

OCTOBRE 2014

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



Louvain médical

GRÊLE COURT CHEZ L'ENFANT : approche thérapeutique

DYSLIPIDÉMIE : un nouveau traitement par inhibiteurs du PCSK9

APHÉRÈSE THÉRAPEUTIQUE

MÉNOPAUSE : traitement substitutif

IRRADIATION ET CANCER DU SEIN

ADÉNOMES PARATHYROÏDIENS : intérêt du cathétérisme sélectif

NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU : intérêt de la microcompression
du ganglion de Gasser

CAS CLINIQUE

Pradaxa[®]

dabigatran etexilate



www.pradaxa.be



Boehringer
Ingelheim



EDITORIAL

LA RENTRÉE 2014 : POUR UNE NOUVELLE ANNÉE ACADÉMIQUE AVEC LE LOUVAIN MÉDICAL

C. Hermans 557

ACTUALITÉS EN PÉDIATRIE

ACTUALITÉS DANS LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DU GRÊLE COURT CHEZ L'ENFANT

A. De Meurichy, F. Fusaro, V. Decröes, D. Hermans 559

REVUE

LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE STRATÉGIE POUR ABAISSER LE CHOLESTÉROL LDL ET PRÉVENIR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

O.S. Descamps, G. De Backer, J.L. Balligand, A.J. Scheen, A. Persu, J. Ducobu, E.R. Rietzschel, R.P. Radermecker, M. Langlois; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis 566

LES ÉCHANGES PLASMATIQUES: REVUE DES PRINCIPES, MODALITÉS ET INDICATIONS

C. Lambert, C. Hermans 577

LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE EN 2014

A. Lestrade, F. Guilmot 587

SURVEILLANCE MAMMAIRE DES PATIENTES AYANT EU UNE IRRADIATION THORACIQUE AVANT 30 ANS

L. Delle Vigne, M. Berlière, F. Duhoux 594

INTÉRÊT DU CATHÉTÉRISME VEINEUX SÉLECTIF DES VEINES CERVICALES DANS LE BILAN DE LOCALISATION DES ADÉNOMES PARATHYROÏDIENS : À PROPOS DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. Lefebvre, L. Orioli, P. Goffette, E. Coche, F. Jamar, R. Lhommel, M. Mourad, D. Maiter 599

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. LENGELLE	B. TOMBAL
S.N. DIOP	J. LONGUEVILLE	J. VANKALCK
J. DONCKIER	A. LUTS	D. VANPEE
CH. DREZE	D. MATTER	D. VANTHUYNE
A. FERRANT	J.M. MALOTEUX	G. VERELLEN
J.L. GALA	L. MAROT	L. WILMOTTE
A. GEUBEL	J.L. MEDINA	J.C. YOMBI
P. GIANELLO	M. MELANGE	
M. GRAF	D. MOULIN	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

Administrateurs :

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

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

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

COORDINATION DE L'ÉDITION

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

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamar, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

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

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

www.louvainmedical.be

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

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

ÉDITEUR RESPONSABLE

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Folia.com

**LA MICROCOMPRESSION DU GANGLION DE GASSER
DANS LA NÉURALGIE DU TRIJUMEAU**

C. Gilliard 609

CAS CLINIQUE

**ENTÉROPATHIE POSSIBLEMENT SECONDAIRE À LA PRISE
D'OLMESARTAN**

A. Mosseray, E. Laterre, J.-C. Coche..... 617

BIOLOGIE CLINIQUE - COMMUNIQUÉ

**UNIFORMISATION DES UNITÉS EN BIOLOGIE CLINIQUE :
NOUVELLE SÉRIE EN DÉCEMBRE 2014**

P. Cammaert..... 623

DIRECTIVES AUX AUTEURS 625



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



NEW



TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine



LA SEULE **TRI**-THERAPIE AVEC UN IEC¹

REMBOURSE EN



disponibles en
30 & 90cp.











Votre partenaire dans l'hypertension

1 comprimé / jour

	PERINDOPRIL ARGININE (mg)	INDAPAMIDE (mg)	AMLODIPINE (mg)
Triplixam 5mg/1,25mg/5mg	5	1,25	5
Triplixam 5mg/1,25mg/10mg	5	1,25	10
Triplixam 10mg/2,5mg/5mg	10	2,5	5
Triplixam 10mg/2,5mg/10mg	10	2,5	10

1. A l'heure actuelle, cfr. CBIP consulté le 14/10/2014

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Triplixam 5mg/1,25mg/5mg, comprimés pelliculés - Triplixam 5mg/1,25mg/10mg, comprimés pelliculés - Triplixam 10mg/2,5mg/5mg, comprimés pelliculés - Triplixam 10mg/2,5mg/10mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION**

QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Un comprimé pelliculé de Triplixam 5mg/1,25mg/5mg contient 3,395mg de perindopril (correspondant à 5mg de perindopril arginine), 1,25mg d'indapamide et de 6,935mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 5mg/1,25mg/10mg contient 3,395mg de perindopril (correspondant à 5mg de perindopril arginine), 1,25mg d'indapamide et 13,870mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 10mg/2,5mg/5mg contient 6,790mg de perindopril (correspondant à 10mg de perindopril arginine), 2,5mg d'indapamide et de 6,935mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 5mg d'amlodipine). Un comprimé pelliculé de Triplixam 10mg/2,5mg/10mg contient 6,790mg de perindopril (correspondant à 10mg de perindopril arginine), 2,5mg d'indapamide et 13,870mg de bésilate d'amlodipine (correspondant à 10mg d'amlodipine). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé. **Triplixam 5/1,25/5mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 9,75mm de long et 5,16mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face. **Triplixam 5/1,25/10mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 10,7mm de long et 5,66mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face. **Triplixam 10/2,5/5mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 11,5mm de long et 6,09mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face. **Triplixam 10/2,5/10mg:** comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 12,2mm de long et 6,46mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Triplixam est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe perindopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE**

D'ADMINISTRATION: Posologie: Un comprimé pelliculé de Triplixam par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant le repas. L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément. **Populations particulières: Insuffisant rénal:** En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60mL/min), Triplixam 10mg/2,5mg/5mg et Triplixam 10mg/2,5mg/10mg sont contre-indiqués. Il est recommandé de commencer le traitement à la dose adéquate de l'association libre. Le suivi médical habituel devra inclure un contrôle fréquent de la créatinine et du potassium. L'utilisation concomitante du perindopril avec l'alsikiren est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire <60mL/min/1,73m²). **Insuffisant hépatique:** En cas d'insuffisance hépatique sévère, Triplixam est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, Triplixam doit être administré avec précaution, car les recommandations posologiques pour l'amlodipine chez ces patients ne sont pas établies. **Sujet âgé:** L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé. Le sujet âgé peut être traité avec Triplixam selon sa fonction rénale. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Triplixam chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS:** Patients dialysés; Patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée non traitée; Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min); Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine <60mL/min) pour les dosages de Triplixam contenant 10mg de perindopril et 2,5mg d'indapamide (càd Triplixam 10mg/2,5mg/5mg et 10mg/2,5mg/10mg); Hypersensibilité aux principes actifs, aux autres sulfamides, aux dérivés de la dihydropyridine, à tout autre IEC ou à l'un des excipients, Antécédent d'ango-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC; Angio-œdème héréditaire ou idiopathique; 2ème et 3ème trimestre de la grossesse; Allaitement; Encéphalopathie hépatique; Insuffisance hépatique sévère; Hypokaliémie; Hypotension sévère; Etat de choc, incluant le choc cardiogénique; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par ex: sténose aortique de grade élevé); Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde; Association à l'alsikiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (taux de filtration glomérulaire <60mL/min/1,73m²).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI: **Mises en garde spéciales:** **Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie:** Extrême précaution chez des patients présentant une maladie du collagène avec atteinte vasculaire, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Hypersensibilité/angio-œdème/ango-œdème intestinal:** arrêter immédiatement le traitement et garder sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. **Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation:** Utiliser avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et doit être évité chez ceux suivant une immunothérapie par venin. Interrompre temporairement le traitement par IEC pendant au moins 24h avant le traitement. **Réactions anaphylactoides pendant une aphasie des LDL:** Interrompre temporairement le traitement par IEC avant chaque aphasie. **Patients hémodialysés:** Utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients. **Grossesse:** Ne pas instaurer au cours de la grossesse. Le traitement doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié. **Encéphalopathie hépatique:** Arrêter le traitement. **Photosensibilité:** Arrêter le traitement. **Précautions**

