45-51.
12. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(8):577-82.
13. Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH, Dale GL, Friese P, Esmon NL, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood* 2011; 118(7):1952-61.
14. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, Martinod K, De Meyer SF, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* 2012; 10(1):136-44.
15. Becker RC. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366(21):2028-30.

16. Myers DD, Jr., Rectenwald JE, Bedard PW, Kaila N, Shaw GD, Schaub RG, et al. Decreased venous thrombosis with an oral inhibitor of P selectin. *J Vasc Surg* 2005; 42(2):329-36.
17. Todd MH, Forrest JB, Cragg DB. The effects of aspirin and methysergide on responses to clot-induced pulmonary embolism. *Am Heart J* 1983; 105(5):769-76.
18. Todd MH, Cragg DJ, Forrest JB. Effects of aspirin on vascular response to pulmonary embolism. *Bibl Anat* 1979; (18):122-4.
19. Klotz TA, Cohn LS, Zipser RD. Urinary excretion of thromboxane B2 in patients with venous thromboembolic disease. *Chest* 1984; 85(3):329-35.
20. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348(15):1425-34.
21. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499-510.
22. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349(7):631-9.
23. Bounameaux H, Fontana P. Aspirin for venous thromboembolism prevention and treatment: a renewal? *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122(10):461-3.
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8):699-708.

## SUMMARY

Antiplatelet agents including aspirin play a well-established role in the prevention and treatment of arterial thrombosis. Low-dose aspirin is frequently prescribed to prevent the recurrence of venous thrombosis. While this attitude is based on little scientific evidence, some recent data has reignited the debate about this specific indication of aspirin in venous thromboembolic patients. The last North American Consensus of the ACCP (American College of Chest Physicians) listed aspirin as a pharmacological option for preventing venous thromboembolic disease following major orthopedic surgery, whereas previous recommendations pleaded against this use. In addition, several recent publications have convincingly demonstrated the efficacy of low-dose aspirin in preventing venous thrombosis recurrence in patients who discontinued oral anticoagulation following an initial venous thrombotic event. In light of this recent data, this article reviews the role of aspirin in the prevention of recurrent venous thrombosis.

## KEY WORDS

Aspirin, venous thromboembolic disease, pulmonary embolism, antithrombotic prophylaxis.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Le Professeur HERMANS déclare avoir reçu des honoraires de la société Bayer au titre de consultant ou d'orateur

Correspondance :  
**Pr Cédric HERMANS,**  
 MD, PhD, FRCP (Lon, Edin)

Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Unité d'Hémostase-Thrombose  
 Service d'Hématologie  
 Avenue Hippocrate 10  
 B-1200 Bruxelles  
 E-mail : [cedric.hermans@uclouvain.be](mailto:cedric.hermans@uclouvain.be)



# HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE : GUIDELINES ET PRISE EN CHARGE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

G. Tassart<sup>1</sup>, A.-C. Pouleur<sup>2</sup>, F. Severino<sup>2</sup>, T. Sluysmans<sup>3</sup>, A. Pasquet<sup>4</sup>

**Cet article résume une conférence donnée dans le courant de l'année 2013 sur la prise en charge des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Sont abordés les aspects cliniques, diagnostiques, physiopathologiques et les traitements. Les traitements spécifiques dédiés à l'hypertension artérielle pulmonaire et leurs conditions de remboursements sont détaillés. Enfin, les cardiopathies congénitales susceptibles d'engendrer une hypertension artérielle pulmonaire sont présentées.**

## INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare, grave et évolutive, trop souvent oubliée. La faible spécificité des symptômes entraîne souvent un retard au diagnostic qui est estimé de 18 mois à 2 ans en moyenne. Avant les traitements spécifiques, la survie était estimée à une moyenne de 2,8 ans (1). Depuis leur apparition, on note une diminution de 43% de la mortalité et de 61% des hospitalisations (2) par rapport aux traitements conventionnels.

L'objectif de l'organisation d'un parcours des soins spécifique pour l'hypertension artérielle pulmonaire au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc est d'offrir aux patients une prise en charge rapide, avec un suivi rigoureux et attentif.

Dans cet article nous revoyons les points essentiels de la prise en charge selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie. Il est le compte rendu global d'une conférence organisée sur le thème dans notre clinique en 2013. L'HTAP associée à une cardiopathie congénitale sera détaillée. Nous élargirons nos choix au prochain événement pour permettre à toutes les spécialités médicales impliquées de participer à cet échange de connaissances.

## DÉFINITIONS

L'hypertension pulmonaire (HTP) est une situation hémodynamique et pathophysiologique définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure ou égale à 25mmHg au repos par cathétérisme cardiaque droit. Elle englobe de nombreuses situations cliniques.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) se définit comme une hypertension pulmonaire (HTP) **pré-capillaire** c'est-à-dire avec une pression capillaire inférieure ou égale à 15mmHg (2), excluant ainsi toutes les causes postcapillaires (3) (Tableau 1). Au dernier symposium mondial de Nice en février 2013 (non édité à ce jour), les experts ont ajouté un critère supplémentaire à cette définition: les résistances vasculaires pulmonaires doivent être supérieures à 3 unités Wood pour exclure d'autres conditions hémodynamiques compliquées d'hypertension pulmonaire (HTP).

## CLASSIFICATIONS

L'HTAP correspond au groupe 1 de la dernière classification publiée en 2008 lors du symposium de Dana Point (2). Seules les pathologies de ce premier groupe et l'hypertension pulmonaire secondaire à une maladie thromboembolique diagnostiquée inopérable (groupe 4) peuvent bénéficier des traitements spécifiques. Les autres groupes (2,3 et 5) ne bénéficient pas des traitements spécifiques et leur prise en charge diffère de celle de l'HTAP (Tableau 2).

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les patients souffrants d'HTAP présentent des modifications identiques des artères pulmonaires distales (<500µm de diamètre). Elles sont caractérisées par une hypertrophie de la média, une prolifération de l'intima et des phénomènes fibrotiques avec un épaississement de l'adventice, un infiltrat inflamma-

**MOTS-CLEFS** ► Hypertension artérielle pulmonaire, prise en charge, traitement spécifique, cardiopathies congénitales.

<b>Tableau 1 - Définitions hémodynamiques de l'hypertension pulmonaire évaluée par le cathétérisme cardiaque droit.</b>		
<b>Définition</b>	<b>Caractéristiques</b>	<b>Groupes cliniques</b>
HTP	PAP moyenne $\geq$ 25mmHg	tous
HTP pré-capillaire	PAP moyenne $\geq$ 25mmHg Pression capillaire $\leq$ 15mmHg	1. Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) 3. HTP due à des maladies pulmonaires 4. Maladie thrombo-embolique chronique 5. Multifactorielle
HTP post-capillaire Passive Réactive (hors de proportion)	PAP moyenne $\geq$ 25mmHg Pression capillaire $>$ 15mmHg Gradient $\leq$ 12mmHg Gradient $>$ 12mmHg	2. HTP due à un problème cardiaque du cœur gauche

<b>Tableau 2 - Classification de l'HTP (Dana Point, 2008)</b>
<b>Hypertension artérielle pulmonaire ou HTAP (GROUPE 1)</b>
1.1 Idiopathique (aucune cause retrouvée et absence d'antécédents familiaux)
1.2 Forme familiale
1.3 Drogues et toxiques (amphétamines, anorexigènes)
1.4 Associée à
1.4.1 une connectivite,
1.4.2 une infection par le VIH,
1.4.3 une hypertension portale,
1.4.4 une cardiopathie congénitale,
1.4.5 une schistosomiase,
1.4.6 une anémie hémolytique chronique
1.5. Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né
<b>Hypertension pulmonaire associée à maladie veno-occlusive pulmonaire ou une hémangiomatose capillaire (GROUPE 1')</b>
<b>Hypertension veineuse pulmonaire associée à des maladies du cœur gauche (GROUPE 2)</b>
2.1 Dysfonction systolique
2.2 Dysfonction diastolique
2.3 Maladies valvulaires
<b>Hypertension pulmonaire associée à une maladie pulmonaire et/ou une hypoxémie (GROUPE 3) :</b> En général ce type d'HTAP est modéré (s'accompagne rarement de conséquences graves)
3.1 Broncho-pneumopathies chroniques obstructives
3.2 Maladies interstitielles
3.3 Autres maladies pulmonaires avec pattern obstructif ou restrictif
3.4 Syndrome d'apnée du sommeil
3.5 Hypoventilation alvéolaire
3.6 Exposition chronique aux hautes altitudes
<b>Hypertension pulmonaire due à une maladie thrombo-embolique (GROUPE 4) :</b> par obstruction thrombo-embolique des artères pulmonaires proximales ou distales. La chirurgie peut guérir complètement ces patients (endartériectomie pulmonaire).
<b>Hypertension pulmonaire de mécanismes multifactoriels ou incertains (GROUPE 5) :</b>
5.1 Désordres hématologiques myéloprolifératifs, splénectomie
5.2 Désordres systémiques, sarcoïdose, histiocytose, neurofibromatose
5.3 Désordres métaboliques : maladie Gaucher, dysthyroïdie
5.4 Autres : obstruction tumorale, médiastinite fibrosante, IRC

toire périvasculaire modéré, des lésions complexes (plexiformes, dilatées) et thrombotiques. Les veines pulmonaires sont classiquement épargnées.

Le processus exact responsable des altérations observées dans l'HTAP est toujours méconnu, mais implique différentes voies biochimiques et cellulaires. Une vasoconstriction, un remodelage vasculaire prolifératif et obstructif ainsi que des phénomènes inflammatoires et thrombotiques qui vont progressivement entraîner une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. La vasoconstriction est une composante précoce de l'hypertension artérielle pulmonaire. Elle peut être l'expression d'un fonctionnement anormal des canaux potassiques ou d'un dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire, avec une synthèse réduite d'agents vasodilatateurs et anti-prolifératifs comme le monoxyde d'azote (NO) et les prostacyclines. On observe également une surexpression d'agents vasoconstricteurs et de substances prolifératives comme le thromboxane A2 et l'endothéline 1. L'ensemble de ces anomalies majore le tonus vasculaire et le remodelage vasculaire, impliquant les cellules endothéliales, musculaires lisses et les fibroblastes.

Le remodelage vasculaire implique toutes les couches de la paroi vasculaire pulmonaire et se caractérise par des modifications des tissus visibles en histopathologie. L'élévation de la pression artérielle a principalement un retentissement sur le ventricule droit, qui va se dilater et s'hypertrophier et à long terme, entraîner une insuffisance cardiaque irréversible, voire une mort subite (2).

## SYMPTOMES

Aux premiers stades de l'HTAP, les symptômes ressemblent beaucoup à ceux d'autres affections cardiaques ou pulmonaires. Ainsi les deux signes les plus courants sont la **dyspnée lors d'effort** et la **fatigue**. Il n'existe **pas de signe fonctionnel spécifique** : le patient peut présenter des douleurs thoraciques (parfois d'allure angineuse), une toux non productive, des malaises, voire de réelles syncopes d'effort, des palpitations, plus rarement des hémoptysies de faible abondance et une dysphonie.

Il n'existe pas non plus de signe clinique spécifique à cette pathologie. L'auscultation cardiaque peut mettre en évidence une tachycardie, voire une arythmie, un éclat du deuxième bruit cardiaque (B2) au niveau du foyer pulmonaire (signe quasi-constant), un souffle systolique d'insuffisance tricuspide fonctionnelle, un souffle diastolique témoignant d'une insuffisance pulmonaire. L'examen clinique doit rechercher des signes d'insuffisance ventriculaire droite : hépatomégalie, reflux-hépatojugulaire,

turgescence jugulaire, œdème des membres inférieurs, galop droit (4).

## TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE

En 2013, il n'existe pas encore de traitement permettant de guérir l'hypertension artérielle pulmonaire. Les différents traitements visent à améliorer la qualité de vie des patients et ralentir l'évolution de la maladie. A ce titre, le traitement de la cause, lorsqu'elle est identifiée, est primordial (cardiopathie, embolie pulmonaire, ...).

Pour la prise en charge du patient, l'objectif principal vise à contrôler les symptômes. Il est nécessaire de définir la classe fonctionnelle NYHA à chaque visite. Il faut améliorer la capacité à l'effort dont l'évaluation est faite durant le test de marche de 6 minutes (6MWT). Ce test est simple et reproductible tout au long du suivi. La capacité à l'effort est évaluée plus précisément par la mesure de la consommation maximale d'oxygène (VO2 max) durant le test d'effort sur cycloergomètre. L'amélioration des valeurs hémodynamiques (échocardiographie et cathétérisme cardiaque droit) doit être réévaluée après l'initiation du traitement spécifique ou en cas de détérioration clinique (Tableau 3).

### Traitement Conventionnel

Le traitement médicamenteux général de l'hypertension pulmonaire est composé d'oxygénothérapie, des anticoagulants et du traitement de l'insuffisance cardiaque.

Les mesures générales à appliquer pour les patients atteints d'HTP : la limitation des efforts est la première mesure à appliquer. La réhabilitation cardio-pulmonaire supervisée dans un centre de réadaptation cardiaque est recommandée (5). Il est conseillé de prendre soin de sa santé mentale, de faire partie d'un groupe de soutien et de maintenir une intégration professionnelle ou scolaire le plus longtemps possible. Il faut éviter les séjours en altitude ( $\geq 1800$  mètres, PaO2 < 60mmHg, classes III et IV de la NYHA). La grossesse est contre-indiquée et il est recommandé de se faire vacciner (pneumocoque, grippe, H. Influenza). La prise d'anorexigènes est interdite.

### Traitements Spécifiques

Actuellement, **il existe trois « grandes voies » de traitements** qui se rapportent à la physiopathologie complexe de l'HTAP. Ces trois principales voies métaboliques constituent donc des cibles thérapeutiques de choix.

**Tableau 3 - Follow-up des patients HTAP à l'UCL**

	En baseline (Avant le traitement spécifique)	3 à 4 mois après l'initiation du traitement	Tous les 3 à 12 mois*	En cas de détérioration clinique
- Evaluation clinique				
- Classe NYHA	Oui	Oui	Oui	Oui
- ECG				
Test de marche de 6 minutes	Oui	Oui	Oui	Oui
Epreuve d'effort cardio-pulmonaire	Oui	Oui		Oui
BNP	Oui	Oui	Oui	Oui
Echocardiographie	Oui	Oui		Oui
Cathétérisme cardiaque droit	Oui <sup>(1)</sup>	Oui <sup>(2)</sup>		Oui <sup>(2)</sup>

\*L'intervalle entre 2 visites est ajusté selon les besoins du patient

NYHA = Classification fonctionnelle de la New York Hart Association

ECG = électrocardiogramme

BNP = brain natriuretic peptide

<sup>(1)</sup> est recommandé

<sup>(2)</sup> devrait être réalisé

**Il s'agit de la voie de l'endothéline, la voie du monoxyde d'azote et la voie de la prostacycline.**

**Le Bosentan (Tracleer®) et l'Ambrisentan (Vio-bris®)**

Ce sont des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ERAs) (6) (7) (8).

L'endothéline (ET-1), une neuro-hormone provoquant une vasoconstriction, est également impliquée dans les phénomènes de fibrose ainsi que dans l'hypertrophie et le remodelage cardiaque, la prolifération cellulaire et la réponse inflammatoire. Ces effets sont liés à la fixation de l'endothéline aux récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub> situés sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses. Les concentrations d'ET-1 dans les tissus et dans le plasma sont augmentées dans un certain nombre de pathologies cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle pulmonaire, l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique, l'ischémie myocardique, l'hypertension artérielle systémique et l'athérosclérose, ainsi que dans des collagénoses comme la sclérodémie, sug-

gérant un rôle pathogène de l'ET-1 dans ces affections.

En l'absence d'antagoniste des récepteurs de l'endothéline, les concentrations d'ET-1 sont fortement corrélées à la sévérité et au pronostic de l'hypertension artérielle pulmonaire et de l'insuffisance cardiaque.

Le bosentan et l'ambrisentan sont tous deux des traitements oraux.

Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ERA) présentant une affinité pour les deux récepteurs ET<sub>A</sub> et ET<sub>B</sub>. Il diminue les résistances vasculaires pulmonaires et systémiques, et augmente ainsi le débit cardiaque sans accélérer la fréquence cardiaque. L'ambrisentan est lui un antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'endothéline (ETA) (9).

Les effets secondaires principaux des 2 molécules sont une hépatotoxicité réversible et dose dépendante, des oedèmes périphériques, une tératogénicité et une anémie. Les interactions



médicamenteuses sont nombreuses. L'ambri-sentan semble toutefois avoir moins d'interactions médicamenteuses (10).

Dans des études randomisées, les ERAs ont démontré une amélioration des symptômes (échelle de Borg), de la capacité physique (distance parcourue au test de marche de 6 minutes, 6MWD), des paramètres hémodynamiques (résistance vasculaire pulmonaire, pression de l'artère pulmonaire, index cardiaque), du B-type natriuretic peptide (BNP) plasmatique et de la qualité de vie. (11)

#### **Le Sildénafil (Revatio®) et le Tadalafil (Adcirca®)**

Ce sont des inhibiteurs de la phosphodié- rases de type V. Ils ont pour effet d'augmenter la production de monoxyde d'azote qui est un agent vasodilatateur. Ce sont des traitements oraux, relativement bien tolérés.

Le Sildénafil améliore le test de marche de 6 minutes, la classe fonctionnelle et les paramètres hémodynamiques (12). Les bouffées de chaleur et les céphalées sont les effets secondaires principaux.

Le Tadalafil augmente le délai avant l'aggrava- tion de la maladie, améliore le test de marche de 6 minutes, la qualité de vie et les paramètres hémodynamiques. (13)

#### **La voie de la prostacycline**

La prostacycline est un vasodilatateur efficace qui s'oppose à l'épaississement de la paroi des

artères pulmonaires et à l'agrégation des pla- quettes. Il n'existe pas de voie orale à ce jour.

L'Epoprosténol (Flolan®) est une prostaglandine naturelle qui s'administre par voie veineuse. L'Ilo- prost (Ventavis®) est un analogue synthétique de la prostaglandine. Il agit par voie inhalée.

### **LA CLASSE FONCTIONNELLE NYHA**

Elle permet d'évaluer la sévérité des patients pré- sentant une HTAP. Elle est prédictive de mortalité et c'est un facteur important dans le choix du traitement et de la prise en charge de ces patients (17) (Tableau 4).

La classe fonctionnelle WHO (*WHO FC, World Heart Organisation Functional Classification*) est interchan- geable avec la classification NYHA (*New York Heart Association*) dans la caractérisation des patients at- teints d'HTAP. En 1998, l'Organisation Mondiale de la Santé a réuni un groupe d'experts pour retravailler le système de classification diagnostique pour les pa- tients atteints d'hypertension pulmonaire. Le système de classification fonctionnelle de l'OMS reconnaît depuis lors l'importance des malaises lipothymiques dans la complexité des symptômes de la maladie.

Les patients HTAP qui ont connu un épisode de syn- cope (pronostic grave) sont généralement affectés à la classe fonctionnelle IV même si ce n'est pas expli- citemment indiqué.

En pratique les deux systèmes de classification (NYHA et WHO-FC) sont utilisés. La classe NYHA est plus spécifique pour les patients HTAP mais tant que l'on

**Tableau 4 - Classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) modifiée par l'Organisation mondiale de la santé (18)**

<b>Classe I.</b>	Patients ayant une hypertension pulmonaire avec absence de limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles ; ces activités ne causent pas de dyspnée, de fatigue, de douleur thoracique ou de sensations lipothymiques.
<b>Classe II.</b>	Patients ayant une hypertension pulmonaire avec limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques normales causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.
<b>Classe III.</b>	Patients ayant une hypertension pulmonaire avec limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques ; il n'y a pas d'inconfort au repos, mais des activités physiques peu importantes causent de la dyspnée, de la fatigue, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques.
<b>Classe IV.</b>	Patients ayant une hypertension pulmonaire avec incapacité à réaliser toute activité phy- sique avec signes d'insuffisance cardiaque droite. La dyspnée et la fatigue peuvent être présentes au repos et accentuées par toute activité physique.

reconnait l'importance de la syncope lors de l'évaluation de ces patients, on peut utiliser l'une ou l'autre au choix.

## ALGORITHMES THÉRAPEUTIQUES

Les algorithmes thérapeutiques en vigueur actuellement sont destinés aux patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire. Ils sont donc applicables uniquement aux patients du groupe 1.

Pour l'**HTAP associée à une connectivité**, les recommandations internationales soulignent que l'échocardiographie joue un rôle essentiel à la fois dans le diagnostic et dans le suivi de ces patients. La présence d'une HTAP doit être confirmée par un cathétérisme droit. La gravité de l'HTAP au cours de la SSC (sclérose systémique) justifie un dépistage annuel systématique par échographie cardiaque Doppler et la mesure de la capacité de transfert du CO. Le test de

marche de 6 minutes est également important dans l'évaluation de la sévérité de l'HTAP et dans le suivi de ces patients (14).

Les inhibiteurs calciques (amlodipine) sont indiqués chez les patients souffrant d'une **hypertension artérielle pulmonaire vasoréactive**. Par vasoréactifs nous entendons ceux dont les résultats hémodynamiques diminuent de l'ordre de 10mmHg ou plus lors de l'inhalation du monoxyde d'azote durant le cathétérisme droit.

Une réponse adéquate au traitement doit être évaluée après trois ou quatre mois. Si la réponse est insuffisante, on se réfère alors aux recommandations relatives aux HTAP non vasoréactives (Figure 1).

Les patients en classe fonctionnelle NYHA II doivent être traités par un ERA ou un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 en première intention. Une association des deux catégories de médicaments

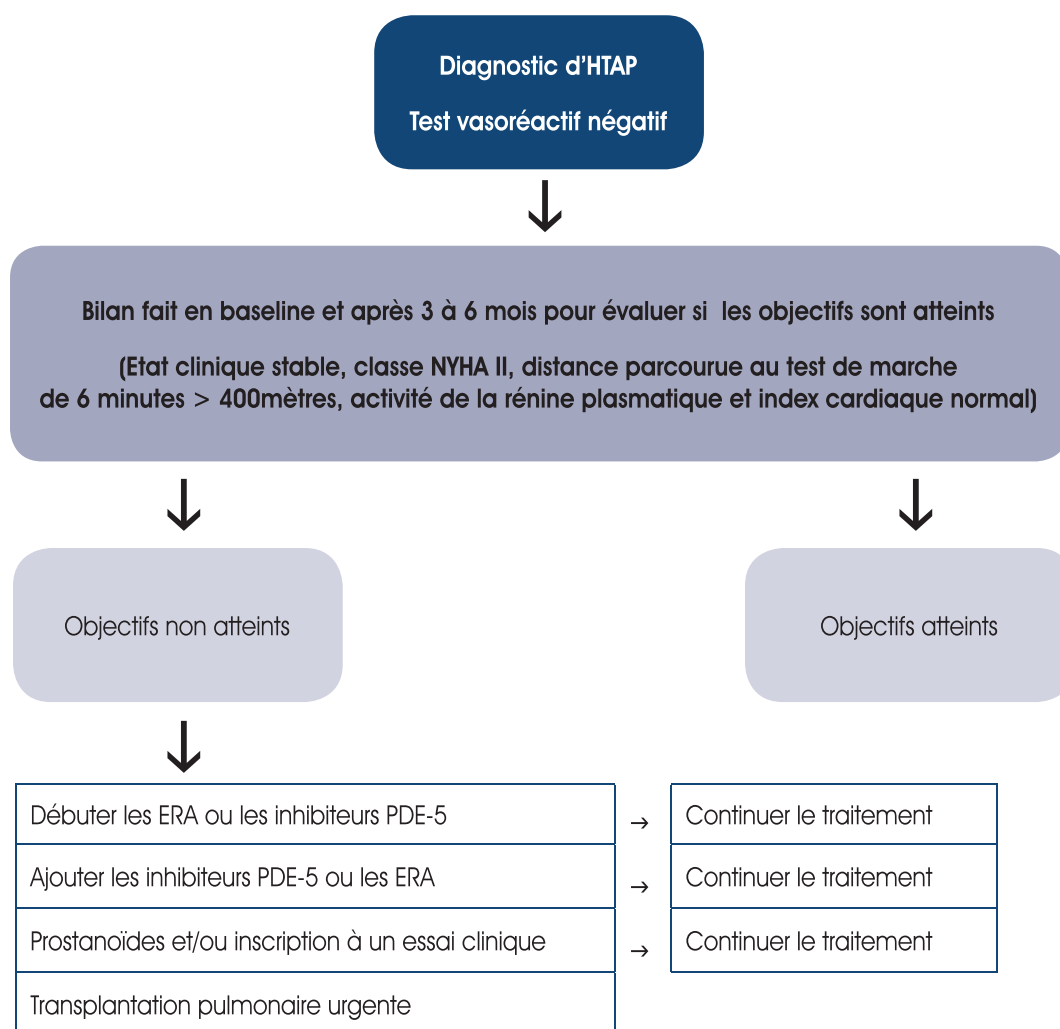


Figure 1 ► Algorithme thérapeutique décisionnel

est envisageable en cas de réponse insatisfaisante. Les patients en classe fonctionnelle III sont candidats à l'ajout d'un traitement par prostanoides. Un traitement intraveineux continu d'Epoprostenol est recommandé en première ligne pour les patients en classe fonctionnelle 4 (Tableau 6).

Une transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire est indiquée en cas d'hypertension artérielle pulmonaire d'évolution défavorable malgré un traitement médicamenteux optimal.

L'hypertension pulmonaire nécessite une prise en charge pluridisciplinaire du patient. Le statu du pa-

**Tableau 6 - Traitement initial**

TRAITEMENT INITIAL			
Recommandation- Niveau d'évidence	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I-A	Ambrisentan Bosentan Sildénafil	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildénafil, Epoprostenol IV, Iloprost inhalé	Epoprostenol IV
I-B	Tadalafil	Tadalafil Treprostinil SC, inhalé	
Ila-C	Sitaxentan	Iloprost IV, Treprostinil IV	Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan, Sildénafil, Tadalafil, Iloprost inhalé et IV, Treprostinil SC, IV et inhalé Traitement combiné
Ilb-B		Beraprost	

#### Définition des niveaux de recommandations

Classes de recommandation	Définition	Suggestion de termes à utiliser
<b>Classe I</b>	Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles, efficaces.	Est recommandé(e)/ est indiqué(e)
<b>Classe II</b>	Preuve d'un conflit et/ou une divergence d'opinions sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure en question.	
<b>Classe Ila</b>	Le poids de la preuve/opinion est en faveur de l'utilité/efficacité.	Devrait être considéré(e).
<b>Classe Ilb</b>	L'utilité/efficacité est moins bien établie par la preuve/opinion.	Peut être considéré(e).
<b>Classe III</b>	Preuve ou accord général sur le fait que le traitement ou la procédure en question n'est pas utile/efficace, et peut être nuisible dans certains cas.	N'est pas recommandé(e).

#### Définition des niveaux d'évidence

<b>Niveau de preuve A</b>	Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta analyses.
<b>Niveau de preuve B</b>	Données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées.
<b>Niveau de preuve C</b>	Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres.

Tableau 7. Facteurs pronostiques dans l'hypertension artérielle pulmonaire		
Favorable	Déterminants	Défavorable
Non	Signes d'insuffisance cardiaque droite	Oui
Lente	Vitesse de progression des symptômes	Rapide
Non	Syncope	Oui
I, II	Classe fonctionnelle	III, IV
> 500 mètres	6MWT	< 300 mètres
VO <sup>2</sup> max > 15ml/min/kg	Exercice cardio-pulmonaire	VO <sup>2</sup> max < 12ml/min/kg
Normal	BNP/NT-proBNP	Elevé ou en augmentation
Pas d'épanchement péricardique TAPSE > 2cm	Paramètres échocardiographiques	Epanchement péricardique TAPSE < 1,5cm
Pression OD < 8mmHg IC > 2,5l/min/m <sup>2</sup>	Hémodynamique	Pression OD > 8mmHg IC < 2,5l/min/m <sup>2</sup>

tient sera réévalué régulièrement, tous les trois à six mois. Son évaluation est basée essentiellement sur la classe fonctionnelle et d'autres facteurs pronostiques repris dans le tableau ci-joint. Ceux-ci permettent d'ajuster la complexité et les contraintes des traitements au niveau de la gravité de la maladie (Tableau 7).

L'état du patient sera considéré comme **stable et satisfaisant** si la majorité des facteurs pronostiques sont favorables. Il sera dit **instable et en aggravation** si les facteurs pronostiques défavorables sont à l'avant plan. On parle de **statut stable mais non satisfaisant** dans les situations intermédiaires. Cette classification permet elle-même de définir une réponse inadéquate au traitement. Il s'agit d'un patient initialement en classe fonctionnelle NYHA II ou III pour lequel le statu est stable mais non satisfaisant ou instable et se détériorant. Cela concerne également les patients en classe fonctionnelle IV qui ne passent pas rapidement en classe III ou inférieure.

### PARCOURS DE LA DEMANDE DE REMBOURSEMENT DES TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES DE L'HTAP

En raison du coût élevé qu'engendrent les traitements spécifiques de l'HTAP (2.384€ pour 56 comprimés de 125mg de Bosentan à raison de 2 comprimés par jour, 513€ pour 90 comprimés de Sildénafil à raison de 3 comprimés par jour et 2.658€ pour 30 comprimés de 10mg d'Ambrisentan à raison de 1 comprimé par jour) les conditions de remboursements sont strictes.