d'emploi: Fonction rénale: Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin réalit témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être arrêté et éventuellement recommencé, soit à faible dose soit avec un seul des composants. Contrôle du potassium et de la créatinine après 2 semaines de traitement puis tous les deux mois pendant la période de stabilité thérapeutique. Non recommandé en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou de rein fonctionnel unique. Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, chez les patients avec pression artérielle basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose avec œdèmes et ascites): débiter le traitement à faible dose et augmenter progressivement. **Hypotension et déplétion hydrosodée:** Risque de brusque hypotension en présence d'un déplétion sodique préexistante (en particulier si sténose de l'artère rénale): surveillance régulière des électrolytes plasmatiques, rétablir une volémie et une pression artérielle satisfaisantes, reprendre le traitement à dose réduite ou avec un seul des composants. **Natrimie:** Les examens doivent être plus fréquents chez les sujets âgés et les cirrhotiques. **Taux de potassium:** Hyperkaliémie: Contrôle fréquent de la kaliémie si insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, âge >70 ans, diabète, des événements intercurrents tels qu'une déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres médicaments augmentant la kaliémie. Hypokaliémie: Risque chez les patients âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascites, les coronariens et les insuffisants cardiaques et rénaux, les patients présentant un intervalle QT long: contrôle de la kaliémie. **Taux de calcium:** Hypercalcémie: interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. **Hypertension rénovasculaire:** Si sténose de l'artère rénale, le traitement doit être instauré à l'hôpital, à dose faible et avec une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. **Toux sèche. Athérosclérose:** Débiter le traitement à faible dose chez les patients ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale. **Crise hypertensive. Insuffisance cardiaque/Insuffisance cardiaque sévère:** Traiter avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque. Insuffisance cardiaque sévère (classe IV): initier le traitement sous contrôle médical, à dose initiale réduite. **Sténose de l'aorte ou de la valve mitrale/cardiomyopathie hypertrophique:** Utiliser avec précaution chez les patients présentant une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. **Patients diabétiques:** En cas de diabète insulino-dépendant, le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite; contrôler la glycémie durant le premier mois et en présence d'une kaliémie basse. **Patients de race noire:** Incidence plus élevée d'ango-œdème, et vraisemblablement moins efficace sur la baisse de la pression artérielle. **Intervention chirurgicale/Anesthésie:** Arrêt du traitement un jour avant l'intervention. **Insuffisance hépatique:** Légère à modérée: traiter avec précaution. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement. **Acide urique:** Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux crises de goutte peut être augmentée. **Sujet âgé:** La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. L'augmentation de la posologie doit être réalisée avec précaution. **INTERACTIONS: Contre-indiqué:** Alsikiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. **Déconseillé:** Lithium, Alsikiren chez les patients autres que les diabétiques ou insuffisants rénaux, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, médicaments épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride, ...), sels de potassium, dantrolène (perfusion), pamplemousse ou jus de pamplemousse. **Précaution d'emploi:** Baclofène, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (dont acide acétylsalicylique à fortes doses), anti-diabétiques (insuline, hypoglycémiantes oraux), diurétiques non-épargneurs de potassium, diurétiques épargneurs de potassium (léprénone, spironolactone), médicaments induisant des torsades de pointes, amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voies systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants, digitaliques, inducteurs du CYP3A4, inhibiteurs du CYP3A4. **A prendre en compte:** Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, autres agents anti-hypertenseurs et vasodilatateurs, tétracosactide, allopurinol, agents cytotatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procainamide, anesthésiques, diurétiques (thiazidiques ou de l'anse), gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, or, metformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine, atorvastatine, digoxine, warfarine ou ciclosporine, simvastatine. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Non recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. Contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement. **FERTILITÉ:** Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** Des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le perindopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants: étourdissements, céphalées, paresthésies, vertiges, somnolence, troubles visuels, acouphènes, palpitations, flush, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dysgueisie, nausées, dyspepsie, vomissements), prurit, rash, rash maculo-papuleux, crampes musculaires, œdème des chevilles, asthénie, œdème et fatigue. Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec le perindopril, l'indapamide ou l'amlodipine et classés selon les fréquences suivantes: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 à <1/10); peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100); rare (≥1/10.000 à <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique:** **Eosinophilie:** Perindopril, peu fréquent*. **Agranulocytose:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. **Anémie aplasique:** Indapamide, très rare. **Pancytopénie:** Perindopril, très rare. **Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite:** Perindopril, très rare. **Leucopénie:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Neutropénie:** Perindopril, très rare. **Anémie hémolytique:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. **Thrombocytopénie:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Affections du système immunitaire: Réactions allergiques:** Amlodipine, très rare. **Troubles du métabolisme et de la nutrition: Hypoglycémie:** Perindopril, peu fréquent*. **Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement:** Perindopril, peu fréquent*. **Hyponatrémie:** Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée. **Hyperglycémie:** Amlodipine, très rare. **Hypercalcémie:** Indapamide, très rare. **Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques: Insomnie:** Amlodipine, peu fréquent. **Changement d'humeur (dont anxiété):** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles de l'humeur:** Perindopril, peu fréquent. **Dépression:** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles du sommeil:** Perindopril, peu fréquent. **Confusion:** Perindopril, très rare; Amlodipine, rare. **Affections du système nerveux: Etourdissements:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, fréquent. **Céphalées:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Paresthésie:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Vertiges:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare. **Somnolence:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, fréquent. **Hypoesthésie:** Amlodipine, peu fréquent. **Dysgueisie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Tremblements:** Amlodipine, peu fréquent. **Scynope:** Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, peu fréquent. **Hypertonie:** Amlodipine, très rare. **Neuropathie périphérique:** Amlodipine, très rare. **Affections oculaires: Troubles visuels:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Diplopie:** Amlodipine, peu fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe: Acouphènes:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Affections cardiaques: Palpitations:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, fréquent. **Tachycardie:** Perindopril, peu fréquent*. **Angine de poitrine:** Perindopril, très rare. **Arrythmie incluant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire):** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque:** Perindopril, très rare; Amlodipine, très rare. **Torsades de pointes (potentiellement fatales):** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections vasculaires: Flush:** Amlodipine, fréquent. **Hypotension (et effets liés à l'hypotension):** Perindopril, fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, peu fréquent. **Vascularite:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, très rare. **Accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque:** Perindopril, très rare. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Toux:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, très rare. **Dyspnée:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Bronchospasme:** Perindopril, peu fréquent. **Rhinite:** Perindopril, très rare; Amlodipine, peu fréquent. **Pneumonie à eosinophilie:** Perindopril, très rare. **Affections gastro-intestinales: Douleurs abdominales:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, fréquent. **Constipation:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Diarrhée:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Dyspepsie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Nausées:** Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Vomissements:** Perindopril, fréquent; Indapamide, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Bouche sèche:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. **Troubles du transit intestinal:** Amlodipine, peu fréquent. **Hyperplasie gingivale:** Amlodipine, très rare. **Pancréatite:** Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Gastrite:** Amlodipine, très rare. **Affections hépatobiliaires: Hépatite:** Perindopril, très rare; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Jaunisse:** Amlodipine, très rare. **Anomalies de la fonction hépatique:** Indapamide, très rare. **Possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections de la peau et du tissu sous cutané: Prurit:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Rash:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Rash maculo-papuleux:** Indapamide, fréquent. **Urticaire:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Angio-œdème:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Réactions d'hypersensibilité principalement dermatologiques chez des sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques:** Indapamide, peu fréquent. **Alopécie:** Amlodipine, peu fréquent. **Purpura:** Indapamide, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Décoloration de la peau:** Amlodipine, peu fréquent. **Hyperhidrose:** Perindopril, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Exanthème:** Amlodipine, peu fréquent. **Réactions de photosensibilité:** Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Pemphigoïde:** Perindopril, peu fréquent*. **Erythème multiforme:** Perindopril, très rare; Amlodipine, très rare. **Syndrome de Stevens-Johnson:** Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. **Dermatite exfoliative:** Amlodipine, très rare. **Nécrolyse épidermique toxique:** Indapamide, très rare. **Œdème de Quincke:** Amlodipine, très rare. **Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques: Crampes musculaires:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Oedème des chevilles:** Amlodipine, fréquent. **Arthralgie:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Myalgie:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Douleurs dorsales:** Amlodipine, peu fréquent. **Affections rénales et urinaires: Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire:** Amlodipine, peu fréquent. **Insuffisance rénale aiguë:** Perindopril, très rare. **Insuffisance rénale:** Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare. **Affections des organes de reproduction et du sein: Dysfonction érectile:** Perindopril, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Gynécomastie:** Amlodipine, peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Asthénie:** Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Fatigue:** Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. **Œdème:** Amlodipine, fréquent. **Douleur thoracique:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Douleur:** Amlodipine, peu fréquent. **Malaise:** Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. **Œdème périphérique:** Perindopril, peu fréquent*. **Pyrexie:** Perindopril, peu fréquent*. **Investigations: Prise ou perte de poids:** Amlodipine, peu fréquent. **Augmentation de l'urée sanguine:** Perindopril, peu fréquent*. **Augmentation de la créatininémie:** Perindopril, peu fréquent*. **Élévation de la bilirubine sérique:** Perindopril, rare. **Élévation des enzymes hépatiques:** Perindopril, rare; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. **Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Élévation de la glycémie:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Élévation de l'uricémie:** Indapamide, fréquence indéterminée. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: Chutes:** Perindopril, peu fréquent*. * = Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: *Belgique:* Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, 1060 Bruxelles, Belgique. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@afmps.be. *Luxembourg:* Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny-Allée Marconi, 2120 Luxembourg, Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **SURDOSAGE. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES:** Perindopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine II en angiotensine II. L'indapamide est un dérivé sulfamidé à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique. L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. **PRÉSENTATION:** Boîtes de 30, 90 comprimés de Triplixam 5mg/1,25mg/5mg, 5mg/1,25mg/10mg, 10mg/2,5mg/5mg et 10mg/2,5mg/10mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Servier Benelux S.A., Bd International 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMÉROS AMM:** TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/5mg: BE448657. TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/10mg: BE448666. TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/5mg: BE448675. TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg: BE448684. **DÉLIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR:** 02/2014. *Pour une information complète, se référer au RCP.

► **ACTUALITÉS DANS LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DU GRÊLE COURT CHEZ L'ENFANT**

A. De Meurichy, F. Fusaro, V. Decröes, D. Hermans

Louvain Med. 2014; 133 (8): 559-565

Le développement de la chirurgie digestive autologue reconstructrice, ou chirurgie de réhabilitation intestinale, a modifié le pronostic des enfants dont la fonction intestinale fait défaut, en particulier dans les situations de grêle court. Actuellement, en potentialisant les capacités d'adaptation du grêle que ce soit par des techniques nutritionnelles ou de réhabilitation chirurgicale, le pronostic de ces patients a changé. Grâce à une prise en charge multidisciplinaire dans des centres spécialisés, ces patients peuvent aujourd'hui bénéficier d'une bonne qualité de vie et être sevrés d'une alimentation parentérale, et cela y compris dans des situations qui semblaient auparavant sans espoir.

► **LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE STRATÉGIE POUR ABAISSER LE CHOLESTÉROL LDL ET PRÉVENIR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES**

O.S. Descamps, G. De Backer, J.L. Balligand, A.J. Scheen, A. Persu, J. Ducobu, E.R. Rietzschel, R.P. Radermecker, M. Langlois; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis

Louvain Med. 2014; 133 (8): 566-576

En 2003, a été découverte la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), une protéine qui active la dégradation des récepteurs des LDL, réduisant ainsi « constitutivement » la capacité du foie à éliminer du sang le cholestérol LDL. Les mutations « gain de fonction » de la PCSK9 constituent la troisième cause de l'hypercholestérolémie familiale (après les mutations du LDL récepteur et de l'apolipoprotéine B). A l'inverse, les mutations « perte de fonction » de la PCSK9 sont associées à un taux très bas de cholestérol LDL. Par hypothèse, donc, l'inhibition de PCSK9 pourrait contribuer à réduire le taux de cholestérol LDL. Actuellement, deux anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9 (l'évolocumab de AMGEN et l'alirocumab de SANOFI/REGENERON) ont déjà été testés abondamment dans des études cliniques de phases 1, 2 et 3. Leur administration sous-cutanée mensuelle ou bimensuelle permet de réduire le taux de cholestérol LDL plasmatique de 55 à 75%, avec une bonne tolérance. Deux grandes études portant sur plus de 20.000 patients examinent actuellement le bénéfice de ces molécules en termes de prévention des maladies cardiovasculaires. L'inhibition soutenue de la PCSK9 par des anticorps monoclonaux sera très probablement une nouvelle stratégie thérapeutique pour aider les patients à atteindre leurs taux cibles de cholestérol LDL et pour compenser les limites d'utilisation des statines.