Le remboursement sera accordé aux patients souffrant d'une hypertension artérielle pulmonaire du groupe I ou ceux dont l'hypertension pulmonaire est secondaire à une maladie thromboembolique après que celle-ci ait été jugée inopérable par un comité d'experts. Il y a donc exclusion des formes secondaires aux affections cardiaques gauches ou aux affections du système respiratoire et de la maladie thromboembolique opérable. Les patients en classe fonctionnelle NYHA I seront exclus.

Il existe un formulaire de demande spécifique qui atteste de la compétence du médecin prescripteur. Ce dernier est cardiologue ou pneumologue, et justifie à chaque demande (premières demandes et renouvellements annuels) son expérience dans la prise en charge des patients atteints d'HTAP.

La procédure est la suivante :

1. le médecin demandeur envoie le dossier relatif à la demande de remboursement individuelle à la mutualité du patient ;
2. la mutualité du patient transmet le dossier au siège central qui se charge de l'anonymiser et de vérifier si tous les éléments nécessaires et donc réglementaires sont présents, avant de le transférer au secrétariat des Collèges, qui a été créé au sein du Service des Soins de Santé de l'INAMI ;
3. le secrétariat des Collèges soumet le dossier, soit par voie électronique soit en séance plénière, aux membres du Collège concerné, en l'occurrence au Collège des Médecins pour les Médicaments Orphelins. Pour valider l'avis du Collège,



il faut qu'au moins deux membres de chaque banc (médecins experts et médecins organismes assureurs) aient rendu leur vote.

Le Collège mais également l'organisme assureur sont en droit de demander des informations complémentaires au médecin demandeur, informations qui suivront donc le même chemin que le dossier initial. L'avis définitif est transmis au siège central de l'organisme assureur qui fait le nécessaire pour le transférer au médecin-conseil régional. Le médecin-conseil avertira le secrétariat des Collèges de sa décision concernant l'octroi ou le refus du remboursement à son affilié. En effet, le Collège est un organe consultatif qui permet l'émission d'un avis et le médecin-conseil est le seul décisionnaire (14). Cette procédure administrative a une durée approximative de trois mois pour les dossiers sans particularités.

## CARDIOPATHIE CONGÉNITALE ET HTAP

L'hypertension artérielle pulmonaire des cardiopathies congénitales appartient à la classe 1 de la classification des hypertensions pulmonaire selon la classification de Dana Point.

La fréquence de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale est estimée entre 1.6 et 12.5 cas par millions d'habitants en fonction des données issues des grands registres sur l'hypertension pulmonaire ou sur les cardiopathies congénitales.

Les recommandations européennes sur l'hypertension pulmonaire (2) subdivisent l'hypertension dans les cardiopathies congénitales en fonction de la localisation du shunt. On parle de shunt pré-tricuspidé lorsque le shunt est localisé avant le passage de la valve tricuspide en suivant le flux sanguin, la communication interauriculaire (CIA) appartient à cette classe. Lorsque le shunt est situé après le passage de la valve tricuspide, on parle de shunt post tricuspide dont le prototype est la communication interventriculaire (CIV).

Cette différence n'est pas uniquement anatomique elle a aussi un rôle physiopathologique. Dans un shunt prétricuspidé, la CIA entraîne une augmentation du flux dans l'oreillette droite et le ventricule droit, comme les pressions sont basses, le ventricule droit subit surtout une surcharge en volume. L'importance du shunt est en quelque sorte déterminée par la compliance et la fonction du ventricule droit. Avec le temps le ventricule droit va progressivement se dilater et une hypertension artérielle pulmonaire peut apparaître tardivement et se révéler uniquement à l'âge adulte (même avancé !).

Par contre dans un shunt post tricuspide, une CIV, le ventricule droit est directement atteint par le shunt. Il subit à la fois une surcharge en volume et en pression puisque les pressions ventriculaires gauches sont élevées. Ceci conduit à la fois à une dilatation et une hypertrophie du ventricule droit. Dans ce cas, le shunt est déterminé par le rapport entre les résistances vasculaires pulmonaires et les résistances vasculaires systémiques. L'hypertension artérielle pulmonaire va se développer de façon précoce c'est-à-dire dans l'enfance quand la communication est large et le shunt est important.

Quoiqu'il en soit, dans la majorité des cas, il faut une communication et un shunt important pour développer une hypertension artérielle pulmonaire. La vaste majorité des patients avec une CIA ou une CIV ne vont pas développer d'hypertension artérielle pulmonaire.

Un shunt gauche droit important entraîne une augmentation du flux sanguin pulmonaire. Au niveau des vaisseaux celui-ci va entraîner des lésions par distension des parois (*shear stress and circumferential stress*) mais aussi entraîner une dysfonction endothéliale, activer de nombreux médiateurs qui vont à la fois entraîner la croissance des cellules musculaires lisses, l'augmentation de la matrice extracellulaire, des thromboses intravasculaires. Ces mécanismes vont entraîner une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires qui va mener à l'inversion du shunt intracardiaque (shunt droit → gauche). Celle-ci s'accompagne d'une cyanose, on parle alors de syndrome d'Eisenmenger.

Le syndrome d'Eisenmenger est la forme la plus sévère de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients présentant une cardiopathie congénitale. Il s'accompagne d'une atteinte multisystémique : insuffisance cardiaque droite, arythmies, syncope, mort subite, mais aussi hémoptysie, thrombose, arthropathies, polyglobulie, thrombocytopénie

En pratique les manifestations cliniques de l'hypertension artérielle pulmonaire peuvent se présenter sous quatre formes différentes :

### 1. Syndrome d'Eisenmenger

L'élévation des résistances pulmonaires entraîne une inversion du shunt. Ceci s'accompagne d'une cyanose et d'une atteinte multisystémique. Le pronostic est défavorable.

### 2. Hypertension artérielle pulmonaire associée à un shunt G → D

Lorsque le shunt est modéré à important celui-ci entraîne une augmentation modérée des résistances pulmonaires. Le patient présente une

hypertension artérielle pulmonaire. Comme il n'existe pas d'inversion du shunt, il n'y a pas de cyanose au repos.

### 3. Hypertension artérielle pulmonaire associée à un petit shunt

Certains patients qui présentent une « petite » CIV (<1cm), ou CIA (<2cm) (c'est-à-dire une lésion qui normalement ne donne pas lieu à une hypertension artérielle pulmonaire) vont présenter une hypertension artérielle pulmonaire. Dans ces cas, le tableau clinique ressemble à une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique.

### 4. HTAP post correction d'un shunt

Certains patients chez qui le shunt a été corrigé de façon chirurgicale ou percutanée présentent une hypertension artérielle pulmonaire, il peut s'agir de la persistance d'une hypertension artérielle pulmonaire post opératoire, ou de la récurrence d'une hypertension artérielle pulmonaire plusieurs mois, années après l'intervention en l'absence de shunt résiduel.

Le diagnostic se fait comme pour les autres formes d'HTAP. L'échocardiographie elle, joue un rôle primordial à la fois dans le diagnostic même de l'hypertension artérielle pulmonaire et celui de la cardiopathie sous-jacente.

Le pronostic des patients avec une hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale, même si il est défavorable reste cepen-

dant meilleur que celui des patients avec une hypertension artérielle pulmonaire primitive ou lié à une maladie systémique.

L'arrivée des inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline comme le bosantan a changé l'histoire de ces patients. L'étude Breathe 5 (15), étude randomisée placebo control, sera la première à montrer un bénéfice clinique dans cette population. Plus récemment d'autres études ont insisté sur l'importance d'un traitement précoce des patients avec une hypertension artérielle pulmonaire (stade NYHA 2) pour ralentir l'évolution de la maladie et améliorer la capacité physique des patients.

## CONCLUSION

L'HTAP est une maladie rare et grave. Elle conduit à l'insuffisance cardiaque droite et au décès en l'absence de traitement. Les progrès dans les thérapies spécifiques ont été très importants ces dernières années. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine du développement de la maladie est nécessaire au développement de nouvelles thérapeutiques et à l'émergence d'un traitement curatif. Un diagnostic précoce et une rapide mise en route des thérapies permettent eux une prise en charge optimale et une amélioration du pronostic de vie. La recherche clinique et la coopération entre les différentes spécialités impliquées sont primordiales. Celles-ci permettent une prise en charge d'excellence pour ces patients chroniques.

## RÉFÉRENCES

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera J A, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
3. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114:1417-31.
4. Pouleur A-C, Pasquet A. Dyspnée, essoufflement : et si c'était une hypertension artérielle pulmonaire. *Louvain Med* 2011 ; 130 : 327-332.
5. Zafrir B, Exercise training and rehabilitation in pulmonary arterial hypertension: rationale and current data evaluation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2013; 33(5):263-73.
6. Tracleer SPC, April 2011.
7. Volibris SPC, February 2011.
8. Humbert M *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
9. Galiè N *et al.* ATS, San Fransisco, May 2007. Poster 3192.
10. Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, *et al.*, for the ARIES study group. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1971-1981.

11. Galie N, Badesch DB, Oudiz RJ, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:529-35.
12. Galie et al. 2005 (SUPER-1).
13. Galie et al. 2009 (PHIRST).
14. Stoenoiu MS, Vanthuyne M, Depresseux G, Houssiau FA. Sclérose systémique et hypertension artérielle pulmonaire, *Louvain Med* 2013; 132 (7) : 436-439.
15. [http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/orphan\\_drugs/colleges.htm](http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/orphan_drugs/colleges.htm)
16. Galie N, Beghetti M, Gat zoulis MA , Granton J, Bertzoulis RMF, Lauer A, et al., for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation* 2006;114: 48-54.
17. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:S40–S47.
18. Rich. S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension, Evian: WHO, 1998.

## SUMMARY

The article provides a summary of a conference held in 2013, focusing on the management of pulmonary arterial hypertension. The clinical, diagnostic, physiopathological, and therapeutic aspects pertaining to this condition are discussed in detail. The specialized treatments for pulmonary arterial hypertension are reviewed, as are the conditions for drug prescription. Lastly, congenital heart diseases that may induce pulmonary arterial hypertension are being presented.

## KEY WORDS

Pulmonary arterial hypertension, diagnosis, specific treatment, congenital heart disease.

## EN PRATIQUE

Les consultations spécifiques HTAP ont lieu dans le service de cardiologie adulte et de cardiologie pédiatrique. Les patients sont au départ envoyés par leur médecin traitant mais aussi par les médecins spécialistes rhumatologues, infectiologues, gastro-entérologues, pneumologues, pédiatres, et internistes. Les hospitalisations pour les bilans se réalisent sur une durée de deux à trois jours. Elles se passent à l'unité 63 pour les adultes et à l'unité 85 pour les enfants. Tous les examens complémentaires seront réalisés et le diagnostic sera confirmé ou le patient dirigé vers une autre approche thérapeutique.

## NOTE

- <sup>1</sup> Cliniques universitaires Saint-Luc, Médecin Assistant Clinicien Candidat Spécialiste 3ème année
- <sup>2</sup> Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de pathologie cardiovasculaire, service de Cardiologie, 1200 Bruxelles
- <sup>3</sup> Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de Pédiatrie, service de Cardiologie Pédiatrique, 1200 Bruxelles
- <sup>4</sup> Cliniques universitaires Saint-Luc, Département de pathologie cardiovasculaire, Centre des cardiopathies congénitales de l'adulte, 1200 Bruxelles

Correspondance  
**Mme F. Severino**  
 Coordinatrice de soins

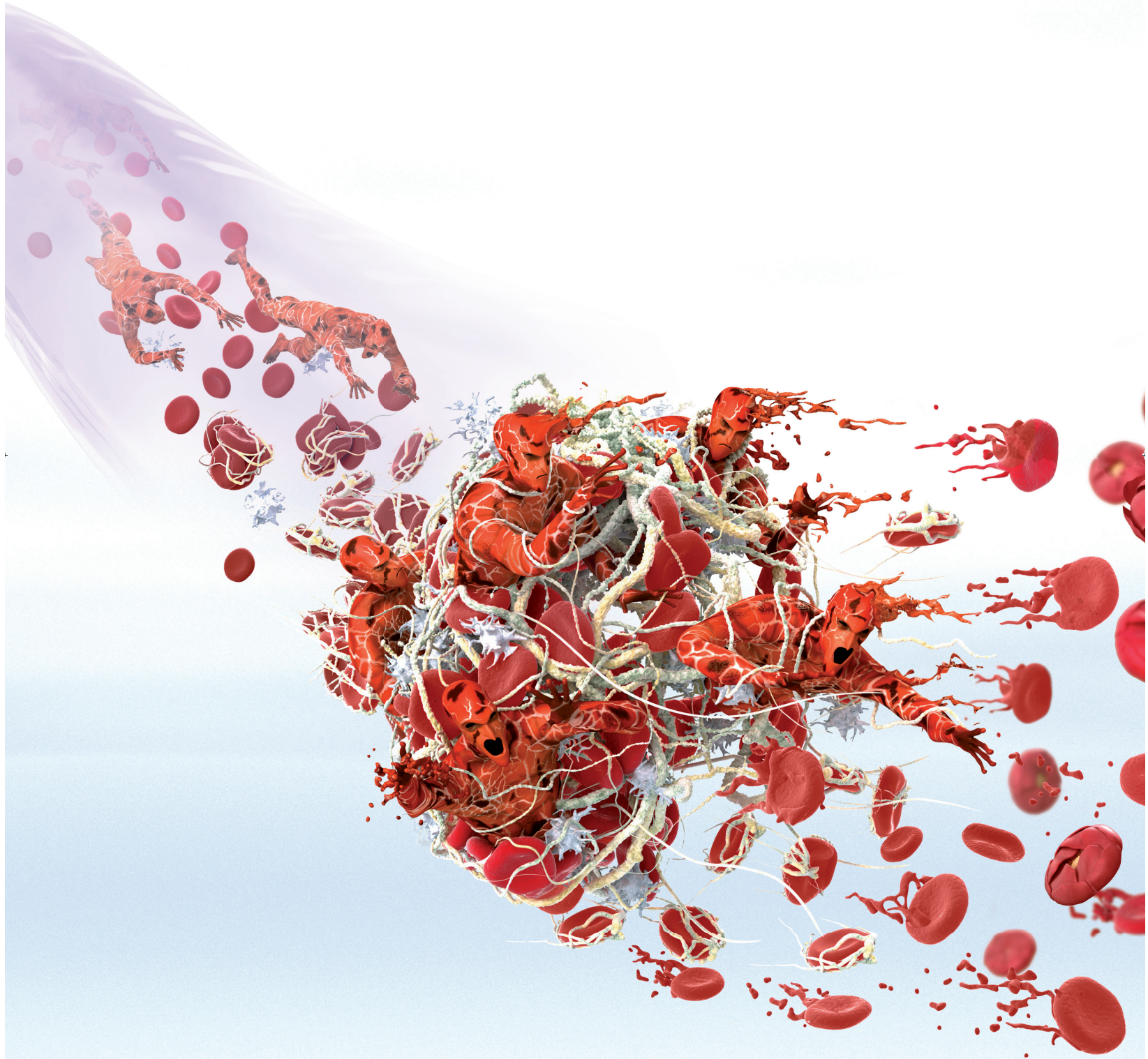
Cliniques universitaires Saint-Luc  
 Département de pathologie cardiovasculaire,  
 service de Cardiologie  
 Avenue Hippocrate 10 - B-1200 Bruxelles  
 Cardiologie adultes : anne-catherine.pouleur@uclouvain.be  
 Cardiologie pédiatrique : thierry.sluyssmans@uclouvain.be  
 Cardiopathies congénitales : agnes.pasquet@uclouvain.be





# Xarelto<sup>®</sup>

rivaroxaban







**APOTEX**  
**fait la  
différence**



**Atorvastatin Apotex<sup>®</sup>**

**Clopidogrel Apotex<sup>®</sup>**

**Telmisartan Apotex<sup>®</sup>**

**Ranomax<sup>®</sup>**  
*tamsulosine*

**Sildenafil Apotex<sup>®</sup>**

**Metatop<sup>®</sup>**  
2 mg - 30 et **50** comp.

**Zolpitop<sup>®</sup>**  
10 mg - 30 et **50** comp.

# PRISE EN CHARGE DES NAUSÉES, ET DES VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES : UNE PRIORITÉ

A. Pospiech\*, B. Yemnga\*, F. Veyckemans\*, M. De Kock\*

**Les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) sont une complication fréquente en salle de réveil et en unité d'hospitalisation et peuvent potentiellement avoir des conséquences dramatiques. Après une brève description de physiopathologie, la prise en charge actuelle des NVPO sera développée. Différents facteurs de risque existent et des scores ont été développés pour permettre une identification des patients à risque. Les différentes molécules utilisées en prophylaxie et pour le traitement des NVPO établis seront exposées. Un arbre décisionnel doit être utilisé pour la prise en charge des NVPO, afin de diminuer au maximum cette complication désagréable pour les patients sans exposer trop de patients à un traitement inutile.**

## INTRODUCTION

La morbi-mortalité en anesthésiologie a drastiquement diminué au cours des trente dernières années grâce notamment à l'apparition de nouveaux médicaments et à des appareils de surveillance très performants. Ainsi, d'autres complications qui étaient auparavant considérées comme mineures se présentent désormais à l'avant-plan, telles que les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) qui sont une plainte très fréquente en salle de réveil et en unité d'hospitalisation, et sont une des causes d'hospitalisation imprévue en cas de chirurgie ambulatoire.

Les nausées (du grec ancien ναυς / *vaus*, « navire ») sont des sensations subjectives désagréables associées à une prise de conscience de l'imminence du vomissement sans pour autant que celui-ci ne se produise. Les vomissements sont des mouvements physiques objectifs résultant de la contraction du système digestif supérieur et de la paroi musculaire thoraco-abdominale menant à l'expulsion du contenu gastro-intestinal.

Les NVPO peuvent être précoces, c'est-à-dire survenant dans les 6 heures après la fin de l'intervention, ou tardifs, pouvant alors durer plusieurs jours. Ainsi,

ils peuvent être totalement méconnus des équipes médicales lorsque le patient est en chirurgie ambulatoire.

## CONSÉQUENCES

Les NVPO ne sont pas une complication médicale majeure en termes de gravité puisque la morbidité propre est faible et qu'ils ne deviennent jamais une maladie chronique. Ils peuvent néanmoins être source de complications pouvant menacer le pronostic vital. Ces complications sont l'inhalation du liquide expulsé, les troubles hydroélectrolytiques, la rupture œsophagienne, l'hémorragie digestive, la déhiscence de sutures chirurgicales, l'hémorragie au niveau de la plaie, l'emphysème sous cutané, le pneumothorax, l'augmentation de la pression intracrânienne, le décollement de rétine ... De plus elles peuvent compromettre le résultat de la chirurgie comme en chirurgie ophtalmologique.

La douleur postopératoire est augmentée lors des épisodes de NVPO et l'utilisation des opiacés peut être limitée par crainte de la survenue de ces épisodes.

De plus, les NVPO sont une source d'angoisse, d'inconfort, de mal-être pour les patients et, selon une étude américaine, ceux-ci seraient prêts à payer 56 dollars, et même 100 dollars s'ils ont déjà eu des NVPO, pour un médicament antiémétique entièrement efficace (1). Pour de nombreux patients, les NVPO restent parmi les souvenirs les plus désagréables de la période postopératoire.

Les NVPO engendrent également une augmentation de la charge de travail pour le personnel soignant et ont des conséquences économiques : séjour prolongé en salle de réveil et surcoût médicamenteux. De plus, la durée d'hospitalisation peut être prolongée en cas de NVPO et ils sont aussi la première cause d'hospitalisation imprévue en chirurgie ambulatoire (2), de l'ordre de 0.1 à 0.2 % des patients (3, 4). Le coût annuel des NVPO est estimé aux Etats-Unis à plusieurs centaines de millions de dollars (5).

**MOTS-CLEFS** ► Nausées et vomissements postopératoires, ondansétron, dexaméthasone, droperidol, PCA.

## INCIDENCE

D'importantes différences méthodologiques expliquent les taux variables de NVPO rapportés dans la littérature. Après une anesthésie générale, 20 à 30 % des patients souffriront de NVPO et ce chiffre peut atteindre 38 % en chirurgie ambulatoire et 80 % chez les patients à haut risque (6-8). Néanmoins, ces données datent d'une dizaine d'années et de nouveaux médicaments et de nouvelles techniques sont utilisés actuellement. L'incidence des NVPO incoercibles est estimée entre 0.002 % et 2 % (6). Une étude de 1997 sépare les nausées postopératoires et les vomissements postopératoires : l'incidence des nausées postopératoires est de 20 % en salle de réveil et de 50 % après 24 heures. De même, l'incidence des vomissements postopératoires est de 5 % et de 25 % après 24 heures (9).

En 2012, plus de 27 500 interventions chirurgicales ou procédures nécessitant un support anesthésique ont eu lieu aux Cliniques universitaires Saint Luc. Plus de 18 000 actes se sont déroulés sous anesthésie générale ou sédation et près de 12 % de ces patients ont dû bénéficier d'un traitement pour des nausées ou des vomissements en salle de surveillance post-anesthésique malgré une prophylaxie adaptée au cas par cas.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les nausées et les vomissements sont sous le contrôle du « centre du vomissement », situé au niveau du bulbe rachidien. Il ne s'agit pas d'une structure aux limites anatomiques bien définies puisqu'il fait partie du complexe de Bötzing qui comprend également les structures impliquées dans la rythmogenèse respiratoire. Ainsi le « centre du vomissement » comprend le noyau rostral, le noyau ambigu, le groupe respiratoire ventral et le noyau dorsal moteur du vague. Il semble plus approprié de parler de générateur central du processus du vomissement ou *Central Pattern Generator for vomiting* (CPG) pour ce réseau de cellules réparties dans le bulbe (10).

Le CPG reçoit des afférences neurotransmettrices principalement de quatre structures : la *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ), le tractus gastro-intestinal, le cortex et l'appareil vestibulaire.

La CTZ, ou zone gâchette chémosensible, est située dans l'area postrema, au niveau du tronc cérébral, entre la face dorsale du bulbe rachidien et la face ventrale du 4<sup>ème</sup> ventricule. Cette zone n'est pas isolée par la barrière hémato-encéphalique et son système endothélial est composée de capillaires fenestrés. C'est pourquoi la CTZ est sensible aux produits anesthésiques ou chimiothérapeutiques. Elle possède des récepteurs opioïdes ( $\mu$  et  $\delta$ -), dopaminergiques D2

(D2), muscariniques M1 (M1), histaminiques H1 (H1), sérotoninergiques de type 3 de la 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>) et de type neurokinine-1 (NK1). Le tractus gastro-intestinal stimule le CPG par ses afférences vagues à partir de récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub>. L'appareil vestibulaire le stimule par l'intermédiaire du nerf crânien VIII. Le CPG reçoit également des afférences issues du cortex, véhiculant des afférences sensorielles et des stimuli psychogéniques.

La figure 1 reprend les différentes régions et afférences impliquées.

La physiopathologie complexe des NVPO justifie l'utilisation des différents traitements prophylactiques et thérapeutiques.

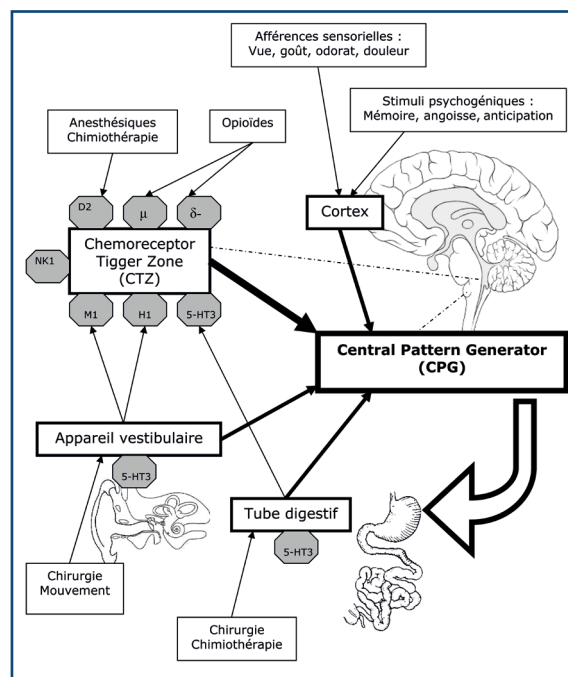


Figure 1 ► Physiopathologie des NVPO

## FACTEURS DE RISQUE ET SCORES PRÉDICTIFS

Différents facteurs de risque ont été mis en évidence mais seuls quelques uns ont un intérêt clinique. Ceux-ci peuvent être liés au patient, à l'intervention ou à la prise en charge de l'anesthésie (Tableau 1). Néanmoins les facteurs de risque indépendants les plus importants sont liés au patient (11-12).

Il est intéressant de noter que les facteurs de risque de vomissements sont différents des facteurs de risque de nausées. En effet, une étude de 2003 sur

Tableau 1. Les facteurs de risque de NVPO		
Facteurs liés au patient	Facteurs liés à l'anesthésie	Facteurs liés au type de chirurgie
Sexe féminin (ratio 3:1)	Gaz halogénés (dose-dépendant)	Chirurgie gynécologique
Antécédents de NVPO ou de mal des transports	Morphiniques per et surtout postopératoires (dose-dépendant)	Coelioscopie
Non-fumeur (métabolisation plus lente)	Protoxyde d'azote	(Laparotomie)
(Jeune âge)	Néostigmine?	(Oreille moyenne)
(Classification ASA 1 ou 2)	Sonde naso-gastrique	(Chirurgie du sein)
(Antécédents de migraine)		(Strabisme)
(Anxiété)		(Neurochirurgie)

671 patients a montré que les facteurs prédictifs de nausées postopératoires sont le terrain migraineux et le type de chirurgie alors que les facteurs prédictifs de nausées et vomissements postopératoires sont le sexe féminin, le statut non-fumeur et l'anesthésie générale (par opposition à l'anesthésie loco-régionale) (13).

Six scores prédictifs ont été développés qui tiennent compte de ces différents facteurs de risque et deux scores ont été simplifiés (Tableau 2) et permettent d'estimer à l'avance le risque de NVPO pour un patient donné (Tableau 3) (7, 9, 14).

Tableau 2 - Scores simplifiés prédictifs des NVPO. Pour calculer le score, chaque élément positif compte pour un point. Ainsi, le score d'Apfel va de 0 à 4 points et le score de Koivuranta de 0 à 5 points		
Facteurs de risque	Score d'Apfel et al.	Score de Koivuranta et al.
Sexe féminin	+	+
Antécédent de NVPO	+	+
Mal des transports		+
Non-fumeur	+	+
Morphiniques postopératoires	+	-
Durée d'anesthésie > 60 min	-	+
Pouvoir discriminant (area under the receiver operating curve)	0.68-0.71	0.70-0.71

Tableau 3. Estimation du risque de NVPO		
Nombre de facteurs	Risque de NVPO (en %)	
	Score d'Apfel et al.	Score de Koivuranta et al.
0	< 10	17
1	21	18
2	39	42
3	61	54
4	79	74
5	-	87



## PROPHYLAXIE

Depuis plusieurs années, la polémique de savoir si une prophylaxie est plus efficace et plus rentable qu'une stratégie de « rattrapage » est terminée. En effet, Hill a montré qu'un traitement prophylactique des NVPO est plus efficace chez les patients à haut risque (15). De plus, la satisfaction du patient est nettement augmentée en cas de prophylaxie réussie.

Une notion importante pour le choix d'une mesure préventive est le « Number needed to treat » (NNT, nombre nécessaire à traiter) et le « number needed to harm » (NNH, nombre nécessaire pour nuire). Le NNT représente l'efficacité d'un médicament ou d'une mesure préventive pour atteindre le résultat visé. Dans notre cas, il s'agit de savoir combien de patients ont reçu ce médicament en prophylaxie pour qu'un seul ne souffre pas de NVPO. Le NNH indique le nombre de personnes qui ont été traitées pour qu'un effet secondaire apparaisse.

La prévention des NVPO repose sur trois stratégies à associer. Tout d'abord il faut identifier le patient à risque puisqu'une prophylaxie systématique de tous les patients n'est pas justifiée (6) et doit être réservée aux patients à haut risque de NVPO (15).

Puis, il faut minimiser le risque de base en adaptant la technique d'anesthésie à chaque patient. Ainsi, pour les sujets à risque, il est préférable d'éviter, lorsque cela est possible, l'anesthésie générale et de proposer une anesthésie locorégionale ou une intervention avec hypnose. L'éviction du protoxyde d'azote (*Number needed to treat* NNT = 5), de la néostigmine (antagoniste du bloc neuromusculaire, anticholinestérase), et des morphiniques sont des mesures dimi-

nuant les NVPO. De plus, il est préférable d'utiliser une anesthésie intraveineuse avec du propofol (NNT = 5) et non une anesthésie inhalatoire avec des gaz halogénés pour l'entretien de l'anesthésie. La compensation adéquate par des solutés de remplissage de la période de jeûne permet d'atténuer les NVPO.

Enfin, si une anesthésie générale est incontournable, seules quatre classes thérapeutiques ont montré une réelle efficacité en prévention : les antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub>, la dexaméthasone, le dropéridol et les antagonistes du récepteur de la neurokinine I. Le tableau 4 expose en détail ces quatre classes thérapeutiques (6, 16).

De nombreux autres médicaments ont été testés dans cette indication : les antihistaminiques H<sub>1</sub>, le midazolam, la clonidine, la gabapentine et la scopolamine (anticholinergique d'action centrale) en patch transdermique de 1,5 mg (NNT = 6) peuvent être considérés. L'acupuncture, l'acupression et la stimulation électrique au niveau du point P6 (Neiguan) peuvent être une alternative thérapeutique (22).