► **LES ÉCHANGES PLASMATIQUES: REVUE DES PRINCIPES, MODALITÉS ET INDICATIONS**

C. Lambert, C. Hermans

Louvain Med. 2014; 133 (8): 577-586

Le terme « aphérèse » vient du grec αφαιρεσις qui signifie séparer, enlever ou retirer par la force. L'aphérèse comprend une série de procédures dont le principe commun est basé sur la séparation du sang total en ses différents composants avec l'intention de retirer ou de modifier un de ses composants avant de le restituer au patient. Cet article se propose de revoir les différentes procédures d'aphérèse, les considérations techniques et leurs indications en pratique clinique. L'accent est mis sur les échanges plasmatiques dont les principes, modalités et indications sont exposés.

► **LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNopause EN 2014**

A. Lestrade, F. Guilmot

Louvain Med. 2014; 133 (8): 587-593

La prescription des traitements hormonaux de la ménopause a baissé de manière significative ces dernières années. Ils permettent pourtant d'améliorer la qualité de vie des femmes à cette période de leur vie. En cas de ménopause précoce, il est fortement indiqué de substituer les femmes pour une protection osseuse et cognitive. Les risques de ce type de traitement (maladies cardio-vasculaires, thrombo-embolies, cancer du sein) doivent être étudiés au cas par cas. Moyennant une balance bénéfices-risques positive, le choix de certaines formes d'administration et un bon timing de prescription, ils ne présentent cependant que peu de risques.

► **SURVEILLANCE MAMMAIRE DES PATIENTES AYANT EU UNE IRRADIATION THORACIQUE AVANT 30 ANS**

L. Delle Vigne, M. Berlière, F. Duhoux

Louvain Med. 2014; 133 (8): 594-597

Les patientes ayant eu une irradiation thoracique avant 30 ans sont à haut risque de présenter un cancer du sein à un âge précoce. Il est recommandé de leur proposer une surveillance par imagerie à partir de 25 ans ou 8 ans après leur radiothérapie.

► **INTÉRÊT DU CATHÉTÉRISME VEINEUX SÉLECTIF DES VEINES CERVICALES DANS LE BILAN DE LOCALISATION DES ADÉNOMES PARATHYROÏDIENS : À PROPOS DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE**

A. Lefebvre, L. Orioli, P. Goffette, E. Coche, F. Jamar, R. Lhommel, M. Mourad, D. Maiter

Louvain Med. 2014; 133 (8): 599-608

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est une pathologie fréquente dont le premier traitement reste actuellement la chirurgie parathyroïdienne. Le bilan de localisation, réalisé lorsque le diagnostic et l'indication chirurgicale sont confirmés, s'avère parfois très complexe, notamment quand l'adénome est en position inhabituelle ou ectopique, ou encore en présence d'une maladie multiglandulaire. Les examens classiques (échographie cervicale, scintigraphie de soustraction, CT-scan et IRM cervico-médiastinaux) ne permettent une localisation fiable que dans 90% des cas environ. D'autres examens non invasifs (scintigraphie MIBI-SPECT combinée au CT, échographie avec contraste ou combinaison de la tomographie à émission de positrons (TEP)-11C-méthionine et d'un CT) ont récemment été proposés pour tenter d'augmenter la sensibilité de détection des adénomes parathyroïdiens. Toutefois, bien qu'invasif, le cathétérisme des veines cervicales avec dosages de la parathormone (PTH) peut s'avérer très utile chez les patients avec HPP symptomatique et/ou compliquée, chez lesquels les examens de localisation non invasifs sont restés non concluants et qui doivent bénéficier d'une nouvelle intervention.

► **LA MICROCOMPRESSION DU GANGLION DE GASSER DANS LA NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU**

C. Gilliard

Louvain Med. 2014; 133 (8): 609-616

Après constat de l'échec ou de l'intolérance au traitement médical, la microcompression du ganglion de Gasser constitue une technique percutanée de choix, en particulier pour les patients âgés, en mauvais état général et/ou non collaborants, les maladies démyélinisantes, les névralgies bilatérales et de la première branche, les récidives. Les résultats de 70% de rémission à 10 ans sont similaires aux autres techniques, avec très peu de complications. Il s'agit d'une option incontournable dans l'arsenal thérapeutique à proposer au patient que nous avons réalisé dans plus de 200 cas en 25 ans.

► **ENTÉROPATHIE POSSIBLEMENT SECONDAIRE À LA PRISE D'OLMESARTAN**

A. Mosseray, E. Laterre, J.-C. Coche

Louvain Med. 2014; 133 (8): 617-621

Une patiente se présente pour diarrhées sévères perdurant depuis un mois sans étiologie évidente. Après exclusion des causes classiques et prise en compte de la littérature, un lien avec la prise d'olmesartan est alors envisagé. L'histologie des biopsies gastro-intestinales révèle une infiltration lymphocytaire T sur une grande partie de la muqueuse sans atrophie villositaire duodénale. La symptomatologie clinique s'avère totalement réversible à l'arrêt du médicament et la sérologie pour la maladie coeliaque est négative.

Ce cas illustre le risque d'entéropathie associée à la prise d'olmesartan. Il rappelle également l'importance de penser aux effets indésirables d'origine médicamenteux face à une situation clinique inexplicée.

Onglyza[®]

(saxagliptin)

Komboglyze[®]

(saxagliptin and metformin HCl)

Bydureon[®]

[exenatide 2mg powder and solvent for
prolonged release suspension for injection]

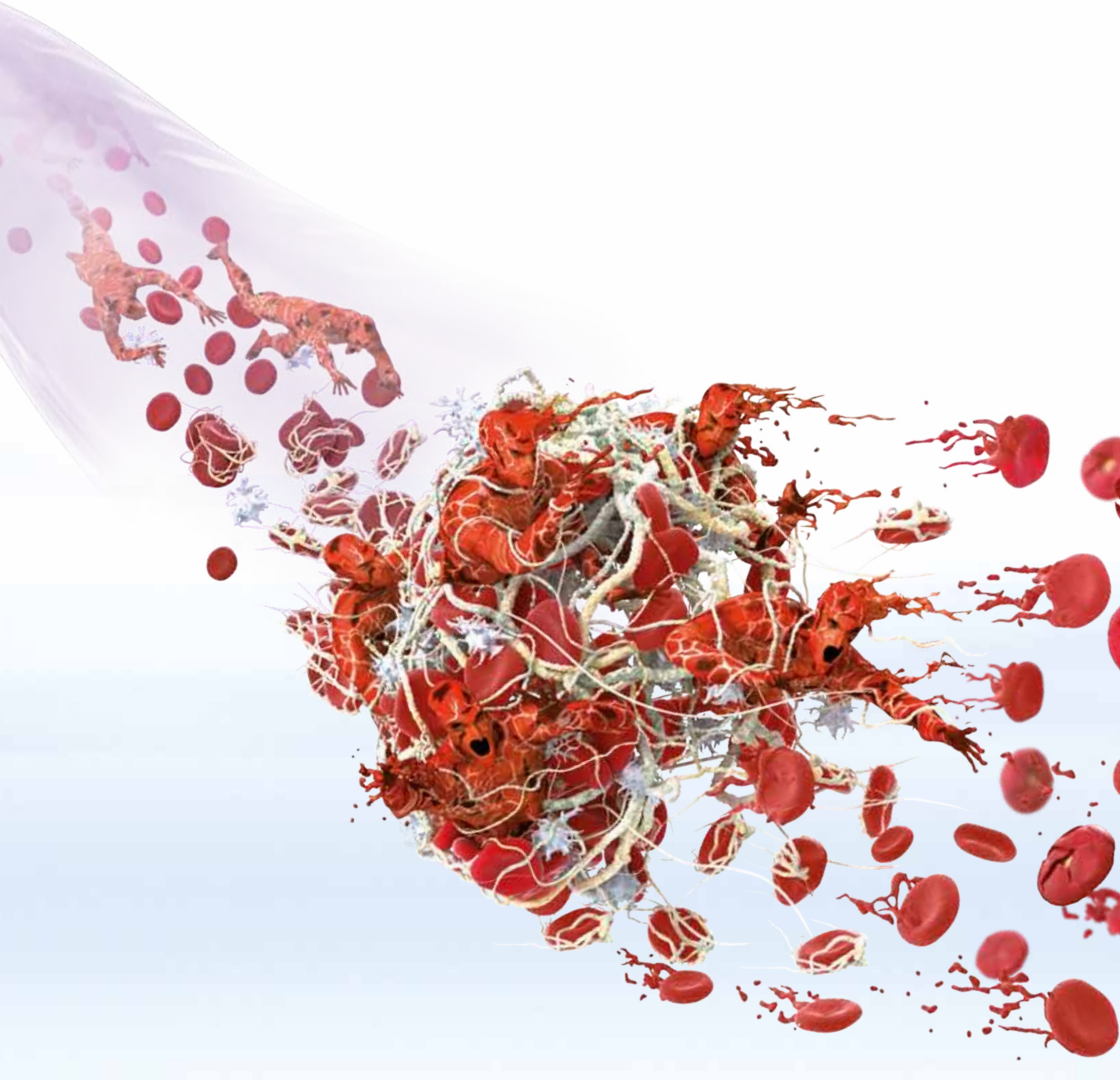
Byetta[®]