Kranke *et al.* (23) ont montré qu'aucun algorithme ne permet d'éviter complètement la survenue de vomissements postopératoires et qu'aucun n'est universellement applicable. Le facteur le plus important est le nombre d'antiémétiques administrés puisque la réduction du risque relatif de NVPO est additive lorsque des médicaments anti émétiques sont associés. La stratégie prophylactique doit être définie selon les pratiques locales de chaque institution.

Un exemple d'arbre décisionnel est présenté en figure 2.

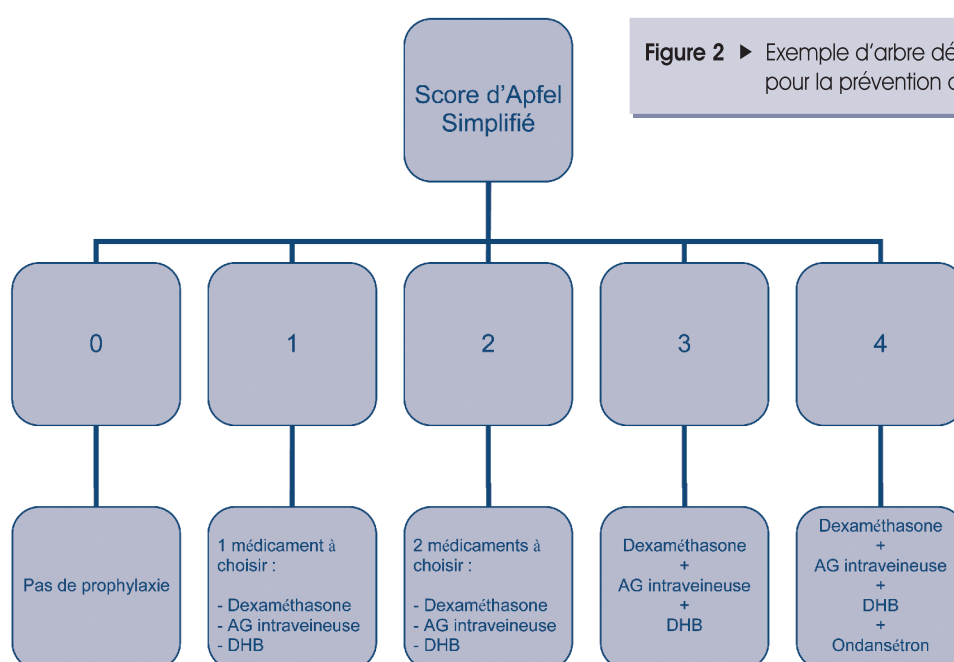


Figure 2 ► Exemple d'arbre décisionnel pour la prévention des NVPO

## TRAITEMENT

Il n'y a pas de consensus sur la méthode d'évaluation des NVPO établis. La sévérité des nausées et vomissements peut se baser sur une description verbale ou sur une échelle numérique (0-10). Avant toute mesure thérapeutique, il est nécessaire de reconnaître une autre cause aux NVPO : douleur, hypertension intracrânienne, hypotension artérielle, sang dans l'arrière gorge ou l'estomac, occlusion intestinale, ...

La majorité des médicaments efficaces pour la prévention des NVPO l'est aussi pour le traitement des NVPO constitués sauf ceux à durée d'action longue (dexaméthasone). Lorsque les NVPO surviennent dans les six heures après l'administration de la prophylaxie, il est recommandé d'utiliser une autre classe de médicament (16, 24). Néanmoins, s'ils surviennent six heures après la première prise du médicament, une deuxième dose est envisageable excepté pour la dexaméthasone.

Si aucune prophylaxie n'a été administrée, les antagonistes des récepteurs de la 5-HT<sub>3</sub> seront privilégiés. Les doses de rattrapage correspondent à 25 % des doses données en prophylaxie (6, 24, 25) même si en pratique 100 % de la dose est donné. Ils sont plus efficaces sur les vomissements que sur les nausées (25).

Quand tous les médicaments utilisables en prophylaxie ont été administrés, il est possible de donner 20 mg de propofol en intraveineux chez les patients qui sont encore en salle de réveil (24). Cet effet antiémétique avec de petites doses de propofol semble bref et ne peut se faire qu'avec une surveillance intensive en salle de réveil. Un exemple de prise en charge

des NVPO établis, selon la prophylaxie administrée, est proposé en figure 3.

## EN CAS D'ADMINISTRATION DE MORPHINIQUES POSTOPÉRATOIRES

L'analgésie autocontrôlée par le patient (PCA, *patient controlled analgesia*) grâce à une pompe à morphine est utilisée fréquemment en cas de douleurs postopératoires sévères. Son utilisation comporte un risque d'augmentation des NVPO puisque nous avons vu que l'utilisation de morphiniques en postopératoire est un facteur de risque. Ainsi, l'incidence de nausées en cas d'utilisation d'une pompe PCA est de 32 % et celui des vomissements de 20,7 % (26). Certains patients limitent leur utilisation de l'analgésie autocontrôlée à cause des NVPO, ce qui entraîne une analgésie insuffisante. En cas de NVPO, la morphine peut être remplacée par du piritramide qui provoquerait moins de nausées. De plus, d'autres médicaments peuvent être utilisés en lieu et place ou en association avec la morphine : le paracétamol et les anti-inflammatoires par exemple. En outre, le dropéridol peut être ajouté à la morphine dans la pompe PCA. Cette association permettrait de réduire les NVPO de 22% pour les vomissements et 30 % pour les nausées à 10 et 16 % respectivement (27). En outre, le dropéridol aurait des effets analgésiques accrus et permettrait de réduire la consommation de morphine (27) mais présente un risque de somnolence accru.

Le tramadol est un analgésique appartenant au palier 2 de l'échelle du traitement de la douleur par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il agit comme un opioïde agoniste faible (principalement sur les récepteurs  $\mu$ ) et comme un inhibiteur de la recap-

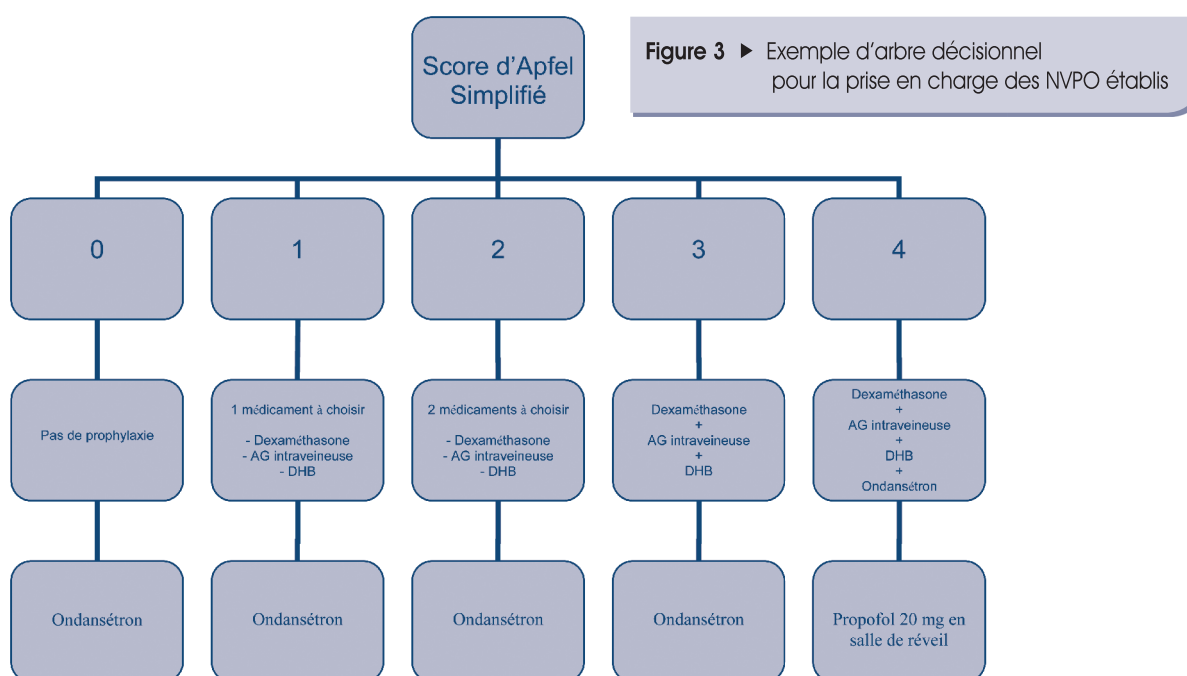


Tableau 4. Médicaments principaux utilisés en prévention des NVPO

	Mode d'action	Interactions médicamenteuses	Effets secondaires et contre-indications	Dosage et moment d'administration
<p><b>Antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ondansétron ( NNT =6 pour les vomissements, 7 pour les nausées), études nombreuses</li> <li>- Granisétron,</li> <li>- Tropisétron</li> <li>- Palonosétron</li> </ul>	<p>Récepteurs présents au niveau du CTZ et au niveau des afférences vagales du tractus gastro-intestinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compétition au niveau du métabolisme par le cytochrome p450</li> <li>- Antagonisme réciproque entre le tramadol et l'ondansétron</li> <li>- abolition de l'effet analgésique du paracétamol chez des volontaires sains et lors d'études expérimentales : études à grande échelles nécessaires</li> </ul>	<p>Ondansétron :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalées (Number needed to harm NNH = 36)</li> <li>- élévation des enzymes hépatiques (NNH = 31)</li> <li>- Constipation (NNH = 23)</li> <li>- Prophylaxie moins efficace chez les métaboliseurs ultrarapides</li> <li>- Prolongation espace QT (17)</li> </ul>	<p>Ondansétron (4mg)</p> <p>Granisétron (0,35-1 mg)</p> <p>Tropisétron (5 mg)</p> <p>Palonosétron (0,075mg ?)</p> <p>A la fin de la chirurgie</p>
<p><b>Corticostéroïdes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dexaméthasone</li> </ul>	<p>Non connu, possible libération d'endorphines (haussent l'humeur et stimulent l'appétit ?)</p> <p>S'accompagne d'un effet analgésique dans certaines chirurgies ( notamment médecine dentaire et amygdalectomies)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- augmentation glycémie</li> <li>- prurit au niveau du périnée (18)</li> <li>- syndrome de lyse tumorale potentiellement fatal en cas d'administration chez un patient avec un cancer débutant (19, 20)</li> <li>- augmentation du risque d'hémorragie après amygdalectomie ? (21) observation non retrouvée par d'autres études, possible risque statistique de type 1.</li> </ul>	<p>4 mg</p> <p>En début d'anesthésie</p>
<p><b>Dropéridol</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Déhydrobenzopéridol (DHB) (NNT = 5)</li> </ul>	<p>Inhibition des récepteurs D2 de la dopamine (CTZ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médicaments donnant des torsades de pointes (antiarythmiques de classe Ia, III, certains neuroleptiques, certains anti-infectieux...)</li> <li>- Alcool,</li> <li>- Lévodopa,</li> <li>- Agonistes dopaminergiques,</li> <li>- Médicaments bradycardisants,</li> <li>- Médicaments hypokaliémiants</li> </ul>	<p>Troubles neuropsychiques : sédation (NNH = 10), syndrome extrapyramidal (NNH = 310), syndrome malin des neuroleptiques, dyskynésies, akathisie, agitation (NNH = 41)</p> <p>Effets cardiovasculaires : prolongation espace QT</p> <p>Contre-indication : syndrome QT long congénital ou acquis, à éviter en cas de chirurgie ambulatoire à causes des effets secondaires potentiels.</p>	<p>0,625 mg</p> <p>30 min avant la fin de la chirurgie</p>
<p><b>Antagonistes de la substance P ou antagonistes du récepteur de la neurokinine I (AR-NKI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aprepitant (beau-coup plus actif que l'ondansétron sur les vomissements)</li> </ul>	<p>Activité antiémétique au niveau des stimuli centraux et périphériques.</p> <p>Action au niveau de la voie finale entre le CTZ et le centre du vomissement</p>			<p>40 mg per os</p> <p>1 à 3 heures avant l'anesthésie</p> <p>(coût important)</p>

ture de la noradrénaline et de la sérotonine, ce qui explique l'apparition de nausées et de vomissements dans 30 à 40 % des cas. Une administration en IV lente permet une diminution des NVPO induits par le tramadol. De même, le dropéridol a un intérêt dans le traitement des NVPO induits. En cas d'utilisation de tramadol, l'ondansétron ne sera pas efficace pour prévenir et traiter les NVPO. En outre, l'ondansétron antagonise partiellement l'effet analgésique du tramadol probablement par ses propriétés antagonistes du récepteur 5-HT3 (28). En outre, son efficacité en postopératoire est discutable aux doses habituellement utilisées (100 mg) (29) et le NNT est supérieur à celui du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

## ET LES ENFANTS ?

L'incidence des vomissements postopératoires (VPO) est plus élevée dans la population pédiatrique. En effet, elle est de l'ordre de 30 % mais peut atteindre 80 % dans certains groupes à risque (cure de strabisme). De plus, la notion de nausées est difficile à objectiver chez les enfants puisque les plus jeunes ne peuvent les décrire. Ainsi le taux de nausées postopératoires n'est pas connu et l'incidence de NVPO est probablement plus importante.

La physiopathologie des vomissements ne semblent pas différer de celle de l'adulte même si aucune étude ne permet de le préciser.

Certains facteurs de risque identifiés sont différents de l'adulte: un âge supérieur à 3 ans (avec un risque maximal à la puberté), une durée de chirurgie de plus de 30 minutes et le type de chirurgie (strabisme, amygdaléctomie). D'autres sont identiques: les anté-

cédents de vomissements postopératoires et de mal des transports, et l'administration de morphiniques en postopératoire. L'influence du sexe n'intervient qu'après la puberté avec une augmentation du risque chez la jeune fille. Les facteurs de risque liés à l'anesthésie sont identiques à ceux des adultes (Tableau 1). (30)

Une étude allemande de 2004 a tenté d'établir un score de risque de NVPO en pédiatrie (31). Ce score regroupe 4 facteurs de risque indépendants : chirurgie du strabisme, âge supérieur à 3 ans, durée de chirurgie supérieure à 30 minutes et antécédents de VPO chez le patient ou dans sa famille (parents, fratrie). L'incidence de VPO est de respectivement 9 %, 10 % ; 30 %, 55 % et 70 % selon le nombre de facteurs de risque (0 à 4). D'autres études doivent encore avoir lieu pour valider ce score.

Comme chez l'adulte, la prise en charge repose tout d'abord sur une identification des enfants à haut risque qui bénéficieront d'une prophylaxie et d'une technique d'anesthésie la moins émettrice possible. Les médicaments utilisés sont les mêmes que chez l'adulte aux doses présentées dans le tableau 5. En première intention, la prophylaxie se composera de dexaméthasone et d'ondansétron.

En cas de NVPO établis en salle de réveil et d'absence de prophylaxie, l'ondansétron sera le premier choix. Si une prophylaxie a été administrée, il est recommandé d'administrer une autre classe de médicament (excepté la dexaméthasone) (16) ou une nouvelle dose du même antiémétique après une durée de 6 heures (excepté la dexaméthasone). Le Dropéridol ne sera utilisé qu'en cas d'échec des autres classes et seulement si le patient est hospitalisé (16) en raison de ses effets secondaires potentiels (Tableau 4).

**Tableau 5. Médicaments antiémétiques, posologies recommandées en pédiatrie**

	Posologie intraveineuse (IV)	Dose maximale IV
DHB	50-75 µg/kg	1,25 mg
Dexaméthasone	150 µg/kg	5 mg
Ondansétron	50-100 µg/kg	4 mg

## CONCLUSION

Bien que les NVPO constituent encore actuellement un « big little problem » (32), leur prise en charge s'est clarifiée et est devenue un axe principal d'amélioration de la qualité des soins. La prophylaxie sera uniquement administrée aux patients à haut risque, identifiés lors de l'évaluation pré anesthésique, et il est nécessaire d'individualiser leur prophylaxie et leur traitement afin de ne pas tomber dans le piège du « one fits all ». Il est encore nécessaire de préciser la place des antagonistes des récepteurs NK1 afin de diminuer cette complication fréquente de la période postopératoire et la possible abolition de l'effet analgésique du paracétamol par les antagonistes du récepteur 5-HT3 doit être évaluée par des études cliniques à large échelle.



## EN PRATIQUE

- ▶ Identification des patients à haut risque grâce à un score, le plus couramment utilisé est le score d'Apfel.
- ▶ Élaboration et utilisation d'un algorithme de référence, propre à chaque institution.
- ▶ Prophylaxie administrée aux patients à haut risque : le nombre d'antiémétiques administré dépendra du nombre de facteurs de risque identifiés.
- ▶ Traitement de rattrapage s'articulant principalement sur l'administration d'un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>3</sub>.

## RÉFÉRENCES

1. Gan T, Sloan F, Dear Gde L, El-Moalem HE, Lubarsky DA. How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2001; 92 (2): 393-400.
2. Dornhoffer J, Manning L. Unplanned admissions following outpatient otologic surgery: the University of Arkansas experience. *Ear Nose Throat J* 2000; 79 (9): 710, 713-717.
3. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA* 1989; 262 (21): 3008-3010.
4. Fortier J, Chung F, Su J. Unanticipated admission after ambulatory surgery--a prospective study. *Can J Anaesth* 1998; 45 (7): 612-619.
5. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PS, *et al.* Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology* 2000; 92 (4): 958-967.
6. Tramèr MR. A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part I. Efficacy and harm of antiemetic interventions, and methodological issues. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45 (1): 4-13.
7. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91 (3): 693-700.
8. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder I, *et al.* A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004; 350 (24): 2441-2451.
9. Koivuranta M, Läärä E, Snåre L, Alahuhta S. A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52 (5): 443-449.
10. Fukuda H, Koga T. The Bötzing complex as the pattern generator for retching and vomiting in the dog. *Neurosci Res* 1991; 12(4): 471-485.
11. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Habib AS, *et al.* Society for ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105: 1615-1628.
12. Apfel CC, Greim CA, Haubitz I, Grundt D, Goepfert C, Sefrin P, *et al.* The discriminating power of a risk score for postoperative vomiting in adults undergoing various types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 502-509.
13. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003; 98: 46-52.
14. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LHJ, Roos A, Roewer N. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *BJA* 2002; 88: 234-240.
15. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PS, *et al.* Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, Droperidol, or Placebo. *Anesthesiology* 2000; 92: 958-967.
16. Diemunsch P, Société française d'anesthésie et de réanimation. Conference of experts--short text. Management of postoperative nausea and vomiting. French Society of Anesthesia and Resuscitation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27: 866-878.
17. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005; 102: 1094-1100.
18. Perron G, Dolbec P, Germain J, Bécharde P. Perineal pruritus after iv dexamethasone administration. *Can J Anaesthesia* 2003; 50: 749-750.
19. McDonnell C, Barlow R, Campisi P, Grant R, Malkin D. Fatal peri-operative acute tumour lysis syndrome precipitated by dexamethasone. *Anaesthesia* 2008; 63: 652-655.
20. Osthaus WA, Linderkamp C, Bünte C, Jüntner B, Sümpelmann R. Tumor lysis associated with dexamethasone use in a child with leukemia. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 268-270.
21. Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, Dumont L, Landis BN, Giger R, *et al.* Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 2621-2630.
22. Arnberger M, Stadelmann K, Alischer P, Ponert R, Melber A, Greif R. Monitoring of neuromuscular blockade at the P6 acupuncture point reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2007; 107: 903-908.

23. Kranke P, Eberhart LH, Gan TJ, Roewer N, Tramer MR. Algorithms for the prevention of postoperative nausea and vomiting: an efficacy and efficiency simulation. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 856-867.
24. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, *et al.* Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2003; 97: 62-71.
25. Kazemi-Kjellberg F, Henzi I, Tramer MR. Treatment of established postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2001; 1:2.
26. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *BJA* 2005; 95: 584-591.
27. Lo Y, Chia YY, Liu K, Ko NH. Morphine sparing with droperidol in patient-controlled analgesia. *J Clin Anes* 2005; 17: 271-275.
28. De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, *et al.* The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansétron. *Anesth Analg* 2001; 92: 1319-1321.
29. Thévenin A, Beloeil H, Blanie A, Benhamou D, Mazoit JX. The limited efficacy of tramadol in postoperative patients: a study of ED80 using the continual reassessment method. *Anesth Analg* 2008; 106: 622-627.
30. Cohen MM, Cameron CB, Duncan PG. Pediatric anesthesia morbidity and mortality in the perioperative period. *Anesth Analg* 1990; 70: 160-167.
31. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schaufelen A, Treiber H, *et al.* The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004; 99: 1630-1637.
32. Fisher DM. The "big little problem" of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1997; 87: 1271-1273.

## SUMMARY

Postoperative nausea and vomiting (PONV) are common complications in the postanesthesia care unit and inpatient ward setting, with potential dramatic consequences. After a brief description of PONV pathophysiology, its management will be further developed. Different risk factors have been established, and scores have been developed to enable identification of high-risk patients. The molecules used in the prophylaxis and treatment of established PONV will be described. An algorithm for managing PONV should be used, with the aim to alleviate the effects of this unpleasant complication.

## KEYWORDS

Postoperative nausea and vomiting, ondansétron, dexaméthasone, droperidol, PCA

## CONFLITS D'INTÉRÊT

Les auteurs attestent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

## AFFILIATIONS

\* Service d'Anesthésiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

Correspondance :  
**Dr Audrey Pospiech, MD**

Université catholique de Louvain  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Anesthésiologie  
Avenue Hippocrate 10-1821 - B-1200 Bruxelles  
Téléphone +3227641821  
E-mail: [audrey.pospiech@uclouvain.be](mailto:audrey.pospiech@uclouvain.be)



**Lyxumia 10 microgrammes** solution injectable en stylo prérempli  
**Lyxumia 20 microgrammes** solution injectable en stylo prérempli

**Composition** : Lyxumia 10 µg ; chaque dose (0,2 ml) contient 10 microgrammes (µg) de lixisénatide (50 µg par ml) ; Lyxumia 20 µg ; chaque dose (0,2 ml) contient 20 microgrammes (µg) de lixisénatide (100 µg par ml). **Forme pharmaceutique** : solution injectable (injection). Solution limpide, incolore. **Indications** : Lyxumia est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec des antidiabétiques oraux et/ou une insuline basale, lorsque ceux-ci, en complément des mesures diététiques et de l'exercice physique, n'ont pas permis d'atteindre un contrôle glycémique adéquat. **Posologie et mode d'administration** : Dose initiale : le traitement est initié à la dose de 10 µg de Lyxumia, une fois par jour, pendant 14 jours. Dose d'entretien : une dose d'entretien fixe de 20 µg de Lyxumia une fois par jour à partir du 15<sup>ème</sup> jour. La spécialité Lyxumia 20 microgrammes solution injectable est disponible pour la dose d'entretien. Lyxumia est administré une fois par jour dans l'heure qui précède le premier repas de la journée ou le repas du soir. En cas d'oubli de Lyxumia, la dose omise doit être injectée dans l'heure précédant le repas suivant. Lorsque Lyxumia est ajouté à un traitement existant par la metformine, le traitement par la metformine peut être poursuivi à la même dose. Lorsque Lyxumia est ajouté à un traitement existant par un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline basale peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. L'ajout de Lyxumia à un traitement associant une insuline basale et un sulfamide hypoglycémiant n'est pas recommandé en raison d'une augmentation du risque d'hypoglycémie. L'utilisation de Lyxumia ne nécessite pas de surveillance glycémique spécifique. Toutefois, lorsque Lyxumia est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une surveillance ou une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster les doses du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale. **Populations particulières** : **Sujets âgés (> 65 ans)** : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique chez les patients de 75 ans ou plus est limitée. **Patients atteints d'insuffisance rénale** : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 50-80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée est limitée (clairance de la créatinine : 30 à 50 ml/min) et Lyxumia doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser Lyxumia chez ces patients. **Patients atteints d'insuffisance hépatique** : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** : la sécurité et l'efficacité du lixisénatide chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : l'injection de Lyxumia se fait par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen, ou le bras. Lyxumia ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. **Contre-indications** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ajoutés. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de tolérance**. Plus de 2 600 patients ont reçu Lyxumia seul ou en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à une insuline basale (avec ou sans metformine ou avec ou sans sulfamide hypoglycémiant) dans le cadre de 8 grandes études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les études cliniques ont été les nausées, les vomissements et les diarrhées. Ces réactions ont été pour la plupart légères et transitoires. De plus, des hypoglycémies (lorsque Lyxumia a été utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale) et des céphalées sont survenues. Des réactions allergiques ont été rapportées chez 0,4 % des patients utilisant Lyxumia. **Tableau reprenant la liste des effets indésirables** : ci-dessous les effets indésirables rapportés pendant toute la durée du traitement ou cours des études de phase III contrôlées par placebo ou par comparateur actif. Ce tableau présente les effets indésirables survenus avec une fréquence > 5 % dans le cas où cette fréquence a été plus élevée chez les patients traités par Lyxumia que chez les patients traités par les comparateurs. Il indique également les effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % dans le groupe Lyxumia si cette fréquence a été plus de deux fois supérieure à celle observée chez les sujets traités par les comparateurs. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100 à < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 à < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000 à < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000. **Infections et infestations** : fréquent : grippe, infection des voies respiratoires supérieures, cystite, infection virale. **Affections du système immunitaire** : peu fréquent : réaction anaphylactique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : très fréquent : hypoglycémie (en association à un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale) ; fréquent : hypoglycémie (en association à la metformine seule). **Affections du système nerveux** : très fréquent : céphalées ; fréquent : sensation vertigineuse, somnolence. **Affections gastro-intestinales** : très fréquent : nausées, vomissements, diarrhée ; fréquent : dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : peu fréquent : urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : fréquent : dorsalgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fréquent : prurit au site d'injection. **Description de certains effets indésirables**. **Hypoglycémie** : dans le cas d'une utilisation en monothérapie, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 1,7 % des patients traités par le lixisénatide et chez 1,6 % des patients traités par

**Lyxumia 10 µg: PP € 46,60**  
**Lyxumia 20 µg: PP € 87,99**

**Nouveau**

**Lyxumia® est un nouvel Agoniste prandial des Récepteurs du GLP-1 en une seule injection par jour**

**NOUVEAU**  
**Lyxumia®**  
Lixisénatide

**Lorsqu'une insuline basale seule ne suffit plus**

**UN AJOUT POSITIF QUI PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE**



- + En combinaison avec des antidiabétiques oraux
- + En combinaison avec une insuline basale
- + Diminution significative de l'HbA1c avec une action prononcée sur la glycémie postprandiale<sup>(1)</sup>
- + Effet positif sur le poids corporel<sup>(2)</sup>
- + Risque limité d'hypoglycémie<sup>(2)</sup>

**LE SEUL GLP-1 RA REMBOURSÉ EN COMBINAISON AVEC UNE INSULINE BASALE**

**SANOFI DIABÈTE**

placebo. Dans le cas d'une utilisation en association à la metformine seule, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 7,0 % des patients utilisant le lixisénatide et chez 4,8 % des patients utilisant le placebo sur toute la durée du traitement. Chez les patients prenant Lyxumia en association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, une hypoglycémie symptomatique est survenue chez 22,0 % des patients traités par le lixisénatide et chez 18,4 % des patients recevant le placebo pendant toute la période de traitement (différence absolue de 3,6 %). Lorsque Lyxumia a été utilisé en association à une insuline basale avec ou sans metformine, une hypoglycémie symptomatique est survenue chez 42,1 % des patients traités par le lixisénatide et chez 38,9 % des patients recevant le placebo pendant toute la période de traitement (différence absolue de 3,2 %). Pendant toute la durée du traitement, lorsque Lyxumia a été administré avec un sulfamide hypoglycémiant seul, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 22,7 % des patients traités par le lixisénatide et chez 15,2 % des patients traités par placebo (différence absolue de 7,5 %). Dans le cas d'une administration avec un sulfamide hypoglycémiant et une insuline basale, un épisode d'hypoglycémie symptomatique est survenu chez 47,2 % des patients traités par le lixisénatide et chez 21,6 % des patients traités par placebo (différence absolue de 25,6 %). Globalement, l'incidence des hypoglycémies symptomatiques sévères a été faible (0,4 % chez les patients utilisant le lixisénatide et 0,2 % chez les patients sous placebo) pendant toute la durée du traitement dans les études de phase III contrôlées par placebo. **Affections gastro-intestinales** : les nausées et les vomissements ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant la période de traitement principale de 24 semaines. L'incidence des nausées a été plus élevée dans le groupe du lixisénatide (26,1 %) que dans le groupe placebo (6,2 %) et l'incidence des vomissements a été plus élevée dans le groupe du lixisénatide (10,5 %) que dans le groupe placebo (1,8 %). Les nausées et les vomissements ont été pour la plupart légers et transitoires ; ils sont survenus pendant les 3 premières semaines suivant l'instauration du traitement. Ils ont ensuite progressivement diminué durant les semaines qui ont suivi. **Réactions au site d'injection** : des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 3,9 % des patients recevant Lyxumia contre 1,4 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. La majorité des réactions ont été d'intensité légère et n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement. **Immunogénicité** : compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par Lyxumia peuvent développer des anticorps anti-lixisénatide. À la fin de la période de traitement principale de 24 semaines dans les études contrôlées par placebo, 69,8 % des patients traités par lixisénatide ont été positifs pour ces anticorps. Le pourcentage de patients positifs pour les anticorps a été similaire à la fin de la période de traitement totale de 76 semaines. À la fin de la période de traitement principale de 24 semaines, 32,2 % des patients positifs pour les anticorps ont présenté une concentration d'anticorps supérieure à la limite inférieure de quantification et, à la fin de la période de traitement totale de 76 semaines, 44,7 % des patients ont présenté une concentration d'anticorps supérieure à la limite inférieure de quantification. Après l'arrêt du traitement, quelques patients positifs pour les anticorps ont fait l'objet d'un suivi ; parmi ces patients, 90 % sont restés positifs à 3 mois et 30 % à partir de 6 mois. La variation de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à l'inclusion est restée similaire, indépendamment du statut pour les anticorps (positif ou négatif). Parmi les patients traités par le lixisénatide avec un résultat d'HbA<sub>1c</sub> disponible, 79,3 % n'ont pas développé d'anticorps ou ont développé une concentration d'anticorps inférieure à la limite inférieure de quantification, tandis que les 20,7 % restants ont développé une concentration d'anticorps quantifiable. Dans le sous-groupe des patients (5,2 %) ayant les concentrations d'anticorps les plus élevées, l'amélioration moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> à la semaine 24 et à la semaine 76 a été comprise dans l'intervalle clinique pertinent ; on a toutefois observé une variabilité de la réponse glycémique et 1,9 % n'ont pas montré de diminution de l'HbA<sub>1c</sub>. Le statut pour les anticorps (positif ou négatif) n'est pas prédictif de la diminution de l'HbA<sub>1c</sub> chez un patient donné. Il n'y a pas eu de différence de profil de tolérance global parmi les patients selon leur positivité pour les anticorps, à l'exception d'une augmentation de l'incidence de réactions au site d'injection (4,7 % chez les patients positifs pour les anticorps par rapport à 2,5 % chez les patients négatifs pour les anticorps pendant toute la période de traitement). La majorité des réactions au site d'injection ont été légères quel que soit le statut pour les anticorps. Aucune réaction croisée n'a été observée avec le glucagon natif ni le GLP-1 endogène. **Réactions allergiques** : des réactions allergiques potentiellement associées au lixisénatide (par ex. réaction anaphylactique, angioedème et urticaire) ont été rapportées chez 0,4 % des patients traités par le lixisénatide, tandis que des réactions allergiques potentiellement associées sont survenues chez moins de 0,1 % des patients sous placebo pendant la période de traitement principale de 24 semaines. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez 0,2 % des patients traités par le lixisénatide contre aucune dans le groupe placebo. La plupart de ces réactions allergiques ont été d'intensité légère. Un cas de réaction anaphylactoïde a été notifié au cours des études cliniques sur le lixisénatide. **Fréquence cardiaque** : au cours d'une étude menée chez des volontaires sains, une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque a été observée après l'administration de 20 µg de lixisénatide. Des arythmies cardiaques, en particulier tachycardie (0,8 % contre < 0,1 %) et palpitations (1,5 % contre 0,8 %) ont été rapportées chez les patients traités par le lixisénatide par rapport aux patients recevant le placebo. **Sorties d'étude** : pendant la période de traitement principale de 24 semaines, l'incidence des arrêts du traitement pour événements indésirables a été de 7,4 % pour Lyxumia contre 3,2 % pour le placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du traitement dans le groupe du lixisénatide ont été les nausées (3,1 %) et les vomissements (1,2 %). **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : groupe sanofi-aventis, Paris, France. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/12/811/001 (1 stylo prérempli) ; EU/1/12/811/003 (2 stylos préremplis). **Date de mise à jour du texte** : octobre 2013

1. Fineman MS et al., Diabetes Obesity and Metabolism 2012, 14(8):675-688.  
2. Résumé des caractéristiques du produit Lyxumia® (lixisénatide).



# EXPRESSION DE LA P-GLYCOPROTÉINE AU NIVEAU DE LA BARRIÈRE HEMATO-ENCÉPHALIQUE (BHE) : IMPLICATIONS PHARMACOLOGIQUES\*

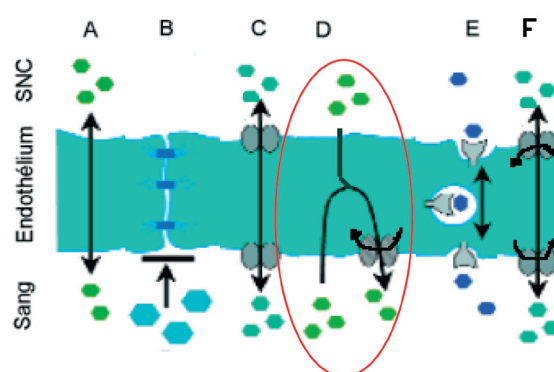
C. Achen<sup>1</sup>, V. Haufroid<sup>2</sup>

**La Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) n'est pas uniquement une interface passive entre le système nerveux central (SNC) et le reste de l'organisme. Elle présente un aspect dynamique grâce à l'intervention, en particulier, de la P-glycoprotéine (P-gp). Codé par le gène MDR1/ABCB1, ce transporteur d'efflux ATP-dépendant limite l'accumulation cérébrale d'un grand nombre de composés endogènes et de xénobiotiques assurant, de la sorte, la détoxification et la protection du SNC. Mais ce n'est pas pour ses fonctions physiologiques que la P-gp s'est fait connaître au départ. L'intérêt grandissant pour cette protéine est parti de son implication dans le phénotype MDR (MultiDrug Resistance) de certains cancers. Afin de pouvoir expliquer pourquoi la P-gp est surexprimée dans certaines tumeurs cérébrales et provoque l'échec des traitements anticancéreux, les chercheurs ont commencé à étudier la P-gp et les facteurs qui pouvaient moduler son expression et sa fonctionnalité. Aujourd'hui, l'importance de la P-gp a pris de l'ampleur en neurologie. D'une part, il semblerait que sa surexpression n'est pas seulement impliquée dans la résistance aux anticancéreux mais également aux antiépileptiques et aux anti-HIV. D'autre part, la déficience de la P-gp pourrait constituer un facteur de risque dans la majoration d'effets secondaires centraux de certains traitements. Le but de cet article est de faire une revue de la littérature autour de cette protéine d'efflux, de son rôle, de sa modulation et de ses implications pharmacologiques, parce qu'une meilleure compréhension de la P-gp pourrait ouvrir les portes à de nouvelles perspectives thérapeutiques.**

## INTRODUCTION

Le SNC est un microenvironnement complexe et vulnérable. Il nécessite à la fois un apport important de nutriments, d'oxygène et une protection efficace contre les substances potentiellement neurotoxiques. Un compromis entre ces deux exigences est possible grâce à l'existence de la BHE. De par ses propriétés particulières, elle représente une interface sélective

entre le liquide interstitiel cérébral et le sang. En effet, la BHE contrôle les échanges de molécules entre ces deux milieux assurant le maintien de l'homéostasie et de l'intégrité cérébrale (1, 2, 3). Ces échanges sont régis non seulement par la diffusion passive mais également par un système de canaux, récepteurs et transporteurs d'influx ou d'efflux sélectifs (Fig. 1). Qu'ils soient exprimés au pôle luminal (côté circulation sanguine) ou au pôle abluminal (côté espace cérébral) des cellules endothéliales, chaque mécanisme participe à une fine régulation fonctionnelle des transferts. Lors du développement pharmacologique d'une nouvelle molécule, ces paramètres entrent en compte dans le but d'optimiser la biodisponibilité de la substance médicamenteuse ou de limiter les effets indésirables centraux. Malheureusement, en dépit des études, certaines molécules n'obtiennent pas l'effet escompté. Une cause non négligeable de ce problème réside dans la notion de transporteur d'efflux (4, 2, 5, 6, 7).



**Figure 1** ► Types d'échanges intervenant au niveau des cellules endothéliales de la BHE [inspiré de réf 33]

- A. Diffusion passive
- B. Arrêt de certaines molécules par les tight junctions
- C. Diffusion facilitée
- D. Efflux ATP-dépendant (ex : P-glycoprotéine)
- E. Transcytose
- F. Transport actif



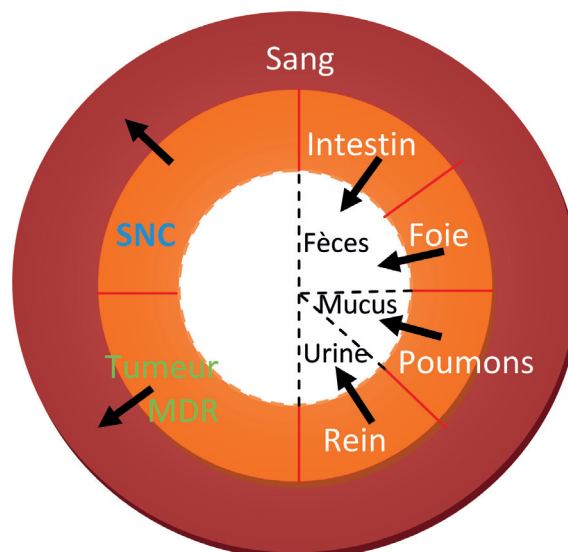
Il existe 15 complexes d'efflux différents présents de part et d'autre de la BHE dont 7 (P-gp, BCRP, OATP2, OATP3, MRP1, MRP2 et MRP4) ont été immunolocalisés (5). Leur rôle est de prévenir l'accumulation de substances endogènes ou xénobiotiques dans le SNC modulant de la sorte l'équilibre physiologique mais également la réponse aux traitements pharmacologiques. La superfamille ATP-Binding Cassette (ABC) est la classe de protéines d'efflux la plus étudiée. À ce jour, elle ne compte pas moins de 48 membres qui sont répartis dans 7 sous-familles (ABCA à ABCG) sur base de l'organisation structurale et de l'homologie des acides aminés (1, 4, 8). Pour fonctionner, les protéines ABC utilisent l'énergie générée par l'hydrolyse de l'ATP. Ils agissent ainsi comme des transporteurs actifs qui s'opposent au gradient de concentration leur conférant la capacité d'efflux (1, 5).

Parmi ce large panel, la protéine ABC généralement reconnue comme l'élément sélectif majeur de la BHE est ABCB1. Nommé également P-glycoprotéine (P-gp), P-gly1 ou MDR1 (*MultiDrug Resistance*), ce transporteur d'efflux suscite de plus en plus d'intérêt. Pour cause, sa modulation peut engendrer des phénomènes de pharmacorésistance ou de neurotoxicité sans oublier une intervention possible dans la pathogenèse de maladies neurologiques. L'objectif de cet article est de rassembler les connaissances actuelles concernant la P-gp, ses implications pharmacologiques au niveau cérébral ainsi que les nouvelles pistes envisagées pour optimiser les traitements (1, 9, 2, 5).

## PRÉSENTATION DE LA P-GLYCOPROTÉINE

En 1975, la P-gp est découverte au sein de cellules cancéreuses auxquelles elle procure une résistance vis-à-vis d'agents anticancéreux ; il s'agit du phénotype MDR (Juliano et Ling) (10). Ce n'est qu'une dizaine d'année plus tard que cette pompe d'efflux dévoile son rôle physiologique avec sa mise en évidence dans les tissus sains comme l'intestin, la BHE, les reins, le foie, le placenta, ... (Cordon-Cardo *et al.*) (11) (Fig. 2). Considérant plus particulièrement la BHE, des études ont démontré que la P-gp s'y situe essentiellement sur la membrane apicale (pôle luminal) des cellules endothéliales (5, 3, 12, 6). Cette protéine glycosylée de 170 kDa et composée de 1280 acides aminés présente une cavité capable d'accueillir une grande variété de substrats n'ayant aucun lien tant du point de vue de leur structure chimique, de leur masse moléculaire que de leur mode d'action pharmacologique. En effet, la P-gp interagit avec des molécules de 330 Da à 4000 Da se présentant comme des cations, peptides, bases lipophiles ou encore comme des composés neutres polycycliques ou amphiphiles. Outre leur variété physicochimique, les substrats de la P-gp appartiennent à des classes thérapeutiques différentes allant des

anticancéreux aux antibiotiques sans parler des substances endogènes comme la bilirubine, les stéroïdes et des produits naturels tels que la curcumine et le gallate d'épigallocatechine présent dans le thé vert (Tableau 1) (5, 9, 12, 13, 15, 16).



**Figure 2** ► Illustration de l'efflux réalisé par la P-glycoprotéine au niveau des différents tissus participant, pour la plupart, au métabolisme des médicaments et à la protection de l'organisme [inspiré de réf 15]

Il existe une variabilité individuelle d'origine génétique chez l'homme qui peut affecter à la fois l'expression et l'activité de la P-gp. L'étude du gène *ABCB1* recense à ce jour plus d'une cinquantaine de polymorphismes de nucléotides uniques (*Single Nucleotide Polymorphisms* ou SNPs) ainsi que des insertions ou délétions confirmant la possibilité de variations d'activité de la P-gp d'une personne à l'autre (13, 17). La découverte de ces polymorphismes débuta en 1994 avec les recherches entreprises en cancérologie dans le but de comprendre le rôle de la P-gp dans le phénotype MDR associé aux tumeurs (4, 16). Au niveau des cellules normales, le premier séquençage complet de *ABCB1* fut réalisé par Hoffmeyer *et al.* (17). Suivirent alors bon nombre d'autres études complémentaires (13). Il ressort de ces investigations un intérêt particulier pour trois polymorphismes présents en déséquilibre de liaison, 1236C>T, 2677G>T/A et 3435C>T, dont on soupçonne une implication sérieuse dans un changement fonctionnel de la P-gp. La seule certitude, à ce stade, est que le polymorphisme génétique 3435C>T de la P-gp ait un impact réel sur son activité (18). En dehors de cette modula-

**Tableau 1 - Liste des substrats, inducteurs et inhibiteurs de la P-glycoprotéine**  
[inspiré de réf 24 et tableau HUG www.pharmaclin.ch]

SUBSTRATS			
Amitriptyline	Digoxine	Loratadine	Ritonavir
Apixaban	Diltiazem	Losartan	Rivaroxaban
Aripiprazole	Docetaxel	Methadone	Saquinavir
Atorvastatine	Donepezil	Methylprednisolone	Saxagliptine
Bisoprolol	Dronedarone	Nelfinavir	Sirolimus
Bosentan	Erlotinib	Nilotinib	Tacrolimus
Carvedilol	Erythromycine	Nortriptyline	Tamoxifène
Celiprolol	Etoposide	Olanzapine	Terfénadine
Ciclosporine	Felbamate	Paclitaxel	Ticagrelor
Citalopram	Fentanyl	Phenobarbital	Trimipramine
Clopidogrel	Fluvastatine	Phénytoïne	Venlafaxine
Clozapine	Gefitinib	Prasugrel	Verapamil
Colchicine	Glibenclamide	Prednisolone	Vinblastine
Cortisol	Imatinib	Quinidine	Vincristine
Dabigatran	Imipramine	Quinine	Zolmitriptan
Darunavir	Indinavir	Ranitidine	
Dasatinib	Itraconazole	Repaglinide	
Dexaméthasone	Loperamide	Risperidone	

INDUCTEURS		INHIBITEURS	
Amiodarone	Midazolam	Amiodarone	Itraconazole
Bromocriptine	Mitoxantrone	Atorvastatine	Ketoconazole
Carbamazepine	Morphine	Bromocriptine	Midazolam
Cisplatine	Nevirapine	Carvedilol	Nicardipine
Colchicine	Nicardipine	Chlorpromazine	Paroxetine
Cyclosporine	Nifedipine	Clarithromycine	Progesterone
Daunorubicine	Phenobarbital	Cortisol	Propafenone
Dexaméthasone	Phénytoïne	Cyclosporine	Quetiapine
Diltiazem	Acide rétinoïque	Diltiazem	Quinidine
Doxorubicine	Rifampicine	Dipyridamole	Quinine
Erythromycine	Ritonavir	Disulfiram	Ritonavir
Etoposide	Tacrolimus	Desogestrel	Sertraline
Fluouracile	Tamoxifène	Duloxetine	Simvastatine
Hydroxyuree	Verapamil	Efavirenz	Tacrolimus
Insuline	Vinblastine	Erythromycine	Tamoxifène
Indinavir	Vincristine	Fluoxetine	Tetrabenzine
Methotrexate	Yohimbine	Haloperidol	Verapamil
Millepertuis		Irbesartan	Vinblastine

tion, il faut noter que d'autres facteurs affectent également l'expression et/ou l'activité de la P-gp, à savoir ses différentes voies de signalisation, de régulation, d'intégration à la membrane lipidique, les interactions entre substrats, inhibiteurs ou inducteurs, les facteurs pathologiques, ... Tous ces paramètres, faisant l'objet de questionnements récents, amèneront un jour à mieux cerner toute la complexité des implications cliniques de la P-gp (5, 6, 13, 19).

## IMPLICATIONS EN NEUROPHARMACOLOGIE

### Neurotoxicité

La neurotoxicité des médicaments peut être corrélée à leur diffusion à travers la BHE et, par conséquent, à leur aptitude à être transportés par les complexes d'efflux cérébraux, y compris par la P-gp. En effet, certaines molécules dont le passage du sang vers le SNC est restreint, voire totalement bloqué par la P-gp, voient leurs concentrations cérébrales significativement augmenter lors d'une diminution de l'expression ou de l'activité de cette pompe d'efflux. La sévérité de cet impact pharmacocinétique est variable selon le type de substrat et son affinité pour la P-gp. L'effet central du xénobiotique peut être simplement majoré mais peut mener, dans certains cas, à des phénomènes neurotoxiques sévères (1, 9).

Un exemple pertinent de ce problème réside dans l'utilisation du lopéramide, substrat de la P-gp. Cet antidiarrhéique opioïde agit essentiellement sur les récepteurs  $\mu$  de la paroi intestinale et ne passe pratiquement pas la BHE. Néanmoins, il en va tout autrement chez des souris invalidées pour le gène *mdr1a*. Ce modèle d'étude d'inhibition génétique de la P-gp a montré que 4 heures après son injection intraveineuse, le lopéramide traverse la BHE des rongeurs transgéniques, occasionnant des effets secondaires centraux de type narcotique et réduisant la dose létale de 80 à 10-20 mg/kg par rapport aux souris exprimant *mdr1a* (35). Une étude chez l'homme utilisant, cette fois, un modèle d'inhibition chimique de la P-gp, confirme ces résultats. L'administration *per os* à des volontaires sains de 16 mg de lopéramide a engendré l'apparition d'une dépression respiratoire sévère chez les patients ayant reçu une dose concomitante de 600 mg de quinidine, qui est un inhibiteur de la P-gp. N'ayant mis en évidence aucune différence significative au niveau des concentrations plasmatiques de lopéramide entre les groupes de volontaires avec ou sans co-administration de quinidine, l'observation de ces effets respiratoires centraux suggère bien que, malgré sa présence dans d'autres tissus, la P-gp occupe une place particulière et essentielle au niveau de la BHE (36).

D'autres exemples de neurotoxicité peuvent être cités. Plusieurs études menées sur des souris invalidées

pour le gène *mdr1a* ont témoigné d'importantes modifications dans la pharmacocinétique de médicaments substrats de la P-gp. Ainsi, il a été observé, chez ces animaux, que le passage intracérébral de la digoxine, un glycoside digitalique, était multiplié par 35 par rapport à des souris sauvages (37). Il en va de même pour la cyclosporine, un immunosuppresseur, dont la concentration dans le SNC des rongeurs transgéniques était 55 fois plus élevée que chez les souris exprimant *mdr1a* (37). Il est intéressant également de mentionner la neurotoxicité liée à l'usage de substances antiparasitaires issues de la famille des avermectines. Ce phénomène fut découvert fortuitement suite à l'administration d'un traitement à base d'ivermectine à des souris de laboratoires mutées. Il fut constaté que les rongeurs invalidés pour le gène *mdr1a* présentaient une accumulation cérébrale du produit 80 à 100 fois plus importante par rapport aux souris sauvages, ce qui se traduisait par une toxicité accrue allant jusqu'à la mort de l'animal (38). Outre les rongeurs, l'espèce canine fit aussi l'objet d'études dans ce domaine. Les races dites anglaises (collie et bobtail) sont beaucoup plus sensibles que les autres aux vermifuges contenant des avermectines (par exemple, le Stronghold®). Ces chiens peuvent développer des signes neurologiques très sérieux même à des doses thérapeutiques ou infra-thérapeutiques. Il semble établi que cela soit dû à une mutation particulière du gène *MDR1*, occasionnant une importante déficience de la P-gp (9, 12, 20, 21, 22).

Somme toute, des médicaments à action périphérique peuvent causer une neurotoxicité insoupçonnée si la P-gp ne remplit pas correctement son rôle au niveau de BHE (ex : lopéramide, digoxine, ivermectine, cyclosporine, vinblastine, ...). Il faut noter que les médicaments à action centrale peuvent, également, être concernés par ce problème. Effectivement, une altération de la P-gp peut imiter une situation de surdosage. Il est important de ne pas écarter cette hypothèse lors d'analyses toxicologiques. Par exemple, une étude révèle que l'usage de la nortriptyline dans le traitement de dépressions est plus fréquemment associé à un phénomène d'hypotension orthostatique chez des patients 3435TT par rapport à des individus 3435CC, en accord avec une activité moindre de la P-gp pour l'allèle 3435T (14).

Les causes d'une déficience de la P-gp et, par conséquent, de la neurotoxicité qui en découle sont multiples. D'une part, les polymorphismes 1236C>T, 2677G>T/A et 3435C>T, déjà décrits auparavant et présents au sein du gène *ABCB1*, jouent un rôle non négligeable dans la variabilité individuelle, source d'hétérogénéité des réponses thérapeutiques. D'autre part, il existe tout un réseau de régulations transcriptionnelles autour du gène *ABCB1*. L'ensemble de ces voies de signalisation est complexe et reste encore mal compris à ce jour (6). Il semble-

rait qu'au niveau de la région promotrice du gène humain *ABCB1*, existent plusieurs éléments tels que GC-box, Y-box, p-53 element, SXR element, NF- $\kappa$ B element, HSE,... (23). Parmi ceux-ci, figurent des sites de liaison pour des facteurs de transcription sensibles aux signaux environnementaux (stress oxydatif, hypoxie, inflammation, xénobiotiques,...). Certains de ces signaux vont augmenter l'expression de la P-gp et d'autres, au contraire, vont la diminuer (5).

À titre d'exemple, l'inflammation est un facteur qui se retrouve dans la majorité des pathologies neurologiques. Une telle réaction immunologique est responsable de la libération de nombreuses cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ ,...). Ces médiateurs inflammatoires semblent affecter l'expression du gène *ABCB1*. Effectivement, plusieurs études démontrent une corrélation entre inflammation et modulation de la P-gp mais le mécanisme exact qui régit ce rapport est loin d'être clair. Des scientifiques ont montré que l'injection intracrânienne de lipopolysaccharide (LPS, une endotoxine bactérienne) à des rats pouvait réduire l'expression de la P-gp au niveau de la BHE. Sous l'influence de ce stimulus inflammatoire, ils ont pu, en effet, observer l'apparition de symptômes de neurotoxicité liés à une augmentation des concentrations cérébrales de la digoxine, un médicament substrat de la P-gp (39). Même s'il est évident que les messagers inflammatoires sont à l'origine de ce phénomène, il est difficile de savoir si leur action passe réellement par la régulation transcriptionnelle du transporteur d'efflux ou si elle est juste le résultat d'une augmentation de la perméabilité des jonctions serrées. Par ailleurs, d'autres études suggèrent que l'inflammation à un stade chronique induit, contrairement à l'inflammation aiguë, une augmentation de l'expression de la P-gp (5, 6, 40). Outre la dimension génétique, les interactions potentielles peuvent représenter un réel problème du point de vue clinique. Un des mécanismes pouvant expliquer ce problème est la compétition de deux substrats pour le transporteur (ex : digoxine et olanzapine, Tableau 1). Les autres causes reposent sur l'altération de l'expression ou de l'activité de la P-gp par l'un des xénobiotiques impliqués dans l'interaction. Considérés comme inhibiteurs du complexe d'efflux, ces composés sont capables soit de se lier directement à la P-gp, soit d'inhiber l'hydrolyse d'ATP, soit d'altérer la régulation transcriptionnelle du gène *ABCB1*. De nombreux inhibiteurs de la P-gp ont déjà pu être répertoriés (Tableau 1). Il faut noter que certaines de ces substances peuvent tout aussi bien interagir avec d'autres transporteurs ou enzymes de métabolisation, en particulier le CYP3A4. Ce manque de spécificité rend, malheureusement, l'analyse des interactions parfois difficile à interpréter (24).

Un dernier sujet de questionnement est l'influence de l'âge et la polymédication qui est fréquemment associée. Effectivement, le vieillissement augmente la vulnérabilité du SNC et cela pourrait passer, entre

autres, par une diminution de l'expression de la P-gp au niveau de la BHE. L'étude menée par Bartels *et al.* consistait à étudier l'activité cérébrovasculaire de la P-gp chez 17 personnes d'âges différents via la mesure par PET (Positron Emission Tomography) des taux de [ $^{11}$ C]-vérapamil, substrat du transporteur. Les résultats ont montré que les sujets plus âgés présentaient des concentrations cérébrales significativement plus élevées par rapport aux sujets jeunes, ce qui suggère une diminution de l'activité de la P-gp avec l'âge. À cause de cette déficience, la BHE ne remplit plus correctement son rôle de protection du cerveau. Cet organe est, dès lors, plus exposé à l'accumulation de substances neurotoxiques. D'autres études complémentaires sont néanmoins nécessaires pour confirmer cette théorie (25).

## Pharmacorésistance

De nombreux médicaments montrent un passage cérébral bien inférieur à celui que laissent présager leurs propriétés physicochimiques, du seul fait de la présence de la P-gp au niveau de la BHE. Ceci explique l'absence d'effets sédatifs lors de la prise d'antihistaminiques de dernière génération ainsi que la rareté d'effets extrapyramidaux de certains antagonistes des récepteurs D2 (1). Malheureusement, ceci peut aussi expliquer le manque d'efficacité de certains médicaments employés dans le traitement de pathologies neurologiques tels que les agents anticancéreux, les antiépileptiques, les anti-VIH, les antidépresseurs, les neuroleptiques,...(1). L'échec thérapeutique observé lors de l'usage de ces classes pharmacologiques a soulevé beaucoup de questions. L'analyse des grandes maladies neurologiques concernées par ce problème de pharmacorésistance, c'est-à-dire l'épilepsie, les tumeurs cérébrales ou encore la démence associée au VIH, révèle dans certains cas l'implication d'une surexpression de la P-gp (2).

Les mécanismes sous-jacents à la surexpression de la P-gp sont complexes, divers et parfois complémentaires. Certains de ces mécanismes sont spécifiques à la pathologie concernée. D'autres ont un caractère plus général et peuvent participer à la pharmacorésistance rencontrée tant dans l'épilepsie que dans les tumeurs cérébrales ou dans la démence liée au VIH. Pour commencer, les interactions médicamenteuses en relation avec la P-gp peuvent représenter un facteur de risque. La prise concomitante d'un inducteur de la P-gp (Tableau 1) avec un antiépileptique, un anticancéreux ou encore d'autres substrats de la pompe d'efflux est susceptible de mener à une diminution d'efficacité du traitement voire même à un échec thérapeutique total. L'étendue des conséquences cliniques de l'interaction dépend des caractéristiques de l'inducteur, du patient et du substrat (24). D'autre part, il existe un système de régulation transcriptionnelle au niveau du gène *ABCB1*. Dans



la région promotrice, il existe différentes séquences de l'ADN auxquelles se lient des facteurs de transcription sensibles à des signaux extérieurs. PXR/SXR (*Pregnane/Steroid Xenobiotic Receptor*) est le facteur de transcription contrôlant *ABCB1* le mieux décrit à ce jour. Considéré comme « le régulateur maître dans la défense face aux xénobiotiques », ce récepteur nucléaire coordonne les voies de clearance via une régulation des CYP, de la P-gp et d'autres transporteurs d'efflux. PXR est activé par les dérivés stéroïdes mais également par un large nombre de xénobiotiques incluant des nutriments, des toxiques et des médicaments régulièrement prescrits tels que les anticancéreux, les inhibiteurs de protéase, les antiépileptiques, ... Après avoir démontré la présence, par immunomarquage, de PXR au niveau des cellules endothéliales de la BHE, des études ont été menées sur les capillaires cérébraux de souris transgéniques qui présentent la séquence PXR humaine (hPXR). L'exposition de ces rongeurs à un ligand de hPXR, la dexaméthasone, a montré une augmentation du taux d'ARNm issu de la transcription de *ABCB1* (via RT-PCR) et une surexpression de la P-gp (via immunomarquage et Western Blot) (41). Une augmentation de l'expression de la P-gp sous l'influence de PXR peut causer un manque d'efficacité thérapeutique et, par conséquent, une pharmacorésistance (5, 6, 23, 24). Outre les xénobiotiques, le stress cellulaire peut également avoir un impact sur ces mêmes systèmes de régulation. Inversement à l'inflammation aigue qui peut mener à une déficience de la P-gp, le stress cellulaire (exposition à des métaux lourds, à des espèces réactives oxygénées (ROS), à un stress thermique ou encore à une chimiothérapie) peut induire une surexpression de la pompe d'efflux. Des études ont montré que le stress oxydatif augmentait l'expression de la P-gp dans le cerveau de rats et, plus précisément, au niveau des cellules endothéliales de la BHE. Dans la continuité de ces observations, il a été démontré que l'exposition de cellules de capillaires cérébraux à du peroxyde d'hydrogène sur une période d'un à deux jours causait une augmentation de l'expression et de l'activité de la P-gp (42).