(exenatide injection)



Xarelto[®]

rivaroxaban



LA RENTRÉE 2014 : POUR UNE NOUVELLE ANNÉE ACADÉMIQUE AVEC LE LOUVAIN MÉDICAL

C. Hermans

En ce début d'année académique 2014-2015, au titre de Rédacteur en Chef, je me permets d'exprimer plusieurs souhaits.

Que notre revue continue à être pour tous les lecteurs, qu'ils soient étudiants, assistants, médecins généralistes ou spécialistes, une source d'information utile, pertinente, de qualité, traitant de thématiques médicales, chirurgicales tout en s'ouvrant à des sujets plus généraux, y compris sociétaux.

Que la revue soit pour toutes celles et ceux qui y soumettent leur publication un outil de qualité pour partager leur expertise et y donner la visibilité qu'elle mérite. Pour les plus jeunes auteurs qui souhaitent développer leur talent et y forger la grande satisfaction de l'écriture et de la rédaction, le Louvain Médical offre à travers son ouverture, ses nombreux experts et leurs suggestions avisées une opportunité de premier plan.

Que la revue soit pour les Cliniques universitaires Saint-Luc, l'ensemble du Réseau Santé Louvain et du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL, un outil de communication et de visibilité performant, témoin du dynamisme et du souci constant de progrès de toute une communauté.

Que la revue cultive l'ouverture et la diversité, par ses articles, ses auteurs et ses lecteurs, d'horizons multiples, issus du vaste monde médical francophone, belge, européen et global, de pays développés ou émergents.

Que les lecteurs à travers leurs abonnements et l'industrie pharmaceutique par son partenariat continuent à apporter confiance et soutien à la revue dont l'équilibre financier est indispensable à sa pérennité.

Que notre revue puisse bénéficier des progrès des nouvelles technologies de l'information à travers un site web revisité et le développement d'autres applications permettant un accès en ligne convivial et facile.

Que la vraie valeur du Louvain Médical soit reconnue par les instances internationales qui jugent de la qualité des revues scientifiques et leur accordent le label de qualité sous forme de facteur d'impact.

Même si ces souhaits sont nombreux et ambitieux, tous sont réalisables moyennant la confiance et la mobilisation de tous les partenaires du Louvain Médical.

Pr. Cédric HERMANS
Rédacteur en Chef

▼ 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** Trajenta 5 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 5 mg de linagliptine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé rouge clair, rond, de 8 mm de diamètre, portant le code « D5 » gravé sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trajenta est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes: En monothérapie • chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale. En association • à la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. • à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. • à l'insuline, avec ou sans metformine, lorsque ce traitement seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie La posologie de la linagliptine est de 5 mg une fois par jour. Lorsque la linagliptine est associée à la metformine, la posologie de la metformine doit être maintenue et la linagliptine administrée de façon concomitante. Lorsque la linagliptine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. **Populations particulières** **Patients insuffisants rénaux** Chez les patients insuffisants rénaux, aucune adaptation posologique de Trajenta n'est nécessaire. **Patients insuffisants hépatiques** Les études pharmacocinétiques suggèrent qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, mais aucune expérience clinique n'est disponible dans cette population de patients. **Sujets âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, l'expérience clinique chez les patients âgés de plus de 80 ans est limitée et la prudence est requise lorsque l'on traite cette population. **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de la linagliptine chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trajenta peut être pris au cours ou en dehors des repas à n'importe quel moment de la journée. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (« Liste des excipients ») du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité La tolérance de Trajenta a été évaluée chez 6 602 patients atteints de diabète de type 2, parmi lesquels 5 955 ont reçu la dose cible de 5 mg. Dans les études contrôlées versus placebo, 6 666 patients ont été inclus et 4 302 patients ont été traités à la dose thérapeutique de 5 mg de linagliptine. 3 964 patients ont reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour pendant au moins 12 semaines. Dans l'analyse poolée des études contrôlées versus placebo, l'incidence globale des événements indésirables chez les patients sous placebo a été similaire à celle observée avec la linagliptine 5 mg (63,1 % versus 60,3 %). Les arrêts de traitement en raison d'événements indésirables ont été plus fréquents chez les patients sous placebo que chez ceux traités par la linagliptine 5 mg (4,4 % versus 3,3 %). L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie observée avec la trithérapie linagliptine plus metformine plus sulfamide hypoglycémiant, avec une incidence de 14,6 % versus 7,6 % pour le placebo. Dans les études contrôlées versus placebo, 6,2 % des patients ont présenté une « hypoglycémie » comme effet indésirable sous linagliptine. 5,1 % des patients ont présenté une hypoglycémie d'intensité légère, 1,0 % une hypoglycémie d'intensité modérée et 0,1 % une hypoglycémie classée comme sévère. La pancréatite a été rapportée plus souvent chez les patients randomisés dans le groupe linagliptine (5 événements pour 4 302 patients recevant la linagliptine versus 1 événement pour 2 364 patients recevant le placebo). Liste tabulée des effets indésirables Compte tenu de l'impact du traitement de fond sur les effets indésirables (par exemple sur les hypoglycémies), ceux-ci ont été analysés et présentés sur la base des schémas thérapeutiques respectifs (monothérapie, traitement en association à la metformine, traitement en association à la metformine plus sulfamide hypoglycémiant, et traitement en association à l'insuline). Dans les études contrôlées versus placebo, la linagliptine a été administrée : - en monothérapie de courte durée (jusqu'à quatre semaines) - en monothérapie

pendant au moins 12 semaines - en association à la metformine - en association à la metformine + sulfamide hypoglycémiant - en association à l'insuline avec ou sans metformine. Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu 5 mg de linagliptine au cours des études en double aveugle, soit en monothérapie, soit en association, sont présentés par schéma thérapeutique dans le tableau ci-dessous (voir Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), ou très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la linagliptine 5 mg une fois par jour en