### Tumeurs cérébrales

Malgré d'énormes progrès réalisés dans le traitement des cancers périphériques, le cerveau reste un sanctuaire pour les tumeurs primaires et les métastases. L'explication de la faible efficacité des chimiothérapies au niveau du SNC repose, en partie, sur l'existence de la P-gp. Il a été clairement établi qu'un grand nombre d'agents anticancéreux avait une forte affinité pour la P-gp. Des anthracyclines d'origines végétale ou fongique aux alcaloïdes de la pervenche, en passant par les taxanes, tous ces substrats de la P-gp ont une pénétration cérébrale limitée par la présence du transporteur d'efflux au niveau des cellules endothéliales de la BHE (1, 6, 24, 23). Par ailleurs, la distribution cérébrale de ces anticancé-

céreux est également restreinte car la P-gp est aussi exprimée au niveau des astrocytes, de la microglie, des oligodendrocytes et des plexus choroïdes. Or les cancers qui touchent ces compartiments du SNC constituent 50% à 60% des tumeurs cérébrales primaires. Par conséquent, les anticancéreux ne peuvent atteindre que difficilement leur cible (2). De surcroît, les cellules des microvaisseaux tumoraux ou les cellules tumorales elles-mêmes semblent surexprimer la P-gp, réduisant d'autant plus l'efficacité de la chimiothérapie. Ce phénotype, dit MDR, peut être constitutif ou acquis (1, 2, 12).

Les mécanismes exacts à l'origine d'une surexpression de la P-gp dans le phénotype MDR restent encore à clarifier. Les recherches avancent la thèse d'une possible amplification du gène *ABCB1* et/ou une augmentation de sa transcription sous l'influence de xénobiotiques (PXR) ou encore d'oncogènes (23). Un nombre considérable d'études se sont penchées, plus particulièrement, sur les effets de l'oncogène codant pour p53.

L'impact de la P-gp sur la pénétration et la distribution de plusieurs médicaments anticancéreux a été investigué par l'utilisation de rongeurs déficients pour *mdr1a* et présentant un cancer neurologique. A titre d'exemple, une étude réalisée chez des souris transgéniques ayant subi une implantation intracérébrale d'un glioblastome humain montre une augmentation significative de la concentration dans le SNC de paclitaxel, anticancéreux substrat de la P-gp, par rapport aux souris sauvages. En allant plus loin, l'étude a également témoigné d'une diminution de 90% du volume de la tumeur après prétraitement des souris sauvages par un inhibiteur puissant et spécifique de la pompe d'efflux (26).

### Epilepsie

L'épilepsie affecte approximativement 1 à 2% de la population mondiale. En dépit des avancées réalisées dans le domaine, un tiers des patients épileptiques restent mal contrôlés. Il s'agit, en fait, d'une forme réfractaire de l'épilepsie caractérisée par un manque significatif de réponse aux traitements anti-convulsivants obligeant le recours à la chirurgie. La cause de cette pharmacorésistance est encore mal comprise. Similairement à l'épilepsie elle-même, l'étiologie d'un tel échec thérapeutique pourrait être multifactorielle, incluant à la fois des facteurs génétiques, environnementaux, anatomiques et biochimiques. Certaines observations ont conduit à l'exploration d'une piste en particulier : l'influence de la P-gp. Les études menées chez des individus atteints d'épilepsie réfractaire ont montré que les concentrations plasmatiques des antiépileptiques correspondaient aux taux thérapeutiques normaux. En outre, il a été observé que les patients étaient résistants à plusieurs, voire à tous les antiépileptiques,

même si leur mode d'action est totalement différent. Cela suggèrerait donc un mécanisme de résistance non spécifique qui limiterait la pénétration cérébrale des traitements, ce qui peut tout à fait correspondre à l'action de la P-gp (2, 27).

La recherche sur le sujet est relativement récente. Elle débuta, en 1995, avec Tishler *et al.* qui effectuèrent des analyses sur des échantillons de cerveaux humains. Ces derniers étaient obtenus lors d'interventions chirurgicales consistant à l'exérèse de foyers épileptogènes (sclérose hippocampale, sclérose mésiale temporale, malformations du développement cortical,...) chez des patients atteints d'épilepsie réfractaire. L'étude avait pour but de mesurer sur 19 échantillons le taux d'ARNm issu de la transcription de *ABCB1* et de comparer ce taux à celui des prélèvements de tissus cérébraux « normaux » utilisés comme contrôles. Il ressortit de cette étude que 11 patients sur 19 avaient un taux d'ARNm 10 fois plus élevé que celui retrouvé dans les contrôles (28). Cependant, l'interprétation des résultats issus d'une étude chirurgicale est difficile de par son manque de véritables tissus normaux comme point de comparaison. (1, 28). Par après, d'autres études, réalisées par coloration immuno-histochimique des lésions épileptiques, ont également témoigné d'une surexpression de la P-gp non seulement au niveau des cellules endothéliales mais également au niveau des astrocytes, des cellules gliales, des cellules neuronales, ... (2, 27, 43).

Si l'augmentation de l'expression de la P-gp chez certains patients épileptiques semble avérée, une incertitude subsiste encore sur l'origine de cette surexpression (1, 29, 30). Il subsiste encore trop de contradictions et de points à éclaircir pour pouvoir déterminer la place exacte de la P-gp dans les mécanismes de pharmacorésistance qui caractérisent l'épilepsie réfractaire. Certaines études remettent en cause aujourd'hui l'implication de la P-gp dans le transport des antiépileptiques. En effet, des modèles *in vitro* avancent que la plupart des antiépileptiques régulièrement employés dans le traitement de l'épilepsie sont peut être de moins bons substrats de la P-gp qu'initialement imaginé (30).

### **Infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)**

L'avènement du HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy* ou traitement antirétroviral hautement actif) qui comprend une association de médicaments parmi lesquels figurent les inhibiteurs de protéases (IP), les inhibiteurs nucléosidiques (NRTI) ou non nucléosidiques (NNRTI) de la reverse transcriptase, a considérablement réduit, dans les pays développés, les taux de mortalité et de morbidité liés au SIDA. Cependant, cette maladie tue encore des millions de personnes chaque année. Dans le cadre de ce problème de

Santé Publique, un important sujet de préoccupation concerne, plus particulièrement, le traitement et le contrôle de l'infection du SNC par le VIH. En raison d'une entrée restreinte des anti-VIH, le cerveau est un site idéal pour la réplication du VIH mais également un terrain propice à l'établissement de réservoirs latents de ce virus. Cela a pour conséquence le développement d'une résistance virologique ainsi que l'apparition de symptômes neurologiques tels qu'une démence et un syndrome neurodégénératif. La pénétration cérébrale des anti-HIV est limitée par la BHE. L'expression de la P-gp est probablement l'un des multiples mécanismes qui expliquent ce phénomène de pharmacorésistance aux traitements anti-VIH (1, 31).

Un ensemble d'études *in vitro* et *in vivo* attestent l'implication de la surexpression de la P-gp dans la limitation de l'accès des anti-VIH au SNC. Une première étude montra que des cellules surexprimant la P-gp étaient résistantes à la cytotoxicité induite par un IP, le saquinavir, et que l'administration concomitante d'un inhibiteur de la P-gp, la cyclosporine A, annulait ce phénomène (44). Similairement, une autre étude menée sur des cultures de cellules humaines exprimant à leur surface apicale la P-gp a démontré que l'efflux de trois IP (nelfinavir, saquinavir et indinavir) était réduit par l'association à la quinidine qui, pour rappel, est un inhibiteur de la P-gp (45). Le modèle *in vivo* confirme les observations précédentes en apportant l'évidence d'une augmentation significative des concentrations cérébrales d'IP (facteur de multiplication allant de 4 à 36) chez des souris invalidées pour le gène *mdr1a* par rapport à des souris sauvages (45,46). A côté des IP, les NRTI et les NNRTI ont fait également l'objet d'études mais dans une moindre mesure. Par exemple, des cellules infectées par le VIH ainsi qu'une lignée de cellules surexprimant la P-gp a montré une moindre accumulation du NRTI azidodeoxythymidine (AZT) par rapport à des cellules non infectées (47). De la sorte, de nombreux anti-HIV ont été répertoriés comme substrats de la P-gp (31).

Les mécanismes à l'origine de la surexpression de la P-gp pouvant expliquer le manque d'efficacité des anti-VIH ne sont, de nouveau, pas encore totalement élucidés. Il reste encore un sujet qui continue à alimenter le débat. Comment le virus arrive-t-il à pénétrer dans le SNC ? Parmi toutes les théories avancées, la P-gp pourrait là encore jouer un rôle. De récentes recherches ont jeté les bases avec l'hypothèse que, dans un premier temps, l'inflammation pouvait participer à l'entrée du VIH dans le cerveau en augmentant la perméabilité de la BHE (31). De surcroît, d'autres études ont mis en évidence une diminution de l'expression et de l'activité de la P-gp suite à l'exposition à la protéine d'enveloppe gp120 du VIH. Via l'endothelin-1 (ET-1), le VIH affaiblit la barrière qui protège le SNC du virus (48).

## PERSPECTIVES D'AVENIR

L'avenir dans ce domaine passe par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui impliquent la P-gp afin d'envisager de nouvelles approches pharmacothérapeutiques.

La difficulté de cette démarche réside dans l'évaluation précise de l'impact clinique de la présence de ce transporteur au niveau de la BHE car le cerveau humain reste un des organes les plus délicats à étudier. Effectivement, les concentrations cérébrales des xénobiotiques sont difficilement accessibles. Ces dernières années, de nouvelles méthodologies d'exploration *in vivo* ont fait leur apparition en neurologie. L'avènement de modèles d'inhibition chimique ou génétique de la P-gp a révolutionné la recherche dans le domaine. Au départ, l'utilisation des rongeurs transgéniques et des inhibiteurs de la P-gp a permis une étude qualitative de l'impact du transporteur au niveau cérébral via l'observation de signes cliniques. Aujourd'hui, les chercheurs exploitent de plus en plus ces modèles pour une étude quantitative de l'efflux généré par la P-gp. Via la mesure des concentrations intracérébrales de substrats radiomarqués de la P-gp avant et après son inhibition, il est possible de quantifier l'ampleur des implications pharmacologiques et cliniques de l'expression de *ABCB1* au niveau de la BHE (1, 15). Une autre méthode tout aussi usitée est celle dite « BEI » (*Brain Efflux Index*). Elle permet de déterminer directement le taux d'efflux exact de différents substrats de la P-gp à travers la BHE. Cette quantification est rendue possible grâce à l'injection intracérébrale simultanée chez l'animal d'un substrat radiomarqué et d'un composé de référence également radiomarqué qui ne traverse pas la BHE. Néanmoins, cette technique présente comme limites son caractère invasif et son incapacité à s'appliquer à des substrats qui sont métabolisés dans le cerveau (ex : L-dopa, mélatonine, morphine,...) (3, 34). Le point commun à ces deux méthodes est l'utilisation de ligands radiomarqués. Actuellement, il existe quelques substrats de la P-gp radiomarqués (ex : (<sup>99m</sup>Tc)sestamibi, (<sup>11</sup>C)verapamil, (<sup>11</sup>C)loperamide). Leur radioactivité peut être visualisée et mesurée grâce à deux techniques d'imagerie émergentes, PET (*Positron Emission Tomography*) et SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*). Ces technologies sensibles et non invasives permettent d'étudier la pharmacocinétique d'une molécule radiomarquée qui est injectée à des doses de traceurs et qui va se lier avec une haute affinité au récepteur ou transporteur ciblé. Dans le cadre de l'étude de la P-gp, ce n'est pas la présence du substrat sur ce transporteur qui va être évaluée mais l'absence du composé radiomarqué dans l'organe protégé par la présence de cette pompe d'efflux. Pour illustrer l'utilisation pratique de ces techniques, l'exemple déjà abordé du loperamide dont l'action centrale est annihilée par la présence de la P-gp au niveau de

la BHE peut être repris. Grâce à son dérivé radiomarqué [<sup>11</sup>C]dLop ([<sup>11</sup>C]-N-desmethyl-loperamide), il est possible de quantifier le risque de neurotoxicité lié à son usage si la P-gp est déficiente (49). Outre leur utilité dans le domaine de la recherche, ces méthodes d'imagerie pourraient s'inscrire progressivement dans la pratique médicale courante en tant qu'examens diagnostiques. Cette possibilité représente un espoir d'optimisation des traitements oncologiques. En effet, l'utilisation de radiomarqueurs chez des patients cancéreux pourrait déterminer si leur tumeur exprime le phénotype MDR médié par la P-gp et ainsi prédire l'efficacité de la chimiothérapie à long terme. Cette approche s'inscrit dans le contexte de la médecine personnalisée. Pour une évaluation correcte de l'activité de P-gp dans la tumeur, le patient devrait subir deux scans avec un radioligand, c'est-à-dire avant et après inhibition de la pompe d'efflux. Si la tumeur venait à montrer un écart trop important entre les concentrations du substrat radiomarqué de la P-gp avant et après son inhibition, cela signifierait que la personne est susceptible de ne pas répondre à la chimiothérapie. Dès lors, d'autres alternatives thérapeutiques pourraient être envisagées. Pour l'instant, cette procédure n'est exploitée que dans le cadre d'études cliniques dans le but de sélectionner des candidats pour tester de nouveaux inhibiteurs de la P-gp. Il a été possible, sur base des résultats obtenus, de déterminer quels types de tumeurs pouvaient exprimer le phénotype MDR. Dans la même optique, l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-*ABCB1* a permis de caractériser, par Western Blot, les différents types de tumeurs selon leur degré de résistance (2, 12, 15).

Une autre perspective d'avenir qui rejoint cette idée passe par l'analyse génétique des patients. D'une part, les méthodes de génotypage évoluent si rapidement qu'il sera bientôt simple de tester en routine des millions de SNPs en un seul essai. A partir d'un échantillon de sang, il sera possible d'analyser une large gamme de polymorphismes, y compris ceux qui affectent l'expression de la P-gp, et leurs impacts cliniques. Il sera, par conséquent, possible d'envisager un traitement individualisé en fonction du profil génétique du patient. D'autre part, l'exploration génétique de l'expression de *ABCB1* et d'autres complexes d'efflux offre des informations qui pourront servir dans la conception de nouveaux traitements. Par exemple, le NCI (National Cancer Institute) a mené une importante étude du phénotype MDR. L'équipe de chercheurs a analysé l'expression de l'ARNm des 48 transporteurs ABC humains dans 60 lignées de cellules cancéreuses différentes en corrélation avec les résultats obtenus pour les 1429 médicaments anticancéreux testés sur ces mêmes cellules. Les résultats de cette étude ont permis de mieux caractériser le phénotype MDR et, plus particulièrement, de voir quelle est la place de *ABCB1* dans cette résistance aux anticancéreux. Ces observations ouvrent les

portes vers la recherche de nouveaux anticancéreux et inhibiteurs de la P-gp (19, 32).

Que ce soit à titre diagnostique ou thérapeutique, la nécessité de développer des inhibiteurs de la P-gp est incontestable. Malheureusement, l'utilisation de ces derniers ne se limite, pour l'instant, qu'au domaine de la recherche. Depuis 30 ans, des études cliniques sont menées pour tenter de trouver un inhibiteur de la P-gp qui puisse aider à surmonter le phénomène MDR rencontré en oncologie mais elles n'ont que peu de succès. La recherche dans le domaine est partie d'observations *in vitro*. Il avait été observé à l'époque que le vérapamil et la cyclosporine A, inhibiteurs de la P-gp, resensibilisaient les cellules tumorales aux agents anticancéreux (50). Dans l'espoir d'observer les mêmes résultats *in vivo*, les chercheurs ont testé ces inhibiteurs sur des patients cancéreux. Ainsi, la première génération d'inhibiteurs de la P-gp a vu le jour. Outre le vérapamil et la cyclosporine A, la quinine, la rifampicine et bien d'autres inhibiteurs potentiels ont été testés sans succès. Leur manque d'affinité et de sélectivité pour la pompe d'efflux ainsi que leur haute toxicité aux doses requises expliquent leur échec. Une deuxième génération d'inhibiteurs a donc été développée. S'y retrouvent la dexniguldipine (B859-35), le valsopodar (PSC833) et le biricodar (VX-710). Moins toxiques et plus efficaces, ces agents affectaient néanmoins la biotransformation des anticancéreux par leur manque de sélectivité. En effet,

ces inhibiteurs avaient une certaine affinité pour les CYP qui métabolisent les anticancéreux. Finalement, la troisième génération d'inhibiteurs de la P-gp a été élaborée afin de pallier ce problème. Le tariquidar (XR9576) et le zosuquidar (LY336979) sont en cours d'étude. Prometteurs, Les premiers résultats montrent qu'ils sont plus sélectifs et n'altèrent pas ou peu la biotransformation des anticancéreux. Avec l'espoir que les études à venir soient concluantes, l'utilisation de ces inhibiteurs dans l'arsenal thérapeutique pourrait révolutionner le traitement du cancer. Mieux encore, cette démarche pourrait s'étendre dans l'optimisation du traitement de l'épilepsie réfractaire et du SIDA (2, 5, 15, 24).

## CONCLUSION

L'attention a été axée depuis plusieurs années sur les Cytochromes P450 mais, aujourd'hui, la problématique de la P-glycoprotéine est à considérer au même pied d'égalité. Au regard des données disponibles à ce jour, force est de constater l'ampleur de l'impact de cette protéine d'efflux, particulièrement en neurologie. Au vu de l'augmentation de l'espérance de vie, de la polymédication et des maladies neurologiques de plus en plus fréquentes, se pose la nécessité d'intégrer une réflexion autour de la P-gp dans la pratique médicale.

## RÉFÉRENCES

1. Dauchy S, Tournier N, Yousif S, Jacob A, Declèves X. Barrière hémato-encéphalique : implication transporteurs ABC en neuropharmacologie. *Réanimation* 2008 ; 17, 664-669.
2. Lee G, Bendayan R. Functional Expression and Localization of P-glycoprotein in the Central Nervous System: Relevance to the Pathogenesis and Treatment of Neurological Disorders. *Pharmaceutical Res* 2004; 21(8), 1313-1330.
3. Hosoya K, Ohtsuki S, Terasaki T. Recent Advances in the Brain-to-Blood Efflux Transport Across the Blood-Brain Barrier. *Int J Pharmaceutics* 2002; 248: 15-29.
4. Cascorbi I. Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacol Ther* 2006; 112, 457-473.
5. Bauer B, Hartz A, Fricker G, Miller D. Modulation of P-glycoprotein transport function at the Blood Brain Barrier. *Exp Biol Med* 2005; 230, 118-127.
6. Miller D, Bauer B, Hartz A. Modulation of P-glycoprotein at the Blood-Brain Barrier : Opportunities to Improve CNS Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2008; 60 (2), 196-209.
7. Cecchelli R, Berezowski V, Lundquist S, Culot M, Renffel M, Dehouck MP *et al.* Modelling of the Blood-Brain Barrier in Drug Discovery and Development. *Nature Reviews Drug Discovery* 2007; 6, 650-661.
8. <http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm>, les transporteurs ABC, page consultée le 14.11.2009
9. Vautier S, Fernandez C, Milane A, Lacomblez L, Davrinche C, Farnotti R. ABCB1 (P-glycoprotéine) et barrière hémato-encéphalique : implication dans les maladies neurologiques et leurs traitements. *J Pharm Clin* 2006 ; 25 (4), 225-235.
10. Juliano R, Ling V. A Surface Glycoprotein Modulating Drug Permeability in Chinese Hamster Ovary Cell Mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976; 455, 152-162.
11. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Calsals D, Bertino JR, Melamed MR. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem* 1990; 38(9):1277-87.
12. Demeule M, Régina A, Jodoin J, Laplante A, Dagenais C, Berthelet F, Moghrabi A *et al.* Drug transport to the brain : Key roles for the efflux pump P-glycoprotein in the blood-brain barrier. *Vascular Pharmacology* 2002; 38, 339-348.
13. Fromm M. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54, 1295-1310.



14. Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J* 2002; 2,191-196.
15. Kannan P, John C, Zoghbi SS, Halldin C, Gottesman MM, Innis RB *et al.* Imaging the Function of P-glycoprotein with Radiotracers : Pharmacokinetics and In Vivo Applications. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86 (4), 368-377.
16. Aller S, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, *et al.* Structure of P-glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-specific Drug Binding. *Science* 2009; 323(5922): 1718-1722.
17. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *PNAS* 2000; 97(7), 3473-3478.
18. Haufroid V. Genetic polymorphisms of ATP-binding cassette transporters ABCB1 and ABCC2 and their impact on drug disposition. *Curr Drug Targets* 2011; 12(5):631-46.
19. William E, Howard L. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med* 2003; 348 (6), 538-549.
20. Macdonald N, Gledhill A. Potential impact of ABCB1 (P-glycoprotein) polymorphisms on avermectin toxicity in humans. *Arch Toxicol* 2007; 81, 553-563.
21. [http://www.colle-online.com/colley/mdr1/mdr1\\_colley\\_1.htm](http://www.colle-online.com/colley/mdr1/mdr1_colley_1.htm), MDR1 et la sensibilité médicamenteuse chez certains chiens, page consultée le 02.03.2010
22. Répertoire commenté des médicaments à usage vétérinaire, CBIP. Edition 2009.
23. Labialle S, Gayet L, Marthinet E, Rigal D, Baggetto L. Transcriptional regulators of the human multidrug resistance 1 gene : Recent views. *Biochem Pharmacol* 2002; 64, 943-948.
24. Zhou SF. Structure, Function and Regulation of P-glycoprotein and its Clinical Relevance in Drug Disposition. *Xenobiotica* 2008; 38 (7-8), 802-832.
25. Bartels A, Kortekaas R, Bart J, Willemsen A, Klerk O, Vries J, *et al.* Blood-brain barrier P-glycoprotein function decreases in specific brain regions with aging: A possible role in progressive neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2009; 30, 1818-1824.
26. Gallo J, Li S, Guo P, Reed K, Ma J. The effect of p-glycoprotein on paclitaxel brain and brain tumor distribution in mice. *Cancer Res* 2003; 63, 5114-5117.
27. Kwan P, Brodie M. Potential Role of Drug Transporters in the Pathogenesis of Medically Intractable Epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (2), 224-235.
28. Tishler D, Weinberg K, Hinton D, Barbaro N, Annet G, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36, 1-6.
29. Marchi N, Gonzalez M, Nguyen M, Granata T, Janigro D. Transporters in Drug-Refractory Epilepsy : Clinical Significance. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87 (1), 13-15.
30. Cascorbi I. ABC Transporters in Drug-Refractory Epilepsy : Limited Clinical Significance of Pharmacogenetics ? *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87 (1), 15-18.
31. Varatharajan L, Thomas S. The transport of anti HIV drugs across blood-CNS interfaces: Summary of current knowledge and recommendations for further research. *Antiviral Res* 2009; 82(2), 99-109.
32. Szakacs G, Annereau J-P, Lababidi S, Shankavaram U, Arciello A, Bussey K, *et al.* (2004), Predicting drug sensitivity and resistance : Profiling ABC transporter genes in cancer cells. *Cancer Cell* 6, 129-137.
33. [http://accres.inrp.fr/accres/ressources/neurosciences/cerveau/images-et-documents-pour-la-bhe/copy\\_of\\_la-barriere-hemato-encephalique](http://accres.inrp.fr/accres/ressources/neurosciences/cerveau/images-et-documents-pour-la-bhe/copy_of_la-barriere-hemato-encephalique), la BHE, page consultée le 16.01.2010
34. Terasaki T, Ohtsuki S. Brain-to-Blood Transporters for Endogenous Substrates and Xenobiotics at the Blood-Brain Barrier : An Overview of Biology and Methodology. *J Am Soc Experim NeuroTher* 2005; 2, 63-72.
35. Schinkel A, Wagenaar E, Mol C, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; 97, 2517-24.
36. Sadeque A, Wandel C, He H, Shah S, Wood A. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68, 231-237.
37. Schinkel A, Wagenaar E, van Deemter L, Mol CA, Borst P. Absence of the mdr1a P-glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporine. *A J Clin Invest* 1995; 96, 1698-1705.
38. Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, van Deemter L, *et al.* Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 1994; 77, 491-502.
39. Goralski KB, Hartmann G, Piquette-Miller M, Renton KW. Downregulation of mdr1a expression in the brain and liver during CNS inflammation alters the in vivo disposition of digoxin. *Br J Pharmacol* 2003; 139, 35-48.
40. Seelbach MJ, Brooks TA, Egleton RD, Davis TP. Peripheral inflammatory hyperalgesia modulates morphine delivery to the brain: a role for P-glycoprotein. *J Neurochem* 2007; 102:1677-1690.
41. Bauer B, Hartz AM, Fricker G, Miller DS. Pregnane X receptor upregulation of p-glycoprotein expression and transport function at the blood-brain barrier. *Mol Pharmacol* 2004; 66:413-419.
42. Felix RA, Barrand MA. P-glycoprotein expression in rat brain endothelial cells: evidence for regulation by transient oxidative stress. *J Neurochem* 2002; 80:64-72.

43. Sisodiya MJ, Lin W, Harding B, Squier M, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002; 125:22–31.
44. Kim AE, Dintaman JM, Waddell D, Silverman J. Saquinavir, an HIV protease inhibitor, is transported by Pglycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286:1439–1445.
45. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Alastair J, Roden D, Wilkinson G. The drug transporter Pglycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 101:289–294.
46. Washington CB, Whiltshire H, Man M, Moy T, Harris S, Worth E, *et al.* The disposition of saquinavir in normal and P-glycoprotein deficient mice, rats and in cultured cells. *Drug Metab Dispos* 2000; 28:1058–1062.
47. Gollapudi S, Gupta S. Human immunodeficiency virus I-induced expression of P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 171:1002–1007.
48. Hartz AM, Bauer B, Fricker G, Miller DS. Rapid regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier by endothelin-1. *Mol Pharmacol* 2004; 66:387–394.
49. Seneca, N *et al.* Human brain imaging and radiation dosimetry of 11CN- desmethylloperamide, a PET radiotracer to measure the function of P-glycoprotein. *J Nucl Med* 2009; 50, 807–813.
50. McHugh, K, Callaghan, R. Clinical trials on MDR reversal agents. In *Multidrug Resistance: Biological and Pharmaceutical Advances in Antitumour Treatment. Research Signpost* 2007; (ed. Colabufo, N.A.) 321–354.

## SUMMARY

The blood brain barrier (BBB) is not only a passive interface between the central nervous system (CNS) and the rest of the organism, but also exhibits dynamic characteristics due, in particular, to the involvement of P-glycoprotein (P-gp). Encoded by the MDR1/ABCB1 gene, this ATP-dependent efflux transporter is localized on the luminal side of BBB endothelial cells. By preventing the cerebral accumulation of numerous endogenous compounds and xenobiotics, P-gp plays a crucial role in CNS protection and detoxification. However, it was not P-gp's physiological function that drew the attention of the scientific community, but rather its involvement in the multi-drug resistance (MDR) phenotype pertaining to some cancers. To explain the reasons why P-gp is overexpressed in some cerebral tumors and so actively participates in anticancer treatment failures, researchers began to investigate the factors that modulate its expression and activity. At present, P-gp's relevance has become well-accepted in the field of neurology. On one hand, the protein's overexpression appears to be involved in resistance mechanisms against drugs used for cancer, epilepsy, and HIV treatments. On the other hand, its deficiency is suspected to be a risk factor for a higher incidence of central side-effects in relation to some treatments. This report was aimed to provide a review of the literature focused on this efflux transporter, while highlighting the P-gp's role, modulation, and pharmacological implications. A better understanding of P-gp functioning could eventually open the door to new therapeutic targets.

## KEY WORDS

P-glycoprotein, MDR1, ABCB1, BBB

## NOTE

\* Publication tirée d'un mémoire présenté en 2010 en vue de l'obtention du titre de Pharmacien et qui a obtenu le prix du meilleur mémoire en finalité spécialisée pour l'année académique 2009-2010.

<sup>1</sup> Pharmacien Hospitalier en DES de Pharmacie Clinique, Université Catholique de Louvain.

<sup>2</sup> PharmD, PhD, EurClinChem, Laboratory of Analytical Biochemistry & Louvain center for Toxicology and Applied Pharmacology (LTAP)

## ABRÉVIATIONS

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

P-gp : P-glycoprotéine

MDR : MultiDrug Resistance

ABC : ATP-Binding Cassette

SNC : Système Nerveux Central

CYP : Cytochrome P450

Correspondance :  
**MME CATHERINE ACHEN**

E-mail: [catherine.achen@outlook.com](mailto:catherine.achen@outlook.com)

## EDOxaban (LIXIANA®) ET FIBRILLATION AURICULAIRE : UN TROISIEME ANTI-XA ENTRE EN SCENE. L'ÉTUDE ENGAGE-AF SOUS LA LOUPE

C. Hermans, C. Lambert

**L'étude ENGAGE-AF a comparé l'Edoxaban (Lixiana®), un inhibiteur direct et sélectif du facteur Xa à deux posologies (60 ou 30 mg 1x/j) chez des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire à risque modéré à élevé d'accident thrombo-embolique. Les résultats indiquent que l'Edoxaban n'est pas inférieur à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques. L'Edoxaban se montre supérieur à la warfarine pour le critère principal d'évaluation sur le plan de la sécurité, réduisant de manière significative le risque de saignement majeur.**

### INTRODUCTION

L'Edoxaban(Lixiana®)est un inhibiteur direct et réversible du facteur Xa, à délai d'action rapide, d'une durée d'action de 10 à 14 heures, administré par voie orale à raison d'une prise/jour et éliminé par le rein à raison de 50 % (1). L'étude de phase III HOKUSAI ayant inclus 8292 patients a évalué l'Edoxaban dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse au stade aigu et la prévention des récives (2). Cette étude a montré que l'Edoxaban est aussi efficace que la warfarine pour le traitement et la prévention des récives et diminue de manière significative le taux de saignements. Dans le cadre de la poursuite du vaste programme de validation des nouveaux anticoagulants oraux (NACOs), l'efficacité et la sécurité de l'Edoxaban ont été évaluées chez les patients en fibrillation auriculaire à risque d'accidents thrombo-emboliques justifiant une anticoagulation.