5mg x 30 comprimés 44.79€

5mg x 100 comprimés 131.43€

Trajenta®
(linagliptin) 5mg tablets

Remboursé en MONO* -, BI** - et TRIthérapie***

• Trajenta® 1 x 5mg/jour, toujours la bonne dose

• Contrôle glycémique efficace

• Sans adaptation de dose quel que soit l'âge ou la fonction rénale

* en cas de contre-indication à la metformine en raison d'une insuffisance rénale sévère (eGFR ≤ 29 ml / min / 1.73m²)
** ajouté à la metformine *** ajouté à la metformine + sulfamide

cémiant: fréquence indéterminée - Linagliptine + Insuline: fréquence indéterminée. * En se basant sur l'expérience post commercialisation Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be / e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be • Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein. **Allemagne NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/11/707/004 (30 comprimés) EU/1/11/707/010 (100 comprimés) **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 09/2014 **REPRÉSENTANTS LOCAUX** SCS Boehringer Ingelheim Comm.V Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Eli Lilly Benelux S.A./N.V. Tél/Tel: +32 2 548 84 84 Editeur responsable : E. Daacke, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles



Marketing authorization holder



Co-promotion partner

ACTUALITÉS DANS LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DU GRÊLE COURT CHEZ L'ENFANT

A. de Meurichy ^a, F. Fusaro ^{b,c}, V. Decröes ^a, D. Hermans ^a

Le développement de la chirurgie digestive autologue reconstructrice, ou chirurgie de réhabilitation intestinale, a modifié le pronostic des enfants dont la fonction intestinale fait défaut, en particulier dans les situations de grêle court. Actuellement, en potentialisant les capacités d'adaptation du grêle que ce soit par des techniques nutritionnelles ou de réhabilitation chirurgicale, le pronostic de ces patients a changé. Grâce à une prise en charge multidisciplinaire dans des centres spécialisés, ces patients peuvent aujourd'hui bénéficier d'une bonne qualité de vie et être sevrés d'une alimentation parentérale, et cela y compris dans des situations qui semblaient auparavant sans espoir.

INTRODUCTION

Le syndrome du grêle court (SGC) résulte d'une perte de longueur de l'intestin grêle généralement secondaire à une résection étendue. La majorité des situations se rencontre dès la période néonatale. L'incidence moyenne du SGC est estimée à 24,5/100 000 naissances (1). Elle est plus élevée chez les prématurés et les dysmatures (1,2). En cas de prématurité (inférieure à 37 semaines de gestation), elle atteint 353/100 000 naissances alors qu'elle est de 3,5/100 000 chez les nouveau-nés à terme (1). La plupart des SGC sont liés à une malformation congénitale (atrésie, gastroschisis ou laparoschisis, aganglionnose étendue, volvulus sur malrotation ...) ou à des anomalies acquises (entérocolite nécrosante, ischémie du grêle, tumeurs). Chez l'enfant plus grand, le GC acquis est plus rare.

Après une résection intestinale étendue, la capacité d'absorption du grêle est insuffisante pour assurer les fonctions de nutrition et d'équilibre hydro-électrolytique nécessaires à couvrir les besoins nutritionnels de l'individu et sa croissance. Si la nutrition parentérale constitue la pierre angulaire du traitement de départ du SGC, la prise en charge doit d'emblée être multidisciplinaire. Elle inclura des gestes chirurgicaux adaptés, si ceux-ci sont indiqués, une prise

en charge médicale et nutritionnelle complète et un soutien psycho-socio-familial.

Auparavant, une longueur de grêle résiduel < 35 cm, l'absence de la valvule iléo-caecale et du côlon rendaient l'adaptabilité du grêle et l'autonomisation digestive du patient impossibles (3). Le patient était orienté dans une filière de prise en charge de la nutrition parentérale à domicile avec à terme un projet de transplantation intestinale. Pour les autres situations, une nutrition parentérale à domicile permettait de soutenir la croissance de l'enfant, pendant des années, dans l'attente d'une possible autonomisation digestive.

Chez l'enfant, les capacités d'adaptabilité du grêle sont grandes. La croissance naturelle du grêle est rapide. Il peut grandir de 150 % entre la 30^{ème} et la 40^{ème} semaine de gestation et doubler de longueur pendant les 12 à 18 premiers mois de vie (4). Suite à une résection étendue, le grêle développe des capacités supplémentaires d'adaptation : hyperplasie de la muqueuse augmentant la surface d'absorption, allongement des villosités, approfondissement des cryptes et dilatation de la lumière intestinale (5). Ces modifications s'opèrent surtout pendant les deux premières années de vie. Pour les raisons exposées, un jeune âge (nouveau-né ou prématuré) au moment de la résection est associé à un meilleur pronostic (6,7). La présence de la valve iléo-caecale, jouant un rôle de frein avant le colon et limitant l'accès des bactéries coliques dans l'iléon, est considérée comme un facteur de bon pronostic, car elle est souvent aussi le témoin de la présence de l'iléon terminal (5). L'iléon terminal a un rôle unique dans l'absorption de la vitamine B12 et dans la réabsorption des sels biliaires. En cas de résection grêle étendue, la malabsorption des acides gras à longues chaînes, dont les vitamines liposolubles, est majorée par la fuite des sels biliaires. L'intégrité fonctionnelle de l'intestin résiduel et le rétablissement de la continuité intestinale entre deux segments intestinaux, dont le côlon, sont également des facteurs de bon pronostic (2,8).

MOTS-CLÉS ► Syndrome de grêle court, réhabilitation intestinale, enfant, prise en charge multidisciplinaire, nutrition parentérale à domicile, chirurgie digestive autologue reconstructrice

Actuellement, en potentialisant les capacités d'adaptation du grêle, que ce soit par des techniques nutritionnelles ou de réhabilitation chirurgicale, le pronostic de ces patients a changé (2,3,5,9). Une autonomisation digestive peut désormais être espérée et doit dès lors être envisagée dans tous les cas. Afin de favoriser une prise en charge optimale de situations parfois très difficiles, un groupe multicentrique de discussion médico-chirurgicale a vu le jour en Belgique (* référence : GRIP groupe de réhabilitation intestinale pédiatrique). Il regroupe des pédiatres, néonatalogues, chirurgiens pédiatriques, infirmières ressource en nutrition artificielle, pharmaciens hospitaliers, issus d'hôpitaux académiques ou non. Ce groupe est un lieu de mise en commun et de discussion de cas pédiatriques d'insuffisance intestinale afin de proposer pour le patient la meilleure alternative thérapeutique possible.

LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DU GRÊLE COURT

Au troisième millénaire, il est établi qu'un enfant porteur d'un grêle court doit être pris en charge le plus rapidement possible par une équipe multidisciplinaire ayant l'expertise en nutrition parentérale à domicile (NPAD) et dans le management chirurgical de l'insuffisance intestinale (II). Cette prise en charge s'étalera sur plusieurs mois, voire des années. Elle comprendra d'emblée la prévention des complications liées à l'insuffisance intestinale et à la nutrition parentérale via un cathéter au long cours.

L'équipe multidisciplinaire comprend le pédiatre expert en nutrition artificielle, le gastroentérologue pédiatre, le chirurgien pédiatrique, l'anesthésiste, l'infirmière de référence en nutrition artificielle, l'équipe hospitalière pédiatrique ayant l'expertise de la pratique de la nutrition parentérale (ENS), le pharmacien hospitalier et les autres paramédicaux (assistant social, kinésithérapeute, logopède, ...)

LA NUTRITION PARENTÉRALE AU LONG COURS

Indispensable étant donné l'insuffisance intestinale initiale qui résulte de la perte de grêle, la nutrition parentérale veille à couvrir les besoins spécifiques de l'enfant en maintenant une homéostasie adéquate et en permettant sa croissance harmonieuse. Utilisée depuis les années 1970 chez l'enfant, elle a permis la survie de patients qui étaient condamnés à une issue fatale. Afin d'éviter de longues hospitalisations, la technique de la nutrition parentérale a été adaptée au domicile afin de permettre aux petits patients de mener une vie la plus proche possible de celle des autres enfants. Cependant, morbidité et mortalité ont longtemps été associées à la nutrition paren-

térale prolongée : sepsis répétés sur cathéter, perte des accès veineux, hépatopathie liée à la nutrition parentérale avec cholestase, fibrose voire cirrhose hépatique, déminéralisation osseuse au long cours (2,5,6).

Actuellement, la gestion de la nutrition parentérale dans une équipe spécialisée permet d'éviter la plupart de ces écueils.

La nutrition parentérale se doit d'être complète, apportant tous les macro- et micronutriments nécessaires à l'organisme, mais elle doit aussi correspondre aux besoins de l'enfant en évitant de sous-alimenter mais surtout de suralimenter le patient. La quantité de glucose sera adaptée à l'âge en veillant à ne pas dépasser les capacités d'oxydation, au risque de provoquer une stéatose. Les apports lipidiques seront surveillés et limités (2,10,11). Un excès de lipides peut en effet induire une modification de fluidité des membranes hépatocytaires et engendrer une cholestase via une surcharge des cellules de Kupffer, qui ne pourront dès lors plus assurer leur rôle d'épuration des endotoxines (12). Une surcharge en lipides du système réticulo-endothélial se traduira soit par une cholestase soit par un syndrome de toxicité des lipides, caractérisé par une activation macrophagique dans la moelle osseuse, responsable de troubles hématologiques dont une thrombopénie, une leucopénie, une anémie ou parfois une aplasie médullaire (13). Les nouvelles émulsions lipidiques sont certainement supérieures à l'émulsion historique de référence (provenant à 100% d'huile de soja), mais les études manquent pour montrer la supériorité de l'une ou de l'autre. Parmi les émulsions lipidiques utilisées en Europe, l'émulsion contenant 30% d'huile de soja (riche en ω -6), 30% d'huile de noix de coco (riche en MCT), 25% d'huile d'olive (riche en acides gras mono-insaturés) et de 16% d'huile de poisson (riche en ω -3) a montré une bonne tolérance clinique et permet de faire diminuer le taux de bilirubine (8). Une autre émulsion lipidique contenant 80% d'huile d'olive et 20% d'huile de soja a aussi montré une bonne tolérance clinique et un effet bénéfique sur le foie (14). Les acides aminés présents dans les solutions parentérales seront adaptés à l'enfant et au prématuré, comprenant des acides aminés essentiels mais aussi semi-essentiels car non produits par le foie immature (13).

Afin de limiter les effets potentiellement délétères sur le foie, les apports parentéraux quotidiens seront administrés sur moins de 24h, de façon cyclique. Cette cyclisation permettra de réduire l'hyperinsulinisme induit par un apport continu de glucose, l'accumulation de graisse et le risque d'atteinte hépatique (13).

LA PRÉVENTION DES COMPLICATIONS

La prévention de complications secondaires à une nutrition parentérale prolongée, à l'usage d'un cathéter veineux central (CVC) tunnelisé (habituellement de type Broviac®), voire à la situation de grêle court en elle-même, passe par l'application d'un protocole de soins extrêmement rigoureux. Ce protocole est enseigné au personnel soignant, aux parents des enfants nécessitant la nutrition parentérale et aussi aux équipes infirmières à domicile. L'encadrement est réalisé par l'équipe spécialisée en nutrition. Cette formation s'articule autour de tous les soins du cathéter (branchement, débranchement, changement de connecteur, pansement), mais aussi autour de la prise en charge des différentes complications qui pourraient survenir à domicile. L'équipe est joignable 24h/24, 7j/7, afin d'apporter une réponse aux parents confrontés à des difficultés à domicile.

Le premier risque encouru dans un SGC est l'infection. La voie d'accès veineuse constitue une porte d'entrée importante et elle est associée à un risque d'infection de la circulation sanguine multiplié par 7 (5). Il est possible de réduire ce risque, par l'application d'un protocole strict avec une éducation rigoureuse des parents et des soignants à domicile.

Il est impératif de prévenir tout risque infectieux, que ce soit via le cathéter ou au départ d'un foyer digestif. Les infections bactériennes et en particulier les infections répétées ont été associées à un risque accru de développer une hépatopathie dans l'insuffisance intestinale (15). L'âge de la première infection, endéans les deux premiers mois de vie, a aussi été incriminé dans le développement de la fibrose hépatique, probablement liée à un effet cumulé de plusieurs facteurs dont un état inflammatoire sur un foie immature (16).

La gestion de l'accès veineux est primordiale dans la prise en charge de ces patients. Il s'agit de leur « ligne de vie », seule manière d'atteindre les besoins caloriques nécessaires à la croissance de l'enfant. La préservation du capital veineux du patient est donc essentielle pour que le patient puisse être nourri et supplémenté en eau et en électrolytes. Le type de cathéter utilisé vise une durée de vie pouvant atteindre plusieurs années et doit limiter le risque de thrombose vasculaire (11, 13).

LA NUTRITION ORALE ET ENTÉRALE

Alors qu'au départ, le repos digestif est incontournable, celui-ci ne peut pas se prolonger. Il induit une atrophie villositaire au niveau de la muqueuse grêle, une production de cytokines pro-inflammatoires dans le sérum des patients et est associé à un risque accru d'infections et de cholestase. Une nutrition orale et/

ou entérale est envisagée dès que la fonction du système digestif le permet. La nutrition porto-hépatique a un effet hépatoprotecteur et une nutrition entérale même minime (au départ 4% des besoins caloriques du patient) stimule l'adaptation digestive (5,8,11,13).

D'une part, l'alimentation orale préserve les fonctions de succion et de déglutition, les sensations de faim et de satiété, l'intérêt et le plaisir envers la nourriture, essentiels en début de vie et critiques dans le développement des compétences alimentaires de l'enfant (8,13). D'autre part, elle stimule les sécrétions digestives dont certaines entérohormones essentielles à l'adaptation intestinale par des effets trophiques liés à plusieurs facteurs de croissance (EGF, GLP-2...) (11).