### L'ÉTUDE ENGAGE-AF : QUELLE MÉTHODOLOGIE ?

L'étude ENGAGE-AF (Effective anticoagulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation), dont les résultats ont été publiés dans le New England Journal of Medicine, a comparé une dose de 60 mg et une dose de 30 mg d'Edoxaban 1x/j avec la warfarine chez des sujets en FA à risque modéré à sévère

d'accident thrombo-embolique (3). Il s'agit d'une étude de non-infériorité. Pas moins de 1.393 centres répartis dans 46 pays ont pris part à cette étude de phase III, randomisée et en double aveugle, dont la phase d'inclusion a eu lieu entre novembre 2008 et novembre 2010. Pour participer, ces patients devaient être âgés de plus de 21 ans, ne pas avoir une autre indication d'anticoagulation, ne pas bénéficier d'une bithérapie antiplaquettaire, ne pas avoir d'antécédent de syndrome coronarien aigu ou d'accident vasculaire cérébral récent, un risque élevé de saignement ou une clairance de la créatinine < 30 mL/minute. Les patients ont été randomisés sur le mode 1 :1 :1 pour recevoir soit de la warfarine titrée pour atteindre un INR entre 2 et 3; soit de l'Edoxaban à la dose de 30 mg/j en 1 prise (dose faible); soit de l'Edoxaban à la dose de 60 mg/j en 1 prise (dose forte).Une réduction de 50% de la dose d'Edoxaban dans les deux groupes était possible au moment de la randomisation ou durant l'étude, en cas de clairance de la créatinine entre 30 mL et 50mL/minute, de poids <60 kg, de prise concomitante de vérapamil, de quinidine ou de dronedarone (puissants inhibiteurs de la glycoprotéine-P).

Le critère primaire d'efficacité est le nombre d'AVC ou d'embolies systémiques, l'Edoxaban étant testé en non-infériorité comparativement à la warfarine. Le critère principal de sécurité est le nombre d'hémorragies majeures, ces derniers étant définis en se basant sur les critères de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (4). Le principal critère secondaire est un composite des événements ischémiques et des décès cardiovasculaires.

### QUELS PATIENTS ONT ÉTÉ INCLUS DANS L'ÉTUDE ENGAGE-AF ?

Un total considérable de 21.105 patients a été randomisé. L'âge médian des patients était de 72 ans. Le score CHADS2 moyen était de 2,8. La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 907 jours. Le suivi médian était de 2,8 ans. Le nombre de sujets qui ont terminé l'étude sans interruption de traitement a été moins élevé dans le groupe warfarine

(n = 2.421) que dans le groupe Edoxaban à dose élevée (n = 2.621) et que dans le groupe Edoxaban à dose faible (n = 2.673), la différence étant significative lorsqu'on compare les deux doses d'Edoxaban avec la warfarine (P < 0,001). Dans le groupe warfarine, le temps médian dans la zone thérapeutique représentait 68,4% de la période de traitement, le temps moyen en représentait 64,9%. Le pourcentage de données manquantes est extrêmement faible puisqu'il n'est que de 0,5%.

## QUELLE EFFICACITÉ ANTITHROMBOTIQUE ?

Durant la période de traitement le taux d'accidents vasculaires cérébraux et d'embolies systémiques a été de 1,5%/an dans le groupe warfarine et de 1,18% dans le groupe Edoxaban 60mg 1x/j (HR 0,79 (0,63-0,99), P < 0,001 pour la non-infériorité; P = 0,02 pour la supériorité). Il a été de 1,61% dans le bras Edoxaban 30mg/j (HR 1,07 (0,87-1,31), p = 0,005 pour la non-infériorité; P = 0,44 pour la supériorité) (Figure 1). L'analyse pré-spécifiée de supériorité montre une tendance en faveur de la dose élevée d'Edoxaban par rapport à la warfarine. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux ischémiques est comparable chez les patients traités par Edoxaban 60mg 1x/j et chez ceux qui sont traités par warfarine. Elle est toutefois plus élevée pour l'Edoxaban 30mg que pour la warfarine. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques est significativement moindre pour les deux doses d'Edoxaban comparées avec la warfarine.

## QUELLES COMPLICATIONS HÉMORRAGIQUES ?

Le taux annualisé de saignements majeurs est de 3,43% avec la warfarine et de 2,75% avec la dose élevée d'Edoxaban (HR 0,80; 0,71-0,91; P < 0,001). Il est de 1,61% avec la dose faible d'Edoxaban (HR 0,47; 0,41-0,55; P < 0,001) (Figure 2). Le bénéfice en termes de sécurité de l'Edoxaban par rapport à la warfarine s'étend à tous les types d'hémorragies. Il s'agit des saignements mettant en jeu le pronostic vital, des hémorragies intracrâniennes, des saignements majeurs et des saignements non majeurs mais cliniquement significatifs. L'incidence annuelle des hémorragies intracrâniennes est de 0,39% pour l'Edoxaban 60 mg, de 0,26% pour l'Edoxaban 30 mg et de 0,85% pour la warfarine. Pour les saignements mortels, elle est de respectivement, 0,21% pour l'Edoxaban 60 mg, de 0,13% pour l'Edoxaban 30 mg et de 0,38% pour la warfarine. La diminution par rapport à la warfarine est significative pour les deux doses d'Edoxaban. La seule exception concerne les saignements gastro-intestinaux majeurs. Ces derniers sont plus fréquents avec l'Edoxaban 60 mg qu'avec la warfarine (taux annualisé de 1,51% versus 1,23%), mais plus fréquents avec la warfarine qu'avec l'Edoxaban 30 mg (1,23% versus 0,82%).

L'Edoxaban est associé à une réduction significative du taux annualisé de mortalité cardiovasculaire et à une augmentation, significative également, du bénéfice clinique net, paramètre englobant les décès de toutes causes confondues, les décès par

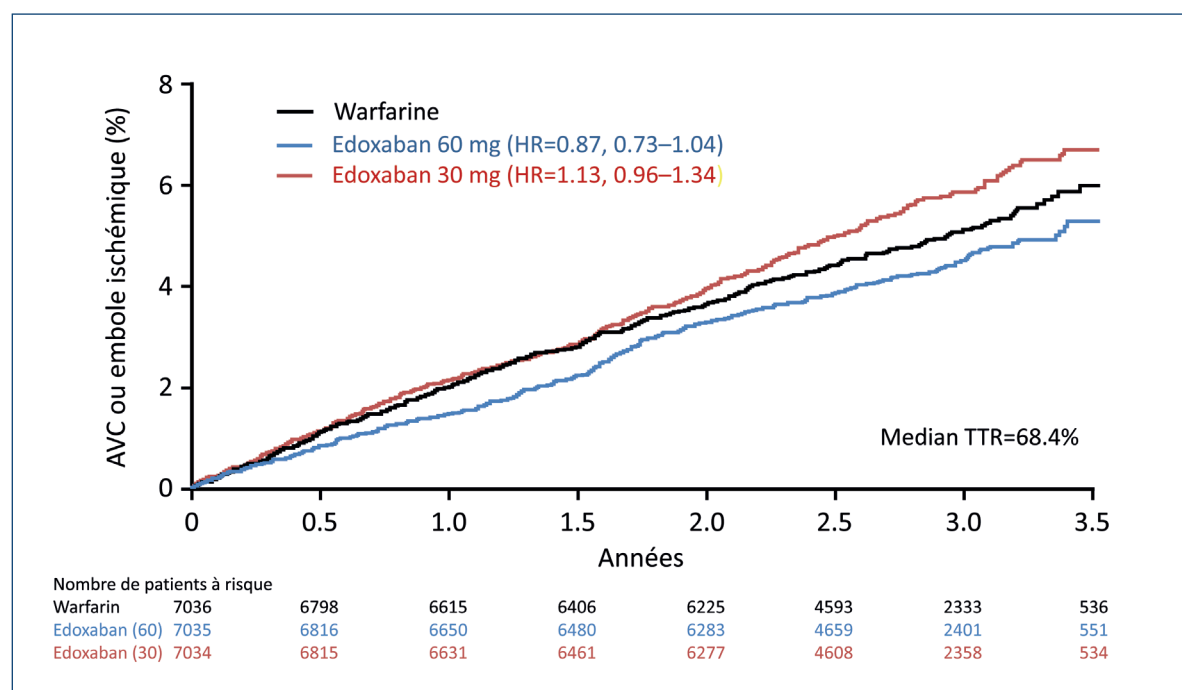


Figure 1 ► «Kaplan-Meier du critère d'efficacité primaire



AVC ou embolie systémique ainsi que les décès par saignement majeur. Le taux annualisé pour ce paramètre composite est significativement moindre chez les patients traités par Edoxaban, à dose élevée ou faible. Les résultats observés chez les patients pour lesquels une réduction de posologie s'est avérée nécessaire en raison d'une insuffisance rénale ou d'un petit poids corporel concordent avec les résultats globaux.

## DISCUSSION

Après l'étude HOKUSAI-VTE ayant démontré la non-infériorité de l'Edoxaban comparativement à la warfarine pour la prévention des récurrences d'événements thrombo-emboliques veineux, l'étude ENGAGE-AF qualifie un NACO pour le remplacement des anti-vitamines K chez les patients en FA (2). L'étude ENGAGE-AF démontre en effet que l'Edoxaban à la dose de 60 mg et 30 mg n'est pas inférieur à la warfarine pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients en FA à risque modéré à sévère.

Cette étude valide un nouvel anticoagulant oral après un inhibiteur de la thrombine, le Dabigatran (Pradaxa®, BoehringerIngelheim; étude RELY) (4) et deux autres agents ciblant également le facteur Xa à savoir le Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer; étude ROCKET-AF) (5) et l'Apixaban® (Eliquis, Pfizer/Bristol Myers-Squibb; étude ARISTOTLE) (6) et démontre un profil d'efficacité et de sécurité tout à fait favorable.

L'étude ENGAGE-AF est à ce jour la plus large étude (21105 participants) ayant évalué un nouvel anticoagulant oral avec la plus longue période de suivi (médiane de 2.8 ans). Parmi les spécificités et forces de cette étude, citons le recours à une prise mono quotidienne de l'anticoagulant oral, la randomisation entre deux posologies (30 et 60 mg) et une réduction dynamique des doses à l'inclusion et durant l'étude (15 et 30 mg) chez certains patients de telle sorte que 3 posologies ont été évaluées (15-30 et 60 mg/jour), un nombre très limité de données manquantes, la qualité de l'anticoagulation dans le groupe traité par warfarine avec un pourcentage des valeurs d'INR dans la fourchette souhaitée de 68.4 %.

Les résultats de l'étude ENGAGE-AF sont très prometteurs et démontrent que l'Edoxaban permet de réduire de manière significative et dose dépendante (davantage pour 30 mg) le risque d'hémorragies majeures et des saignements mettant en jeu le pronostic vital. Le bénéfice est également présent chez les patients pour lesquels une diminution de la dose s'est avérée nécessaire en raison d'une insuffisance rénale, d'un petit poids corporel ou de la prise concomitante d'un inhibiteur de la glycoprotéine-P.

Cette étude démontre la réduction du risque d'AVC hémorragique, retrouvé dans tous les essais cliniques avec les NACOs et apporte une nouvelle confirmation de ce bénéfice majeur des NACOs. Cette étude permet également d'évaluer le bénéfice d'une diminution de la posologie pour certains patients (petit poids, insuffisance rénale ou traitement concomi-

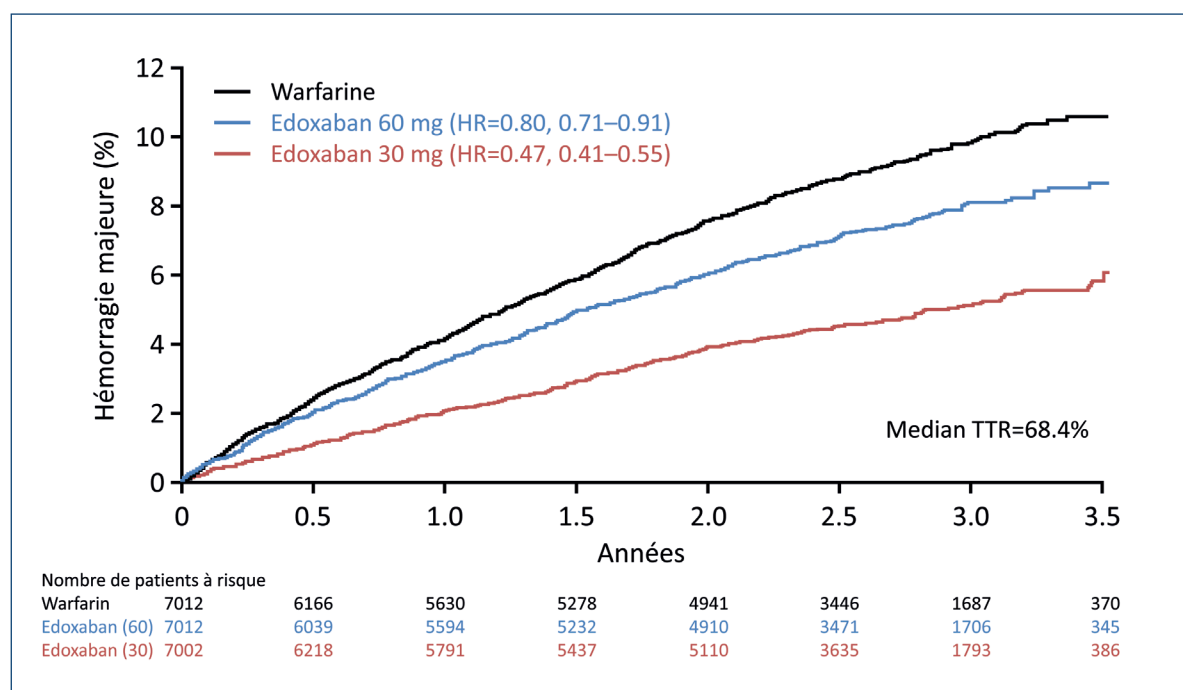


Figure 2 ► Kaplan-Meier du critère de sécurité primaire

tant pouvant majorer la concentration de l'anti-Xa). Des ajustements de dose avant randomisation ont été nécessaires chez près d'un quart des patients, suivis d'ajustements dynamiques en cours d'étude pour environ 10% des sujets. Tous ces patients ont présenté un moindre risque hémorragique sans perte apparente de l'efficacité. Ces données renforcent le principe que le traitement par NACO doit être individualisé et tenir compte de certaines variables qui justifient une adaptation de la posologie.

La publication des résultats de l'étude ENGAGE-AF a récemment permis une méta-analyse portant sur les 71683 participants inclus dans les études RELY, ROCKET AF, ARISTOTE, et ENGAGE-AF. Cette méta-analyse démontre que les nouveaux anticoagulants oraux présentent un rapport bénéfice-risque favorable, supporté par une réduction significative des accidents vasculaires cérébraux, des hémorragies intracrâniennes, de la mortalité, et une réduction des saignements majeurs. Les NACOs entraînent toutefois davantage de saignements gastro-intestinaux. Cette méta-analyse démontre que l'efficacité relative et la sécurité de 4 NACOs est cohérente à travers un large éventail de patients. Cette méta-analyse fournit enfin une vue plus complète des NACOs qui devrait les établir auprès des cliniciens comme une option thérapeutique de choix pour réduire le risque d'AVC auxquels sont exposés les patients en FA (7). Les résultats des diverses études ayant évalué l'efficacité et la sécurité des divers NOACs parmi les patients en FA ont été résumés visuellement par les auteurs dans le tableau 1.

On ne peut que se féliciter des résultats de cette nouvelle étude qui devraient renforcer la confiance ou convaincre ceux qui en douteraient encore du bénéfice des NACOs. Il n'en reste pas moins que, au-delà de cette étude et de sa publication, c'est la bonne connaissance, l'information, et prescription appropriée des NACOs qui feront leur succès sur le terrain.

### QUE RETENIR DE L'ÉTUDE ENGAGE-AF ?

1. Chez les patients en FA à risque modéré à sévère, l'Edoxaban est au moins aussi efficace que la warfarine. La dose de 60mg/j pourrait même être supérieure.
2. L'Edoxaban 60mg 1x/J diminue de 20% les saignements majeurs par rapport à la warfarine. Pour l'Edoxaban 30mg la réduction est de 53%.
3. L'Edoxaban diminue de manière significative l'incidence des hémorragies intracrâniennes et des saignements mortels.

Tableau 1 - Efficacité et sécurité des NACOs par rapport aux AVK chez les patients en FA †						
	Dabigatran 110 mgx2/j	Dabigatran 150 mgx2/j	Rivaroxaban 20 mg 1x/j	Apixaban 5 mg x2/j	Edoxaban 30 mg 1x/j	Edoxaban 60 mg 1x/j
Prévention AVC + embolie systémique	Pradaxa = AVK	Pradaxa meilleur	Xarelto = AVK * > AVK **	Apixaban meilleur	Edoxaban = AVK *	Edoxaban = AVK > AVK **
Prévention AVC ischémique	Pradaxa = AVK	Pradaxa meilleur	Xarelto = AVK	Apixaban = AVK	Edoxaban moins bon	Edoxaban = AVK
AVC hémorragique	Pradaxa meilleur	Pradaxa meilleur	Xarelto meilleur	Apixaban meilleur	Edoxaban meilleur	Edoxaban meilleur
Hémorragie majeure	Pradaxa meilleur	Pradaxa = AVK	Xarelto = AVK	Apixaban meilleur	Edoxaban meilleur	Edoxaban meilleur
Hémorragie digestive	Pradaxa = AVK	Pradaxa moins bon	Xarelto moins bon	Apixaban = AVK	Edoxaban meilleur	Edoxaban = AVK
Hémorragie cérébrale	Pradaxa meilleur	Pradaxa meilleur	Xarelto meilleur	Apixaban meilleur	Edoxaban meilleur	Edoxaban meilleur

\* Analyse ITT \*\* Analyse On-Treatment

† Tableau établi sur base des résultats des études Rely, Rocket-AF, Aristotle, Engage-AF

Gris : NACO = AVK, Rouge : NACO < AVK, Vert : NACO > AVK

## RÉFÉRENCES

1. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: a new oral direct factor xa inhibitor. *Drugs* 2011;71(12):1503-26.
2. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, *et al.* Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15.
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-104.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2013.

## SUMMARY

The ENGAGE-AF study compared edoxaban (Lixiana®), a direct and selective factor Xa-inhibitor, at two different dose levels (60 or 30mg 1x /day), in patients with nonvalvular atrial fibrillation at moderate- to high-risk of thromboembolic events. According to the study results, edoxaban was not inferior to warfarin in the prevention of stroke or systemic embolism. In terms of safety, edoxaban proved superior to warfarin at both dose levels, as it significantly reduced the risk of major bleeding.

## KEY WORDS

Atrial fibrillation, novel anticoagulant, Edoxaban.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

Le Professeur HERMANS déclare avoir reçu des honoraires de la société Daiichi-Sankyo au titre de consultant lors d'advisoryboards

Correspondance :  
**Pr Cédric HERMANS,**  
MD, PhD, FRCP (Lon, Edin)

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Unité d'Hémostase-Thrombose  
Service d'Hématologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
E-mail : [cedric.hermans@uclouvain.be](mailto:cedric.hermans@uclouvain.be)

# UNI DIAMICRON® 60mg



Un traitement de choix  
pour les diabétiques de type 2

Jusqu'à  
2 cp  
au petit  
déjeuner



**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, sécable gravé sur les deux faces; «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** La dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg:** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières:** **Sujets âgés:** UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Patients insuffisants rénaux:** chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse); il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfonyles, aux sulfamides; - 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, sulfamides, 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 adrénérergiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** • Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). • Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopenie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles 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 sulfonyles, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopenie, 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 sulfonyle ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **SURDOSAGE:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS:** UNI DIAMICRON 60mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. **Propriétés hémovasculaires.** **PRÉSENTATIONS:** boîtes de 30 ou 90 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 07/2012. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 09/2012 \*Pour une information complète se référer au RCP



# 97<sup>e</sup> 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)

XXe 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 incrélinomimétiques l'emporteraient-ils sur les bénéfiques?*  
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**

**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*

# VASCULITE D'EFFORT (EXERCISE-INDUCED VASCULITIS) ET AMLODIPINE

J-M Lachapelle, A-A Ramelet

**La vasculite d'effort est une dermatose souvent méconnue, bien que fréquente et de diagnostic clinique aisé. Elle se caractérise par des lésions érythémateuses et purpuriques, prurigineuses et discrètement douloureuses, survenant surtout chez la femme, après un effort de marche intense. Sa topographie est stéréotypée, atteignant les faces médiale et postérieure du tiers inférieur de la jambe ; ses limites sont nettes, avec respect des régions malléolaire et supramalléolaire. L'image histopathologique est celle d'une vasculite, souvent leucocytoclasique. L'affection s'estompe spontanément en une dizaine de jours. Dans le cas présent, un traitement par amlodipine, entraînant un œdème malléolaire important, a bouleversé les circonstances classiques d'apparition de la vasculite.**

## INTRODUCTION

La vasculite d'effort (*exercise-induced vasculitis*) est une entité clinique très clairement individualisée (1-4).

Nous rapportons ici une observation en tous points similaire aux observations *princeps*, mais qui tire son originalité d'une intéressante relation avec un traitement par amlodipine.

## OBSERVATION CLINIQUE

La patiente, née en 1938, a toujours joui d'une excellente santé, sans antécédents cliniques ni perturbations biologiques. Son histoire se résume à trois épisodes de vasculite d'effort, étalés dans le temps.

### Premier épisode

Celui-ci remonte à 1999 (à l'âge de 61 ans) lors d'un Congrès à Beyrouth. Le temps était ensoleillé, sec et très chaud (>30°C). Une longue marche (± 10 km) fut organisée à travers les rues de la ville, dont certains quartiers restaient dévastés après la guerre qui avait ravagé le pays. Le soir de cette randonnée

pédestre un peu éprouvante, apparaissent sur les deux jambes, essentiellement aux faces médiale et postérieure, des lésions érythémateuses, très discrètement urticariennes, mais accompagnées d'un purpura très affichant. Il n'y a pas d'œdème concomitant. Il est intéressant de constater que les lésions sont assez strictement délimitées, épargnant les régions malléolaires et supra-malléolaires, et présentant une limite abrupte, horizontale, à mi-jambe (Fig.1). Sur le plan subjectif, les lésions sont très prurigineuses et discrètement douloureuses. Le diagnostic de vasculite d'effort était évident.

Après application locale biquotidienne de furoate de mométhasone (Elocom® crème) la dermatose s'est progressivement estompée en une dizaine de jours.

Et ultérieurement, des années sans histoire.

### Deuxième épisode

Celui-ci survient en 2012 (à l'âge de 74 ans) lors d'un voyage en Birmanie. Parmi les longues randonnées au milieu des temples, l'excursion la plus éprouvante, sous une chaleur assez accablante, est la montée



**Figure 1** ► Vasculite d'effort (*exercise-induced vasculitis*). Premier épisode. Lésions érythémateuses et purpuriques bien délimitées à la face postérieure de la moitié inférieure des jambes.

au mont Poppa (764 marches), une vraie citadelle d'où la vue sur la montagne voisine (l' « Olympe » de la Birmanie), est époustouflante. Au soir de l'escalade, survient le deuxième épisode de vasculite d'effort (Fig.2), tout à fait calqué cliniquement sur le premier et dont l'évolution ultérieure est totalement similaire.

### Troisième épisode

C'est celui qui retient l'attention par son caractère quelque peu inédit.

En mars 2013, la patiente, qui avait toujours présenté une tension normale (13/7) vérifiée à intervalles réguliers, se soumet à un check-up internistique de routine, où l'on découvre une hypertension d'apparition récente, continue ( $\pm 17/9$ ). Un traitement par amlodipine (Amlor®) est instauré (10 mg/jour) mais est mal toléré, car survient un œdème important des chevilles (Fig.3), surtout marqué au lever, mais persistant toute la journée. La patiente, qui n'est pas adepte des randonnées pédestres et vit dans une certaine sédentarité, est invitée par des amis à effectuer une très courte balade ( $\pm 300$  m). C'était le quatrième jour après le début du traitement par amlodipine. Le temps était ensoleillé et très doux. Survient alors le soir une récurrence de la vasculite d'effort (Fig.4), initiée cette fois par un effort de marche minimale, ce qui est évidemment tout à fait inhabituel. Même évolution favorable que lors des deux épisodes précédents. Le traitement par amlodipine est alors interrompu et remplacé par le lisinapril (15 mg/jour) qui permet d'équilibrer la tension artérielle. C'est la fin de l'histoire à ce jour.

## DISCUSSION

### Terminologie relative à la vasculite d'effort

La vasculite d'effort a été initialement appelée purpura d'effort (4). Le terme vasculite d'effort est le plus adéquat, car il s'agit dans tous les cas d'une réelle vasculite, comme en témoignent les examens anatomopathologiques réalisés dans quelques observations, parfois discrète, parfois leucocytoclasique (Fig.5). Le terme anglais : « exercise-induced vasculitis » est de loin à la fois le plus imagé et le plus globalisant. D'autres appellations sont apparues dans la littérature, issues de cas cliniques individuels (5,6) mais elles sont trop restrictives (Tableau 1).

### Caractères anatomocliniques stéréotypés de la vasculite d'effort

Les caractères anatomocliniques de l'affection tels que décrits dans notre cas sont tellement identiques dans chaque observation que le diagnostic est obvie dès le premier coup d'œil.



**Figure 2** ► Vasculite d'effort (exercise-induced vasculitis). Deuxième épisode. Image clinique tout à fait similaire à celle observée lors du premier épisode.



**Figure 3** ► Œdème des chevilles, secondaire à la prise d'amlodipine. Il est particulièrement marqué au lever et dans la matinée.



**Figure 4** ► Vasculite d'effort (exercise-induced vasculitis). Troisième épisode. L'image clinique est calquée sur celles des deux épisodes précédents. L'œdème des chevilles, induit par la prise d'amlodipine, paraît plus discret (flèche), car la photographie est prise en fin d'après-midi.



## Hypothèses étiopathogéniques

L'étiopathogénie de l'affection reste incomplètement élucidée, mais les hypothèses les plus vraisemblables ont été colligées dans un article exhaustif (2).

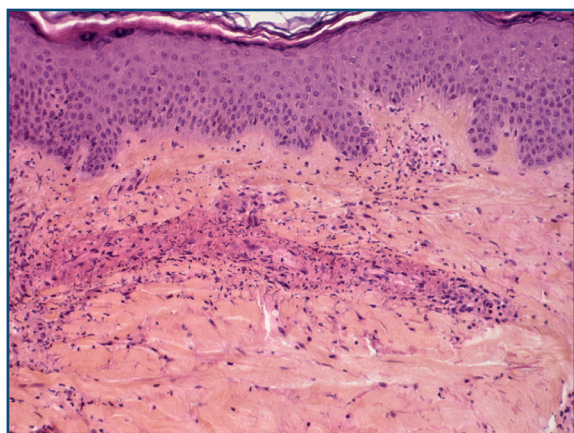
À cet égard, deux points méritent de retenir l'attention :

la plupart des sujets sont des femmes, dont plusieurs présentent soit un discret œdème des chevilles, soit un classique lipoedème ;

dans ce contexte, des problèmes de thermorégulation lors d'un effort par temps chaud surviennent, avec une hyperthermie délétère pour les fibres musculaires du mollet, accentuée par le métabolisme anaérobie des muscles avec production d'acide lactique. Approche intéressante pour expliquer la topographie élective des lésions aux faces médiale et postérieure des jambes.

## Originalité de notre observation et amlodipine

Notre patiente est une récidiviste en matière de vasculite d'effort après une marche éprouvante, prolon-



**Figure 5** ► Vasculite d'effort (exercise-induced vasculitis). Image pathognomonique de vasculite leucocyto-clastique (coloration hématoxyline – éosine – safran ; x 200).

gée, par temps chaud et sec. Mais le troisième épisode fait exception à la règle. La prise d'amlodipine depuis quelques jours a entraîné un œdème majeur des chevilles. Une promenade récréative d'à peine une demi-heure a été l'élément déclenchant de la troisième poussée. Etrange et un peu inattendu. Et cela nous amène à discuter de l'amlodipine et de ses effets secondaires.

L'amlodipine, inhibiteur calcique, est souvent recommandée par les internistes comme premier choix dans le traitement de l'hypertension artérielle, seule ou associée à d'autres hypertenseurs.

Cette médication n'est pas dénuée d'effets indésirables cutanés dont la liste, non exhaustive, est reprise dans le livre de Litt (7). Des publications récentes y font allusion, et la recherche sur Internet permet de les répertorier.

Mais, en pratique, deux effets indésirables dominent la scène :

d'une part, des poussées de « flush » du visage, plus ou moins contrôlées par des pulvérisations répétées d'eau thermale ;

d'autre part, et plus fréquemment encore, l'apparition, dès le lever, d'un œdème parfois majeur des chevilles, s'étendant dans les cas les plus sévères jusqu'à mi-jambe. L'œdème s'atténue quelque peu, mais très partiellement durant l'après-midi. Cet effet secondaire est tellement contraignant, qu'il impose l'interruption du traitement.

Et voilà donc l'histoire de notre patiente. L'œdème des chevilles a agi, tel un garrot, précipitant ainsi chez elle, une vasculite d'effort après un « effort pedestre » vraiment minimal, et ceci est tout à fait inhabituel.

## CONCLUSION

Dans le cas présent, il s'agit d'un bel exemple de syndrome palindromique.

Il invite à des pérégrinations mémoriales.

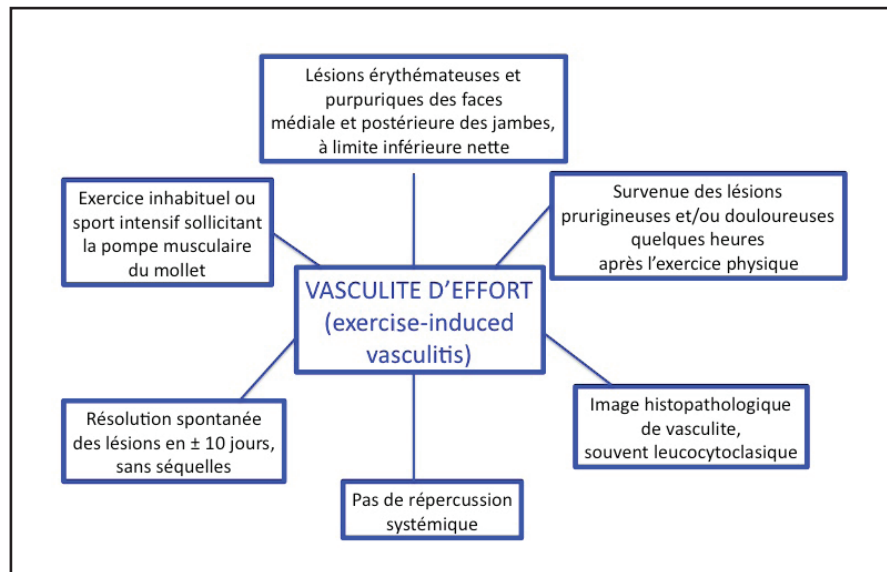
**Tableau 1 - Appellations synonymiques anglo-saxonnes de l' « exercise-induced vasculitis »**

- Exercise-induced purpura
- Golfer's vasculitis (5)
- Hiker's vasculitis
- Rambler's vasculitis
- Flip-flop vasculitis (6)



## EN PRATIQUE

Caractères anatomocliniques de la vasculite d'effort (*exercise-induced vasculitis*).



## RÉFÉRENCES

1. Ramelet A.A. Exercise-induced purpura Editorial. *Dermatology* 2004 ; 208 : 293-296.
2. Ramelet A.A. Exercise-induced vasculitis. *JEADV* 2006 ; 20 :423-427.
3. Graif Y, Teplitski V. Exercise-induced vasculitis. *Harefuch* 2013 ; 152 :389-390.
4. Ramelet A-A. Purpura d'effort (Vasculite d'effort). *Derm Actu* N°106 ; 2007 : 12-16.
5. Kelly R.I. Golfer's vasculitis vs cutaneous vasculitis exacerbated by activity. *Arch Dermatol* 2010 ; 146 :449-450.
6. Sagdeo A, Gormley RH, Wanatka et al. Purpuric eruption on the feet of a healthy young woman. « Flip-flop vasculitis » (exercise-induced vasculitis). *JAMA Dermatol* 2013 ; 149 :751-756.
7. Litt JZ. *Litt's Drug Eruptions and Reactions*. 19th edn. CRC Press, Taylor and Francis Group, 2013, 588 pp.ISBN : 978-1-84214-598-2

## SUMMARY

Exercise-induced vasculitis is an often-unrecognized or misdiagnosed clinical entity, despite its frequency and clear-cut symptoms. This condition is characterized by pruritic and discretely painful erythematous and purpuric lesions, which are more or less sharply demarcated, on the medial and posterior aspects of the legs, (*i.e.*, sparing the upper-third of the legs and the malleolar areas). These lesions manifest themselves after a sustained walk. Their key histopathological features often resemble those of leucocytoclastic vasculitis. The lesions disappear spontaneously after approximately 10 days. In the present case, prior treatment by amlodipine resulted in marked edema of the ankles, along with features of vasculitis, occurring after a very short walk, which is rather uncommon.

## KEY WORDS

Exercise-induced vasculitis, exercise-induced purpura, amlodipine.

## AFFILIATIONS

Dr A-A Ramelet  
Hôpital de l'Île, Service de Dermatologie  
CH 3011 Berne (Suisse)  
email : aar@ramelet-dr.ch

Correspondance :  
**Pr J-M Lachapelle**

Université Catholique de Louvain  
Service de Dermatologie  
B-1200 Bruxelles (Belgique)  
Jean-marie.Lachapelle@uclouvain.be

# ASSOCIATION D'UNE DERMATOPOLYMYOSITE À UNE MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM : UNE PRÉSENTATION ATYPIQUE

S. Lamerant<sup>1</sup>, I. Focant<sup>2</sup>, A. Kentos<sup>3</sup>, A. Corbisier<sup>4</sup>, M. Bitar<sup>5</sup>, G. Derue<sup>6</sup>

**Nous rapportons le cas d'un patient atteint de dermatopolymyosite d'apparition brutale.**

**Maladie peu fréquente, ses critères de diagnostic sont rappelés en insistant sur l'intérêt de la recherche des divers anticorps antinucléaires dans leur implication clinique, dans l'association assez classique de la maladie à une néoplasie dans le pronostic de la maladie et dans le cas présent, une macroglobulinémie de Waldenström, pathologie inhabituellement rapportée pour son association à une dermatopolymyosite, est objectivée.**

## INTRODUCTION

La dermatopolymyosite appartient au groupe des myopathies inflammatoires. Sa prévalence est de un pour cent mille dans la population générale (1). Depuis 1975, plusieurs algorithmes de diagnostic ont été proposés. Selon la classification de l'*European Neuromuscular Center* (ENMC) de 2004 (2), le diagnostic de dermatopolymyosite repose sur des critères cliniques –une faiblesse musculaire proximale et des signes cutanés typiques-, des critères biologiques –l'élévation des enzymes musculaires sériques-, des critères para-cliniques –l'électromyographie, la résonance magnétique nucléaire des masses musculaires, la recherche d'auto-anticorps- ; finalement, des critères histologiques sont proposés : la biopsie musculaire ou cutanée. Les complications fréquentes de la maladie sont l'atteinte respiratoire, l'atteinte cardiaque, la dysphagie et les fausses-routes par l'atteinte œsophagienne.

Dans un certain nombre de cas, la dermatopolymyosite peut être associée à un cancer sous-jacent ; l'incidence du cancer chez le patient atteint de dermatopolymyosite est de 5 à 7 fois supérieure à celle de la population générale (3). Le cancer peut être découvert avant, pendant ou après le diagnostic de dermatopolymyosite. Le pic d'incidence du diagnostic tumoral se produit dans les deux ans de part et d'autre du diagnostic de myopathie inflammatoire (4).

Les cancers les plus fréquemment incriminés (70 % des cas) sont les adénocarcinomes du col de l'utérus, du poumon, des ovaires, du pancréas, de la vessie et de l'estomac (5).

## CAS CLINIQUE

Le patient, âgé de 63 ans, est adressé à la consultation de Médecine Interne par son dermatologue après une biopsie cutanée en faveur d'une dermatopolymyosite. Le patient a en effet consulté en dermatologie quelques jours plus tôt pour l'apparition toute récente d'une éruption eczématisée au niveau du crâne, du cou, du thorax et de la partie proximale des membres supérieurs et inférieurs.

À l'anamnèse systématique, le patient se plaint de difficultés à se mouvoir depuis dix jours : il présente une perte de force des ceintures avec douleurs se manifestant initialement par des difficultés à monter l'escalier. Son état s'est maintenant dégradé avec des difficultés dans les activités de la vie quotidienne telles que l'habillement, la parole et la déglutition. Le patient parle notamment de fausses-routes à répétition. Le reste de l'interrogatoire est banal.

Dans les antécédents de ce patient indépendant, non exposé aux produits toxiques, on note un diabète de type 2 traité par antidiabétiques oraux (Metformine®), un éthylysme chronique « mondain », une sinusite chronique, une hypercholestérolémie traitée et une hypertrophie de la prostate.

À l'examen clinique, on est frappé par une éruption érythrosique eczématisée du scalp, du cou, du thorax (Fig. 1a), des bras, du torse et du dos avec des zones impétiginées sur les bras. Des papules de Gottron sont visibles sur les doigts (Fig. 1b) ainsi qu'un rash héliotrope des paupières. Le patient présente une dysphonie et une modification de la voix devenant nasonnée. L'auscultation cardio-pulmonaire est banale. On note encore une amyotrophie majeure des quadriceps et une aréflexie. Le score au testing musculaire peut être estimé à 3/5 pour les muscles proximaux et à 4/5 pour les distaux.

De la biologie (tableau 1), on retient la glycémie élevée, des CPK à 15274 u/l (valeur normale inférieure à 125 u/l). La CRP est de 25.60 mg/l. Le FAN est positif à 1/320. Le screening FAN se révèle négatif pour les marqueurs actuellement connus pour leur association à la dermatopolymyosite (dsDNA, U1RNP, Sm, SSA, SSB, Scl70, JO-1, PL7, PL12, Mi-2, PmSc175, PmSc1100, Ku, SRP, Ro-52).

La radiographie du thorax est normale. Le CT Scan thoraco-abdominal objective des condensations nodulaires lobaires inférieures gauches entourées de plages en verre dépoli. Les épreuves fonctionnelles respiratoires notent un syndrome restrictif. La résonance magnétique des membres supérieurs objective une infiltration inflammatoire des muscles des bras compatible avec le diagnostic de myosite (Fig.2). La biopsie cutanée a donc objectivé une réduction de densité capillaire ainsi que des dépôts d'IgG, IgM et de la fraction terminale du complément dans les vaisseaux de petit calibre de la jonction dermo-épidermique.

Un diagnostic de dermatopolymyosite est donc évident.

Dans le cadre de la recherche d'une néoplasie éventuellement associée, on réalise encore :

- un CT Scan thoraco-abdominal : normal ;
- des endoscopies œsophagiennes et gastro-duodénales avec biopsie : négatives ;
- une immuno-électrophorèse des protéines mettant en évidence un pic des IgM et une diminution des IgG et IgA ;
- une ponction de moelle objectivant une infiltration interstitielle par une population lymphomateuse (20 %). La répartition cellulaire objective 6 % de lymphocytes B monoclonaux exprimant le CD19, CD20, CD22, CD180, FMC 7 et CD13 ainsi qu'une monoclonalité IgM Kappa d'expression forte. Ces données sont compatibles avec le diagnostic de maladie de Waldenström.

En début d'hospitalisation, le patient reçoit des bolus intraveineux de corticoïdes puis un relais oral par Médrol® (Méthyprednisolone) 1 mg/kg. Vu l'importance des troubles de déglutition, de l'Emthexate® (Méthotrexate) hebdomadaire est introduit rapidement.

Le traitement du diabète, décompensé par la corticothérapie, est adapté.

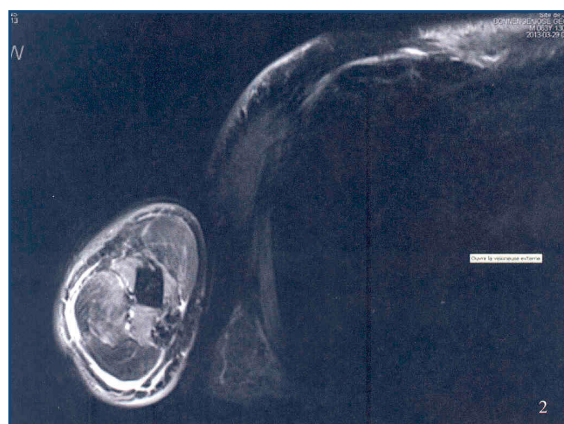
Des séances de logopédie, de kinésithérapie et de réadaptation au long cours sont entreprises.



**Figure 1a** ▶ Éruption érythrosique en « V » au niveau du thorax



**Figure 1b** ▶ Papules de Gottron



**Figure 2** ▶ Résonance magnétique : infiltration inflammatoire hyperintense T2 des muscles brachiaux. Infiltration des tissus mous sous-cutanés

Tableau 1					
Biologie (pendant hospitalisation)	Jour 1	Jour 9	Jour 20	Normes	Unités
Globules blancs	15,92	19,41	12,08	4,5 - 11	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Neutrophiles	14,23	18,08	10,98	1,51 - 7,07	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Lymphocytes	0,96	0,80	0,88	0,65 - 3,38	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
GOT	697		37	2 - 41	U/l
GPT	205		57	2 - 45	U/l
LDH	815		311	<225	U/l
Créatine Kinase	15274		217	<170	U/l
CRP ultrasensible	25,60	50,5	43,1	<10,0	mg/l
IgA	0,76			1,06 - 3,39	g/l
Complément C3	130			81 - 157	mg/dl
Complément C4	18			19- 47	mg/dl
IgG	5,73			6,52 - 12,11	g/l
IgM	2,13			0,52 - 1,48	g/l

L'évolution en cours d'hospitalisation est caractérisée par une nette régression des atteintes cutanée et musculaire, le patient pouvant maintenant se déplacer. L'atteinte de la déglutition reste critique, le patient présentant même en hospitalisation une pneumopathie inférieure droite sur fausse déglutition, d'évolution finalement favorable.

## DISCUSSION

Notre patient présente les grandes caractéristiques diagnostiques de la dermatopolymyosite (DM) (1) : les signes cutanés typiques (papules de Gottron, rash héliotrope, signe en V au niveau du torse, plaques érythémateuses, ...), la faiblesse musculaire proximale classique ainsi qu'une atteinte des muscles de la sphère ORL, des enzymes musculaires très largement supérieures à la norme ; le FAN est positif ; l'inflammation musculaire est visible en résonance magnétique nucléaire ; la biopsie cutanée est également compatible avec le diagnostic de DM.

Dans le cadre de la DM, huit anticorps anti-synthétases sont actuellement identifiés, tous dirigés contre des enzymes responsables de l'acétylation des ARN de transfert. Le plus commun et le plus connu est l'anticorps anti-Jo-1 ; sa présence (20 % des cas) indique un risque accru d'atteinte pulmonaire interstitielle, de

phénomènes de Raynaud, d'arthrite ou d'hyperkératose fissuraire des mains. Ces patients répondent généralement assez mal au traitement. Bien qu'ils soient moins fréquents, les autres anticorps de ce groupe présentent le même phénotype clinique (6).

Une autre famille d'anticorps, les Anti-Mi-2 (retrouvés dans 10 à 20 % des cas) (7) est associée à une apparition cutanée aiguë et floride de la maladie avec une bonne réponse au traitement et un meilleur pronostic.

L'association entre certains anticorps et la probabilité accrue de néoplasie a été démontrée ; l'anticorps anti-p155/140 s'associerait dans 40 % des cas à un cancer (7). Depuis peu, les anticorps anti-PM-Scl, connus pour l'association de la myosite à la sclérodermie, sont eux aussi jugés en rapport avec une néoplasie sous-jacente. L'article de Marie I. *et al.* suggère en effet que le sous-groupe de patients atteints de dermatopolymyosite avec anticorps anti-PM-Scl présente fréquemment des localisations pulmonaires et œsophagiennes néoplasiques (8).

Nous notons que chez notre patient, aucun des anticorps spécifiques n'a été mis en évidence ...

La recherche de la néoplasie doit être guidée par l'anamnèse, l'examen clinique et les tests de labo-



ratoire. Ce bilan varie selon les facteurs de risque propres du patient mais comprend généralement une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, une colonoscopie après 50 ans, un dosage de marqueurs tumoraux (9-10). Pour les femmes, un examen gynécologique et une mammographie sont préconisés et chez les hommes, un dosage du PSA. Le PET Scan est, quant à lui, un examen sensible mais son rôle dans la pratique clinique, surtout en dépistage, doit encore être le sujet d'études complémentaires. Les risques de cancer sont plus élevés chez les patients de plus de 50 ans présentant des signes cutanés sévères ou atypiques, des troubles de la déglutition, des anticorps sériques liés au cancer, sans atteinte pulmonaire interstitielle.

Chez notre patient, toute cette recherche a abouti à la découverte d'un pic IgM et au diagnostic de maladie de Waldenström.

Le lien entre hémopathies malignes et dermatopolymyosite existe et a fait l'objet d'un article du professeur Marie (11). Dans son étude, l'auteur décrit principalement des lymphomes B, T ou encore des lymphomes de Hodgkin. L'accent est surtout mis sur le pronostic plus critique des patients atteints de dermatopolymyosite et d'hémopathies malignes avec un taux de survie de 51.4 % à 5 ans. L'article suggère aussi que le syndrome anti-synthétase ou la présence de l'anticorps anti-Jo-1 constituerait un facteur de protection contre la malignité hématologique de la dermatopolymyosite.

Les corticoïdes restent la pierre angulaire du traitement. Rapidement, une thérapie par un agent d'épargne des glucocorticoïdes est conseillée pour diminuer la morbidité induite par ceux-ci. Les immunomodulateurs de première ligne sont habituellement l'Azathioprine et le Méthotrexate. Le Méthotrexate a l'avantage d'agir plus vite mais il est toxique pour le foie et le poumon. C'est ainsi que l'Azathioprine reste préférable chez les patients présentant une maladie pulmonaire interstitielle et/ou une maladie hépatique sous-jacente.

La récupération de la force musculaire constitue le meilleur indicateur de la réponse au traitement.

La durée optimale du traitement n'a pas été jusqu'à présent recommandée (12).

Pour traiter les formes résistantes au traitement, des immunoglobulines intraveineuses peuvent être envisagées. Il en est de même chez les patients présentant des complications sévères de la maladie, comme par exemple l'atteinte œsophagienne ... (13)

Chez notre patient, dès les premières administrations de corticoïdes et d'Emthexate®, une amélioration substantielle de la force musculaire a été notée. L'atteinte de la déglutition reste cependant, jusqu'à présent, peu modifiée et reste problématique pour l'évolution.

## EN PRATIQUE

- ▶ Le diagnostic d'une dermatopolymyosite repose sur une clinique riche et est souvent confirmé par des examens biologiques (atteinte musculaire) et para-cliniques.
- ▶ Elle est dans 10 à 15 % des cas liée à l'apparition d'une tumeur.
- ▶ Le développement des recherches immunitaires et la recherche des auto-anticorps innovent en matière de diagnostic et de pronostic de la maladie.
- ▶ L'association de la DM aux hémopathies malignes, rare, semble de plus mauvais pronostic.

## RÉFÉRENCES

1. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003 ; 362(9388):971-82.
2. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, *et al.* 119th ENMC international workshop : trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Nervous Disord* 2004; 14(5):337-45.
3. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy. A review of the literature. *Ann Intern Med* 1976; 84:68.
4. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992; 326:363.
5. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, *et al.* Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis : a population-based study. *Lancet* 2001; 357:96.

6. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy : an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:523-529.
7. Betteridge ZE, Gunawardena H, Mc Hug NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(2):209.
8. Marie I, Lahaxe L, Tiev K, Duval-Modeste AB, Vittecoq O, Levesque H, *et al.* Myopathies inflammatoires et anticorps anti-PM-Scl : à propos d'une série et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2010; 31(8) :540-544.
9. Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, Ly K, Lebrun V, Soria P, *et al.* Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis : a study of 40 patients. *Arch Dermatol* 2002; 138(7):885-90.
10. So MW, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B : Idiopathic Inflammatory Myopathy Associated with Malignancy : A Retrospective Cohort of 151 Korean Patients with Dermatomyositis and Polymyositis. *J Rheumatol* 2011; 38(11):2432-5.
11. Marie I, Guillevin L, Menard JF, Hatron PY, Cherin P, Amoura Z, *et al.* Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2012; 11(9):615-20.
12. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011; 11(1):6-13.
13. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K *et al.* Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis. A series of 73 patients. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1748-55.

## SUMMARY

We report herein the case of a patient suffering from acute-onset dermatopolymyositis. Our review is specifically aimed at the diagnosis of this rare disease, the role played by antinuclear antibodies, as well as the disease's association with neoplasia, and its prognosis.

In this case report, a relationship was found between dermatopolymyositis and Waldenström's macroglobulinemia, a rare disease that, in the scientific literature, has only scarcely been associated with dermatopolymyositis.

## KEY WORDS

Dermatopolymyositis, neoplasm, malignant hemopathy, Waldenström.

## NOTE

<sup>1</sup> Etudiante en Médecine - Master 3 – UCL Louvain, 2013

<sup>2</sup> Rhumatologue, service de Médecine Interne Générale, unité de Rhumatologie, CH Jolimont-Lobbes-Nivelles-Tubize – Haine St Paul

<sup>3</sup> Hématologue, service d'Onco-Hématologie, CH Jolimont-Lobbes-Nivelles-Tubize – Haine St Paul

<sup>4</sup> Dermatologue, service de Dermatologie, CHU Tivoli – La Louvière

<sup>5</sup> Radiologue, service d'Imagerie Médicale, CJ Jolimont-Lobbes-Nivelles-Tubize – Haine St Paul

<sup>6</sup> Interniste, service de Médecine Interne Générale CH Jolimont-Lobbes-Nivelles-Tubize – Haine St Paul

Correspondance :  
**MELLE SARAH LAMERANT**

Université catholique de Louvain  
Etudiante en Médecine  
Master 3 – 2013  
sarah.lamerant@student.uclouvain.be

## LA CARDIOMYOPATHIE POSTPARTUM : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE D'UN CAS DE CARDIOMYOPATHIE POSTPARTUM NON RÉVERSIBLE\*

C. Barthel<sup>(1)</sup>, C. Acasandrei<sup>(2)</sup>, J-J. Lafontaine<sup>(3)</sup>

**La cardiomyopathie péripartum (CMPP) est une maladie rare, mais grave d'étiologie inconnue, qui peut apparaître durant le dernier mois de grossesse et jusqu'à six mois après l'accouchement. Le diagnostic précoce est un élément clé pour assurer une bonne prise en charge de cette maladie, réversible dans la moitié des cas, qui doit figurer parmi les diagnostics différentiels chez une femme qui se présente pour dyspnée en péripartum.**

**Dans cet article, nous présentons un cas de cardiomyopathie post-partum diagnostiqué, traité et suivi dans notre hôpital, qui a comme particularité une évolution non favorable menant à une défaillance cardiaque irréversible, malgré la prise en charge précoce par la thérapie classique de l'insuffisance cardiaque ( $\beta$ -bloquants, IEC, diurétiques) et la cabergoline, un médicament figurant parmi les nouvelles thérapies proposées. L'échec de la thérapie médicamenteuse ouvre la discussion sur la transplantation cardiaque.**

### INTRODUCTION

La cardiomyopathie dilatée péripartum est une complication rare, mais grave de la grossesse, dont l'origine reste indéterminée. Plusieurs hypothèses étiologiques sont proposées actuellement (1-8). Avec l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde, la myopéricardite et la pathologie cardiaque préexistante, ce diagnostic figure parmi les plus importants face à un tableau de dyspnée en péripartum (1,3,6). Les critères diagnostiques de cette affection sont basés sur des signes cliniques et échographiques bien définis (1,2,6). Le traitement de l'insuffisance cardiaque peut être complété par des nouvelles molécules comme les anti-TNF, les immunoglobulines ou les inhibiteurs de la sécrétion de la prolactine (PRL) (1,2,9-12). Le pronostic est généralement favorable (1,3); chez 50% des patientes on observe une récupération ad intégrum de la fonction systolique (3). En

cas d'évolution vers une forme irréversible avec des symptômes d'insuffisance cardiaque sévère, une intervention de transplantation cardiaque peut être proposée (2,7).

### RAPPORT DU CAS

Une jeune femme de 35 ans se présente au service des urgences pour motif de dyspnée en aggravation depuis l'après-midi et ayant débutée de manière progressive à l'effort. Elle n'a pas connu d'épisode antérieur d'essoufflement. Elle se plaint également d'une toux productive. La dyspnée n'est pas associée à de la température ni à des frissons. La patiente n'a pas ressenti de douleurs thoraciques. Aucun contexte de traumatisme n'est signalé. Elle n'a ni nausées, ni vomissements, ni plaintes digestives

Parmi ses antécédents nous notons qu'elle a accouché de son troisième enfant il y a cinq jours dans un contexte de prééclampsie (HTA, OMI, protéinurie). Comme seul antécédent médical nous retenons une hypothyroïdie diagnostiquée en 2007 et corrigée par Levothyroxine 75 $\mu$ g à jeun. La patiente n'a jamais été hospitalisée. L'anamnèse des antécédents familiaux rapporte un diabète sucré de type II chez le père.

Les paramètres mesurés à l'admission sont les suivants: poids: 100kg, taille: 1.76m, T°:36.1, SatO<sub>2</sub>: 93%, PA: 140/90, FC: 124 bpm et tachypnée.

À l'examen clinique nous retenons un bon état général, et un examen clinique montrant des râles crépitants aux bases pulmonaires et des œdèmes des membres inférieurs asymétriques, plus marqués à gauche.

Dans la démarche diagnostique nous nous trouvons devant le diagnostic différentiel d'une dyspnée aiguë chez une jeune femme obèse, multipare G3P3A0, à cinq jours post-partum d'une grossesse compliquée d'une prééclampsie, sans douleur thoracique ni

**MOTS-CLEFS** ► Dyspnée, cardiomyopathie dilatée, postpartum, évolution défavorable, greffe cardiaque.

fièvre, sans antécédents significatifs à part une hypothyroïdie corrigée par Levothyroxine.

Les examens complémentaires demandés furent les suivants: ECG, biologie-sérologie (avec d-dimères, pro-BNP, troponineT, hormones thyroïdiennes, sérologie virale), gazométrie artérielle, radiographie thoracique de face et de profil et angioCT pulmonaire.

L'ECG réalisé montre une tachycardie sinusale à 120 bpm et des signes d'hypertrophie auriculaire gauche (HAG) (Figure 1).

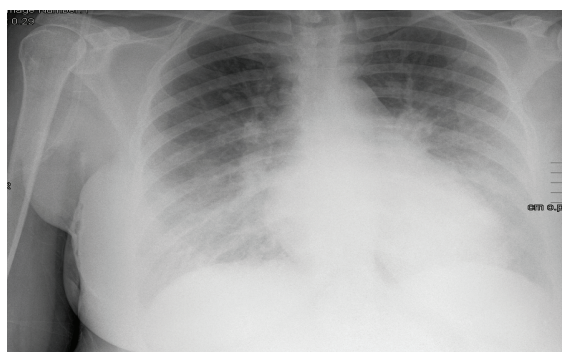
À la prise de sang, on trouve une hémoglobine (11.8 g/dl) et un hémocrite (35.9 %) normaux. Les leucocytes sont au nombre de 6880/ $\mu$ l (N 4640, Ly 1830).

La fonction rénale est dans les valeurs de la normale. Les indices de coagulation sont normaux, mais la fibrinolyse est élevée: d-dimères > 5000ng/ml (nl< 500).

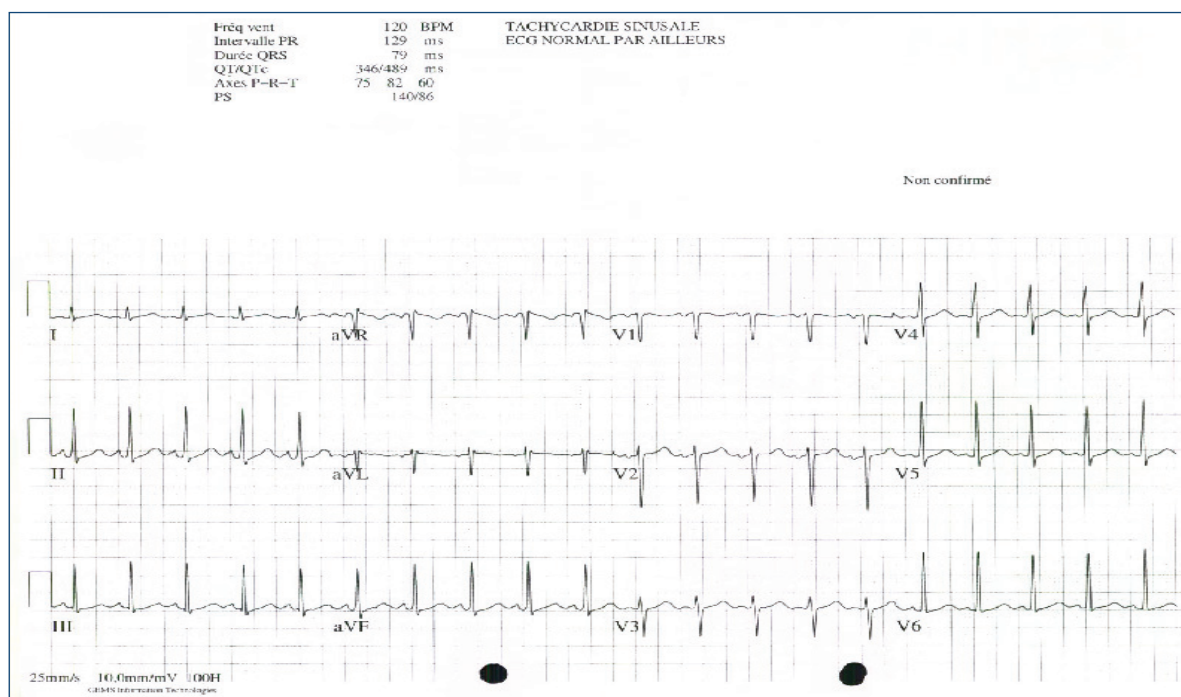
Les marqueurs de souffrance cardiaque montrent une troponineT(hs) à 0.031ng/ml (nl< 0.014) et un pro-BNP à 733.6 pg/ml (nl 0-125). Les hormones thyroïdiennes sont normales. La sérologie virale (toxoplasme, rubéole, CMV, EBV, herpes simplex, coxsackieB1-6) revient négative.

À la gazométrie nous notons une PaO<sub>2</sub> à 61.2 mmHg à la limite de l'hypoxémie. La SatO<sub>2</sub> est à 94.1 %. Par ailleurs, il y a un pH à 7.44, une PaCO<sub>2</sub> à 32.7 mmHg et un HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> à 21.6 mEq/L.

La radiographie de thorax à l'admission montre un index cardiothoracique limite avec un infiltrat périhilaire bilatéral sans signe d'épanchement pleural ni de pneumothorax (Figure 2).



**Figure 2** ► Illustration de la radiographie du thorax qui montre un index cardiothoracique limite avec un infiltrat périhilaire bilatéral sans signe d'épanchement pleural ni de pneumothorax.



**Figure 1** ► Illustration de l'ECG qui montre une tachycardie sinusale régulière à 120 bpm. Par ailleurs il existe des signes de HAG (hypertrophie de l'oreillette gauche).

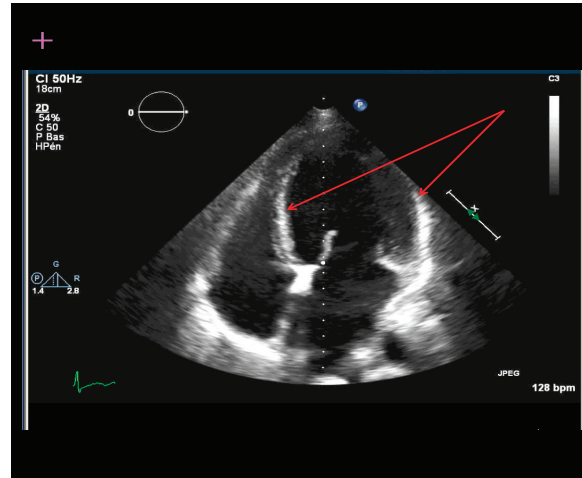


L'angioscanner réalisé ne montre pas de signes de thrombus au sein des différentes artères pulmonaires. Aucun foyer parenchymateux n'est visualisé. Il y a un discret épanchement pleural bilatéral. Il n'y a pas d'adénopathie médiastinale (Figure 3).

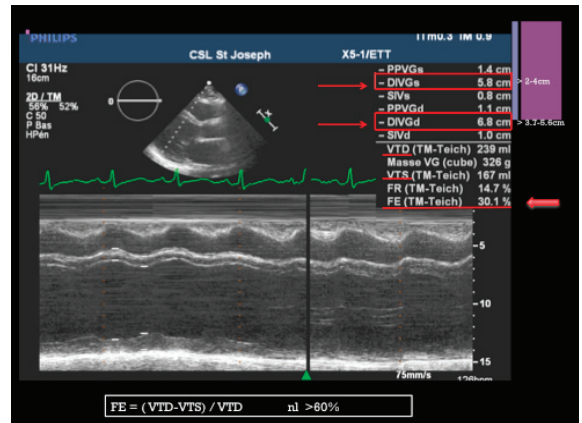


**Figure 3** ► Illustration de l'angioscanner qui ne montre pas de signes de thrombus au sein des différentes artères pulmonaires. Aucun foyer parenchymateux n'est visualisé. Mise en évidence d'un discret épanchement pleural bilatéral. Pas de signe d'adénopathie bilatérale.

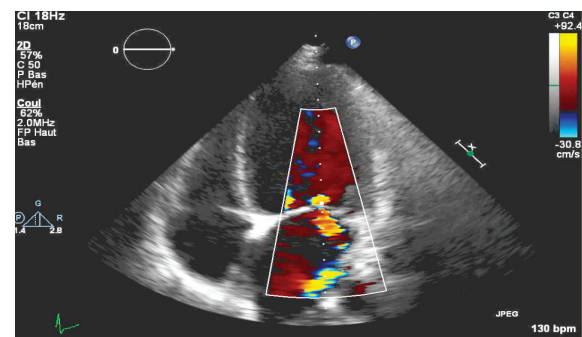
L'échographie cardiaque réalisée permet de faire le diagnostic d'insuffisance cardiaque sur cardiomyopathie dilatée avec dysfonction systolique. Le ventricule gauche présente des dimensions nettement majorées avec un DiVGd (diamètre télédiastolique du ventricule gauche) à 6.8 cm (nl DiVGd < 5.6 cm ce qui équivaut à DiVGd indexé < 2.7 cm/m<sup>2</sup> de surface corporelle) et DiVGs (diamètre télédiastolique du ventricule gauche) à 5.8 cm (nl DiVGs < 4 cm). Les parois du ventricule gauche sont normales, mais on note une hypokinésie. La fonction globale du cœur est sévèrement altérée : la fraction d'éjection (FE) est à 30.1% (nl ≥ 60%) et la fraction de raccourcissement (FR) est à 14.7% (nl ≥ 30%). Les oreillettes gauche et droite sont dilatées. Les valves sont morphologiquement normales. Il y a une insuffisance tricuspide et une insuffisance mitrale (IM) légère. L'application de la méthode de PISA (*proximal isovelocity surface area*) pour la valve mitrale montre les indices suivants: SOR (surface de l'orifice régurgitant) 14mm<sup>2</sup> (IM légère si le SOR < 20 mm<sup>2</sup>) et VR (volume régurgité) 20ml (IM légère si le VR < 30 ml). Le gradient VD-OD est mesuré à ± 35mmHg, ce qui est compatible avec une hypertension pulmonaire modérée. La veine cave présente une dilatation importante sans collapsus inspiratoire. Le débit inspiratoire est mesuré à 8L/min (Figure 4-5-6).



**Figure 4** ► Echographie cardiaque : Dynamique du VG; Hypokinésie des parois du VG.



**Figure 5** ► Echographie cardiaque : Diamètres télédiastoliques et télédiastoliques du VG augmentés. La fonction globale du VG est sévèrement altérée (FE à 30.1% et FR à 14.7%).



**Figure 6** ► Echographie cardiaque : insuffisance mitrale légère.

Valve mitrale : Valves morphologiquement normales. Pattern mitral fusionné. Insuffisance mitrale modérée (PISA: SOR 14 mm<sup>2</sup>, VR 20ml).

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

### 1. Observation clinique, attitude diagnostique, thérapeutique adoptée

Une jeune femme obèse, multipare G3P3A0, au cinquième jour post-partum d'une grossesse compliquée d'une prééclampsie, sans douleur thoracique ni fièvre et sans antécédents significatifs à part une hypothyroïdie corrigée par Levothyroxine se présente pour un premier épisode de dyspnée à caractère progressif ayant débuté à l'effort. Les diagnostics de dyspnée post-partum à exclure sont principalement l'embolie pulmonaire et la décompensation cardiaque. Dans notre cas, l'angioscanner a permis d'exclure une embolie pulmonaire. La radiographie de thorax a montré une décompensation cardiaque, confirmée à l'échocardiographie montrant une cardiomyopathie dilatée (DIVGd > 2.7 cm/m<sup>2</sup>, FEVG < 0.45, FR < 30%). La cardiomyopathie dilatée diagnostiquée correspond à tous les critères de la cardiomyopathie du post-partum (Tableau 1).

**TABLEAU 1 – Critères diagnostique CMPP (1,2,6)**

Développement d' IC durant le dernier mois de grossesse jusqu'à cinq mois postpartum.
Absence de maladie cardiaque antérieure
Cause indéterminée
Critères échocardiographiques de cardiomyopathie dilatée (DIVGd > 2.7 cm/m <sup>2</sup> , FEVG < 0.45, M-mode FR < 30%)

Le traitement initié lors de la prise en charge aux soins intensifs est celui de l'insuffisance cardiaque (Lasix 40mg ½ cpr 1x/j, Aldactone 25mg 1cpr 1x/j, Coversyl 2.5mg 1cpr 1x/j, Kredex 3.125mg 1cpr 2x/j et régime sans sel). À cette thérapie nous avons ajouté la cabergoline 0.5ug 1cpr. La patiente est mise sous anticoagulation préventive par Clexane 40mg 1x/j SC.

### 2. Discussion et argumentation du diagnostic et de l'attitude thérapeutique avec une revue de la littérature

Dans le diagnostic différentiel d'une dyspnée aiguë d'une jeune femme obèse à cinq jours post-partum avec contexte de prééclampsie figurent comme principales hypothèses l'embolie pulmonaire, la décompensation cardiaque sur CMPP, l'infarctus du myocarde, la péricardite et une cardiomyopathie préexistante (1,2,3). Un état de choc, une anémie sévère (1) ainsi que des causes pulmonaires comme une pneumonie, une pleurésie et un pneumothorax restent à exclure. L'ECG s'avère non contributif. La bio-

logie clinique oriente vers une embolie pulmonaire ou une décompensation cardiaque. Le contexte du postpartum et les d-dimères augmentés à plus de 5000pg/dl orientaient notre première hypothèse vers une embolie pulmonaire ; ce diagnostic a été écarté par l'angioCT. L'échographie cardiaque confirme le diagnostic de décompensation cardiaque sur cardiomyopathie dilatée, les autres diagnostics ayant déjà été exclus par l'examen clinique, la biologie, la radiographie et le scanner.

Le diagnostic de la cardiomyopathie dilatée se fait d'après les critères: (DIVGd > 2.7 cm/m<sup>2</sup>, FEVG < 0.45, FR < 30%) (1,2,6,7)

L'origine de la cardiomyopathie dilatée peut être idiopathique, génétique, toxique (drogues: cocaïne, alcool), médicamenteuse (antracyclines), liée à la grossesse (5%), virale (coxsackie B6, Rickettsiose, mononucléose), métabolique (hyperthyroïdie), auto-immune (lupus-érythémateux, sclérodermie, périartérite noueuse) ou liée à une cardiomyopathie extrinsèque (cardiomyopathie hypertensive) (13).

Notre cas correspond exactement aux *critères diagnostiques* d'une cardiomyopathie du postpartum (Tableau 1).

Plusieurs *facteurs de risques* cités dans la littérature sont retrouvés chez notre patiente, tels le contexte d'une grossesse avec prééclampsie, l'obésité, la multiparité et l'âge au-delà de trente ans (Tableau 2) (1,2,6,8).

**TABLEAU 2  
Facteurs de risque de la CMPP**

- Multiparité
- Âge > 30 ans
- Pré-éclampsie, HTA
- Origine africaine
- Obésité, malnutrition, toxicité
- Grossesse gémellaire
- Tocolyse prolongée

Les cinq *hypothèses physiopathologiques* proposées actuellement sont synthétisées et expliquées dans le tableau 3 (2,6).

Sur ces mécanismes physiopathologiques se basent les nouveaux concepts de thérapie par bromocriptine, anti-TNF $\alpha$  ou immunoglobulines IV et autres (tableau 4) (1,2,6,7,8). L'utilisation de ces molécules n'est pas recommandée dans le traitement de routine de la CMPP (6). Elles semblent cependant améliorer les symptômes (3).

TABLEAU 3 – Hypothèses des mécanismes physiopathologiques de la CMPP	
<b>1. Inflammation/ mécanisme cytokines</b>	↑ TNF $\alpha$ , interféron- $\gamma$ , interleukine-6, CRP, Fas, Apo-1 ↓ stat-3 → ↑ cathepsine D → PRL 16kDa = <b>proapoptose</b>
<b>2. Myocardite- virus</b>	- Plupart de CMPP présentent une inflammation du myocarde - Infiltrat de lymphocytes, macrophages + nécrose +/- fibrose - ex. EBV, CMV Parvovirus B19, HHV6 - Immunité réduite pendant la grossesse
<b>3. Chimérisme foetal</b>	- Cellules foetales avec haplotype paternel-circulent dans sang maternel - Normalement détruites par système immunitaire maternel - Greffe sur myocarde quand système immunitaire affaibli - réponse immunitaire maximale postpartum explique récupération
<b>4. Génétique</b>	
<b>5. Hémodynamique de la grossesse</b>	↑ Vol sanguin et volume d'éjection et HVG transitoire

Les «guidelines» indiquent que le traitement de l'insuffisance cardiaque sur CMPP est: IEC, diurétiques, spironolactone ou digoxine et beta-bloquants (7). Conformément aux guidelines notre patiente a reçu : Lasix 40 mg 1/2 cpr/j, Aldactone 25 mg 1 cpr/j, Coversyl 2.5 mg 1 cpr/j, Kredex 3.125 mg 2 cpr/j.

Notons l'impact sur l'allaitement maternel de la thérapie médicamenteuse: le carvedilol nécessite une interruption de l'allaitement et la cabergoline inhibe la lactation (2).

Un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (Clexane 40mg 1x/j s.c.) a été instauré durant l'hospitalisation vu le risque élevé de thrombo-embolie dans un contexte postpartum et de défaillance cardiaque. Les recommandations trouvées dans la littérature proposent un traitement d'anticoagulation prolongé durant six à douze mois dans la CMPP en cas de FEVG < 30% (2,6).

Une complication fréquente est l'arythmie cardiaque, dont la plus fréquente est la fibrillation auriculaire (2). Notre patiente a présenté des salves de tachycardie

TABLEAU 4 – Nouvelles thérapies <sup>2,6</sup>	
<b>Bromocriptine</b> (via inhibition de la sécrétion PRL)	Inhibition de la sécrétion de prolactine pour diminuer la dégradation en son métabolite pro apoptotique PRL-16kD par la cathepsine résultant de la diminution de la stat3 propre à la CMPP. Le traitement par bromocriptine en plus du traitement conventionnel semble améliorer le fonctionnement du ventricule gauche chez des femmes développant une CMPP aiguë et sévère. Cependant le nombre de patientes étudiées semble trop faible pour en tirer des conclusions définitives (2, 6,10).
<b>Immunoglobulines IV</b>	Traitement prometteur pour une amélioration de la fonction cardiaque <sup>(9)</sup> si la FE < 30% (2) ou en cas de non réponse au traitement conventionnel (1).
<b>Immunosuppresseurs/anti TNF <math>\alpha</math></b>	Traitement par immunosuppression non recommandé comme traitement empirique, mais uniquement si une composante de myocardite est mise en évidence (1,2)
<b>Pentoxifylline</b> (via inhibition TNF $\alpha$ )	Amélioration de la fonction ventriculaire et des symptômes (2, 7,6, 12), mais d'autres études sont attendues (2)

ventriculaire aux soins intensifs qui ont été contrôlées sous traitement par  $\beta$ -bloquants et magnésium.

### 3. Concordance/disconcordance avec la littérature. Originalité du cas

Les étapes du diagnostic et la prise en charge sont en concordance avec la littérature. Notre patiente ayant bénéficié d'un diagnostic précoce et d'un traitement conforme aux guidelines évolue bien au niveau clinique et biologique au cours de l'hospitalisation. Elle est suivie ensuite en ambulatoire pour contrôle échographique et adaptation du traitement.

Après deux mois elle présente une récurrence de dyspnée NYHA III avec orthopnée, sa pro-BNP antérieurement en diminution remonte à 1420pg/ml. L'échographie cardiaque montre une persistance de la dilatation VG et une dysfonction systolique, bien visualisée par échographie 2D Strain (Figure 7).

Ces signes diminuent la probabilité de récupération totale à six mois post-partum, ce qui est de mauvais pronostic. L'absence d'une amélioration clinique malgré un traitement médicamenteux optimisé et l'évolution de l'insuffisance cardiaque vers une forme irréversible, nous a amené à confier la patiente à une équipe spécialisée en insuffisance cardiaque et transplantation. Sur base des résultats d'ergospirométrie sur tapis roulant avec  $VO_2$  max à 14.4 ml/kg/min, cette dernière a lancé un bilan pré-greffe cardiaque.

En attendant, en vue d'une prévention primaire de mort subite, l'implantation d'un défibrillateur a été proposée.

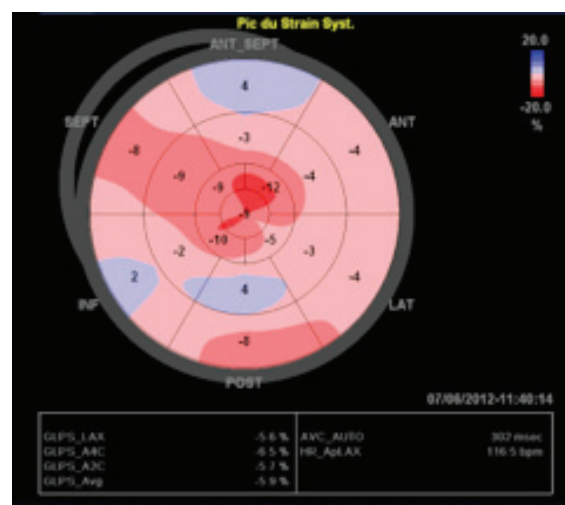
Dans la littérature, la transplantation cardiaque est réservée aux patientes avec insuffisance cardiaque sévère malgré une thérapie médicamenteuse maximale. Entretemps, une assistance ventriculaire peut être nécessaire (2). Le défibrillateur implantable est indiqué en cas d'arythmie ventriculaire et son indication peut être discutée en prévention primaire de la mort subite en cas de dysfonction myocardique sévère (14).

### 4. Conclusions et recommandations pour le lecteur

La CMPP est une cause rare de cardiomyopathie dilatée qui peut affecter les femmes enceintes durant le dernier mois de grossesse ou jusqu'à cinq mois après l'accouchement. L'étiologie reste jusqu'à présent imprécise mais plusieurs hypothèses de processus physiopathologiques ont été proposées. La suspicion d'une CMPP se base sur les signes cliniques de l'insuffisance cardiaque dans un contexte de péripartum, le diagnostic est confirmé par les signes de dysfonction systolique du VG à l'échographie

cardiaque (examen de référence)/IRM et l'exclusion de tout autre étiologie. Les diagnostics différentiels à évoquer sont l'infarctus du myocarde, la myocardite, la cardiomyopathie familiale. Le traitement est celui de l'insuffisance cardiaque (diurétiques, spironolactone, IEC,  $\beta$ -bloquants) à laquelle une nouvelle thérapie peut être associée (immunoglobulines IV, inhibiteurs de la sécrétion de la PRL, pentoxifylline ou anti TNF $\alpha$ ) même si leur efficacité doit être prouvée par de futures études.

L'introduction d'un anticoagulant est à discuter en cas de FEVG < 30 %. Le pronostic est d'autant meilleur si la maladie est diagnostiquée et traitée précocement. Une récupération totale se fait dans 50% des cas, la mortalité est rare. Une grossesse ultérieure est strictement déconseillée, surtout si la dysfonction cardiaque persiste sous traitement. Le risque de récurrence est élevé. L'insuffisance cardiaque réfractaire au traitement a comme seule solution thérapeutique la transplantation cardiaque.



**Figure 7** ► Echocardiographie 2D Strain réalisée au cours du suivi : abaissement diffus de la déformation myocardique avec un score global d'un 2 D Strain longitudinal de 5,9 % bien corrélé avec l'altération de la fraction d'éjection.



## RÉFÉRENCES

1. Bhakta, P, Biswas BK, Banerjee B. Peripartum cardiomyopathy : Review of the literature. *Yonsei Med J* 2007; 48(5): 731-747.
2. Bhattacharyya A, Basra SS, Sen P, Kar B. Peripartum cardiomyopathy A review. *Texas Heart Institute J* 2012; 39 (1): 8-16.
3. Bouabdallaoui N, De Groote P, Mouquet F. Cardiomyopathie du péripartum. *EM consulte* 2009 ; 38(6) : 995-1000.
4. Cemin R, Janardhanan R, Daves M. Peripartum cardiomyopathy : An intriguing challenge. Case report with literature review. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5(4): 268-272.
5. Fett JD. What's next in peripartum cardiomyopathy investigation? *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8(6): 743-746.
6. Tsang W, Bales AC, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. En ligne sur le site Up to Date <http://www.uptodate.com/contents/peripartum-cardiomyopathy>. 2011. Consulté le 5/6/2012.
7. Ramaraj R, Sorell VL. Peripartum cardiomyopathy : Causes, diagnosis, and treatment. *Clev Clin J Med* 2009; 76(5): 289-296.
8. Twombly KM, Wells GL. Peripartum cardiomyopathy : A current review. *J Pregnancy* 2010; 1-5.
9. Mc Namara DM, Holubkov R, Starling RC *et al.* Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-2259.
10. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, *et al.* Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010; 121(13): 1465.
11. Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, Tokarczyk T, Alvarez RJ J.R, MacGowan GA *et al.* Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1): 177.
12. Sliwa K, Skudicky DC, Hopley G, Sareli P. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart fail* 2002 ; 4(3), 305-309.
13. Vanhoverscheld L. *cours de cardiologie UCL 2011-2012*, <http://icampus.uclouvain.be/claroline/backends/download.php?url=LzE0LV9DYXJkaW9teW9wYXRoaWVzX2V0X215b2NhcmRpdGVzLnBkZg%3D%3D&cidReset=true&cidReq=MED2122>, consulté en juin 2012.

## SUMMARY

Peripartum cardiomyopathy is a rare but serious disease of unknown etiology. It may affect the mother in the last month of pregnancy or until 6 months after delivery and is reversible in nearly half of the cases. Early diagnosis is the key to ensuring that patients receive proper treatment. This clinical condition must thus be part of the differential diagnosis of women who exhibit peripartum dyspnea.

In this article, we present a case of postpartum cardiomyopathy, which was diagnosed, treated, and followed up in our hospital. Disease evolution was unfavorable and resulted in irreversible heart failure despite early standard therapy (betablockers, converting enzyme inhibitors, and diuretics), along with cabergoline, a member of a new class of molecules used for treating the condition. The failure of drug therapy has led us to consider the feasibility of heart transplantation.

## KEY WORDS

Dyspnea, dilated cardiomyopathy, postpartum, unfavorable disease evolution.

## NOTES

- (1) Assistante en médecine générale
- (2) Service de Cardiologie, Hôpital St Joseph, Arlon, Belgique
- (3) Service de Néphrologie, Hôpital St Joseph, Arlon, Belgique.

Correspondance :  
**Dr CARMEN BARTHEL**

Université Catholique de Louvain  
179 rte de Trèves  
L-6940 Niederanven  
[carmen.barthel@student.uclouvain.be](mailto:carmen.barthel@student.uclouvain.be)

**COVERAM<sup>®</sup>**

**COVERSYL<sup>®</sup> PLUS**

**COVERSYL<sup>®</sup>**

***Preterax<sup>®</sup>***



# CONGRÈS

## UCL Médecine générale

Jeudi 22  
Vendredi 23  
Samedi 24

MAI

# 2014

### Jeudi 22 mai

De 09h00 à 17h00

#### Thérapeutique

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

#### Cardiologie

- Les palpitations à 15 ans, 30 ans, 50 ans (*Cynthia Barbraud*)
- L'insuffisance cardiaque à domicile (*Laurence Gabriel*)
- Suivi après un accident coronarien aigu (*David Vancaeynest*)

#### Echange des données médicales : aspect éthique et plus-value

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

+ Remise du Prix Sonnet et présentation du projet du lauréat



#### Oncologie

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

### Samedi 24 mai

De 09h00 à 12h30

#### Allergologie

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

#### Rhumatologie

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

### Vendredi 23 mai

De 09h00 à 17h00

#### Gynécologie

- La femme enceinte malade (*Corinne Hubinont*)
- La contraception orale et non orale (*Pascale Jadoul*)
- Les MST (*Jean-Luc Squifflet*)

#### Gastroentérologie

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

#### Qualité et sécurité des données : aspect pratique

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



#### Dermatologie

- Le gland, cet inconnu (*Bernard Leroy*)
- Sport, soleil et peau (*Claire Dachelet*)
- Votre diagnostic docteur ? (*Dominique Tennstedt*)

Lieu

## UCL Bruxelles

Auditoires cliniques

Roi Baudouin B

Avenue Mounier

1200 Bruxelles

Pour plus d'informations :

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

## Directives aux auteurs...

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Citations de chapitres** : Buyschaert 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.

 **cremerconsulting.com**  
MEDICAL WRITING · TRANSLATIONS · COMMUNICATION  
Dr Gabrielle  
**CREMER CONSULTING** Contact: [info@cremerconsulting.com](mailto:info@cremerconsulting.com)  
[www.cremerconsulting.com](http://www.cremerconsulting.com) 



## Directives aux auteurs...

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief  
of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65  
Fax: 32 2 764.52.80

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



# EFEVOR-EXEL®\*

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

## La marque originale à bas prix



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



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

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

131086/dec.2013 \* Excepté 37,5mg x 7 : non remboursé



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

Que disent vos patients BPCO à propos de leurs matins ?



LE NOUVEL ANTICHOLINERGIQUE

# SEEBRI® BREEZHALER® 1X/JOUR

PUISSANT. RAPIDE. 24 HEURES.\*



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

NOUVEAU

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Dénomination du médicament:** Seebri Breezhaler 44 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **Composition et forme:** Chaque gélule contient 63 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 50 microgrammes de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur est de 55 microgrammes de bromure de glycopyrronium équivalent à 44 microgrammes de glycopyrronium. Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 23,6 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Poudre pour inhalation en gélule. Gélules transparentes de couleur orange contenant une poudre blanche et portant le code produit « GPL 50 » imprimé en noir au-dessus d'une ligne noire et le logo de la société (\*) imprimé en noir sous la ligne. **Indications thérapeutiques:** Seebri Breezhaler est indiqué chez l'adulte en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Posologie et mode d'administration:** Posologie. La dose recommandée est l'inhalation d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Seebri Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, la dose suivante doit être prise le plus tôt possible. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. Populations particulières. **Sujets âgés.** Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Seebri Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. En cas d'insuffisance rénale sévère ou en phase terminale nécessitant une dialyse, Seebri Breezhaler ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Aucune étude n'a été conduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Le glycopyrronium étant éliminé essentiellement par voie rénale, il n'est pas attendu d'augmentation importante de l'exposition systémique chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Seebri Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. **Mode d'administration.** Voie inhalée. Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Seebri Breezhaler. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif et l'administration du médicament. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** Synthèse du profil de sécurité. L'effet indésirable anticholinergique le plus fréquent est une sécheresse buccale (2,4%). La majorité des cas de sécheresse buccale rapportés ont été considérés comme possiblement liés au médicament et bénins, aucun cas sévère n'a été rapporté. Les autres effets anticholinergiques rapportés peu fréquemment sont la rétention urinaire. Des effets gastro-intestinaux incluant gastro-entérite et dyspepsie ont également été observés. Les effets indésirables en rapport avec la tolérance locale ont été : irritation de la gorge, rhinopharyngite, rhinite et sinusite. **Résumé des effets indésirables.** Les effets indésirables rapportés pendant les six premiers mois des deux études pivots de phase III conduites individuellement sur une durée de 6 et 12 mois sont présentés par classe de système d'organes MedDRA. Dans chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, pour chaque effet indésirable, la fréquence de survenue correspondante est présentée selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Effets indésirables rapportés dans la base combinée à 6 mois.** **Infections et infestations.** Nasopharyngite<sup>1)</sup> : fréquent. Rhinite : peu fréquent. Cystite : peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Hyperglycémie : peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie : fréquent. **Affections du système nerveux.** Céphalée<sup>2)</sup> : fréquent. Hypoesthésie : peu fréquent. **Affections cardiaques.** Fibrillation auriculaire : peu fréquent. Palpitations : peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Congestion au niveau des sinus : peu fréquent. Toux productive : peu fréquent. Irritation de la gorge : peu fréquent. Epistaxis : peu fréquent. **Affections gastro-intestinales.** Sécheresse buccale : fréquent. Gastro-entérite : fréquent. Dyspepsie : peu fréquent. Caries dentaires : peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Eruption cutanée : peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Douleurs des extrémités : peu fréquent. Douleur thoracique musculo-squelettique : peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires.** Infection urinaire<sup>2)</sup> : fréquent. Dysurie : peu fréquent. Rétention urinaire : peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Sensation de fatigue : peu fréquent. Asthénie : peu fréquent. **1) Plus fréquent avec le glycopyrronium qu'avec le placebo uniquement dans la base de données de 12 mois. 2) Observé plus fréquemment avec le glycopyrronium qu'avec le placebo chez le sujet âgé >75 ans uniquement.** Description spécifique des effets indésirables : Dans la base regroupant les données à 6 mois, la fréquence de la sécheresse buccale a été respectivement de 2,4% avec Seebri Breezhaler versus 1,1% avec le placebo, celle de l'insomnie de 1,0% versus 0,8% et celle de la gastro-entérite de 1,4% versus 0,9%. La sécheresse buccale a été rapportée essentiellement pendant les 4 premières semaines de traitement, avec une durée médiane de 4 semaines chez la majorité des patients. Dans 40% des cas toutefois, les symptômes ont persisté pendant la période complète de 6 mois. Aucun nouveau cas de sécheresse buccale n'a été rapporté pendant les mois 7 à 12. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **Titulaire et numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12, 5AB, Royaume-Uni, EU/1/12/788/001-006. **Délivrance:** médicament soumis à prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 18.12.2013.

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

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

BE1402173132-7/02/2014

NOVARTIS

UTHERABEL

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

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