Quand les capacités de l'enfant ne lui permettent que peu ou pas d'alimentation orale, la nutrition entérale est envisagée soit par sonde naso-gastrique, soit par gastrostomie.

En fonction de la tolérance et de l'acceptation du patient, l'alimentation combinera la voie orale, entérale et parentérale en parallèle. Sur le plan pratique, l'administration peut se faire par bolus ou en continu, par voie orale le jour et par voie parentérale et entérale en continu la nuit. Un tel schéma, proche de la situation physiologique, permet de conserver les compétences alimentaires, d'assurer la croissance et de favoriser l'adaptation intestinale (13).

Que ce soit dans le cadre d'une alimentation orale ou entérale, l'utilisation de lait maternel est associée à une durée diminuée de la nutrition parentérale (3,5). Le lait maternel favorise le développement du système immunitaire du nouveau-né et contient de la glutamine et des facteurs de croissance qui favorisent l'adaptation intestinale (3,8,11).

Dans les bénéfices attendus d'une infusion entérale lente et continue sur un nycthémère par exemple, on retient un bilan azoté plus favorable probablement lié à une saturation plus uniforme et dès lors une fonction maximalisée des récepteurs de la muqueuse intestinale résiduelle (5,13).

PRÉVENIR OU TRAITER LES SITUATIONS DE STASE DIGESTIVE

Toutes les situations de grêle court avec anses grêles dilatées sont associées à une stagnation intestinale, favorisant un syndrome de pullulation bactérienne avec risque de septicémie sur translocation bactérienne. Cette dilatation peut être une conséquence de l'adaptation intestinale. En cas d'absence de valve iléo-caecale, les bactéries peuvent aisément coloniser l'intestin grêle. Cet environnement est alors idéal pour la pullulation bactérienne. Les premiers

signes sont une anorexie, des crampes abdominales ou des vomissements (2,5). Ces signes ne sont généralement pas présents chez le petit nourrisson chez qui le sepsis en sera malheureusement la première expression. La pullulation bactérienne peut potentialiser des phénomènes de malabsorption, en augmentant la déconjugaison des acides biliaires. La production d'entérotoxines hépatotoxiques par ces bactéries constitue un facteur de risque d'hépatopathie. Il en est de même de la cholestase pour laquelle la stagnation intestinale est un facteur favorisant majeur (13).

LA CHIRURGIE RECONSTRUCTRICE DE RÉHABILITATION INTESTINALE

Avant tout, la prise en charge chirurgicale du SGC doit être la plus conservatrice possible. Dans les cas d'iléostomie ou jéjunostomie avec colon résiduel, une remise en continuité sera proposée dès que possible afin d'améliorer la résorption hydrique et électrolytique. La remise en continuité diminue le risque d'atteinte hépatique (3).

Une autre priorité dans la prise en charge primaire du SGC consiste à lever précocement toute obstruction, afin de réduire le risque de pullulation et de translocation bactérienne (6).

En cas de dilatation intestinale, il devient possible d'effectuer une chirurgie intestinale de reconstruction afin d'empêcher des phénomènes de stase et les risques de pullulation microbienne et d'hépatopathie. Ce type de chirurgie va non seulement allonger l'intestin résiduel, mais va en même temps réduire le diamètre de cette partie de l'intestin, auparavant non fonctionnelle et dysmotile. Le transit, le temps de contact et l'absorption des nutriments sont alors améliorés. Actuellement, deux techniques d'allongement chirurgical se partagent cette indication:

- l'allongement longitudinal avec remodelage intestinal (LILT) (17) consiste à diviser longitudinalement l'intestin dilaté en deux segments de diamètre identique. Une anastomose termino-terminale est ensuite effectuée, doublant la longueur du segment initial. Les lumières des 2 segments sont ainsi réduites et retrouvent une meilleure motilité. Grâce à l'anastomose termino-terminale, l'orientation physiologique des fibres musculaires est préservée, ce qui favorise des contractions péristaltiques efficaces. Techniquement difficile en raison du risque d'ischémie, cette technique nécessite une dilatation digestive uniforme sur une certaine longueur de départ (minimum 20 cm) (8,18) ;
- L'entéroplastie transverse (STEP) (19), présente moins de risque ischémique, nécessite une dilatation d'au moins 4cm de diamètre, sur un segment intestinal qui peut être plus court (6). Un agrafage

transversal alterné du segment dilaté, sur environ 2cm de diamètre permet de doubler la longueur initiale et de réduire la lumière intestinale en formant un conduit en accordéon dans le sens péristaltique physiologique.

Ces deux techniques peuvent parfois être combinées chez un même patient. Le taux de survie observé est de plus de 85%. Une amélioration clinique significative est observée chez 80 à 85% des patients, avec un taux de sevrage de la NP de plus de 50% (6). Une chirurgie de reconstruction intestinale devrait être envisagée chez tout patient dépendant d'une alimentation parentérale chronique en cas de dilatation intestinale, quelque soit la longueur intestinale résiduelle (8). Le moment pour réaliser ce type d'intervention doit être estimé de façon individuelle. Les premières indications visaient surtout à améliorer la qualité de vie de patients dépendant de longue date de la nutrition parentérale. Récemment, les chirurgies d'allongement ont été proposées chez des nourrissons, y compris prématurés, dont la longueur résiduelle de grêle pouvait compromettre une adaptation à long terme, et ont permis un sevrage de la nutrition parentérale en des temps record. Elles pourraient même être proposées précocement chez les nourrissons car ils sont les plus à risque de développer des complications liées à l'insuffisance intestinale et à la nutrition parentérale (6).

Dans les cas de grêle court non dilaté, une obstruction contrôlée par un bouton de gastrostomie inséré dans une jéjunostomie a déjà été utilisée avec succès afin d'induire une dilatation artificielle qui permettra un allongement ultérieur du segment dilaté (6).

LES MOYENS PHARMACOLOGIQUES

Plus de 50% des patients avec un SGC présenteront une stase responsable de pullulation bactérienne, ce qui va compromettre l'adaptation intestinale (2,5). Cette situation pourrait être traitée par antibiothérapie à large spectre, visant les anaérobies et les bactéries Gram négatives (5), mais étant donné la récurrence fréquente de ces épisodes, le traitement antibiotique n'est pas recommandable et induit à la longue des résistances microbiennes. L'indication chirurgicale sera alors posée afin de réduire la lumière du segment dilaté, responsable de la pullulation bactérienne (2).

Dans les situations de pertes hydriques et électrolytiques majeures, le lopéramide sera abondamment utilisé afin de réduire la vitesse de transit et de diminuer les pertes et le risque de déshydratation. Les apports entéraux sont parfois limités s'ils induisent des lésions périanales sévères, un inconfort abdominal (nausées, vomissements, douleurs, diarrhées) ou une distension intestinale avec risque infectieux (8,13).

L'hypergastrinémie du SGC se révélant par des vomissements matinaux récurrents est traitée efficacement par des hautes doses d'inhibiteurs de la pompe à protons (5,20).

L'absence de la dernière anse iléale peut être associée à des carences en vitamines B12 et vitamines liposolubles. Habituellement, les apports vitaminiques présents dans les poches de nutrition parentérale suffisent tant que le patient reçoit quotidiennement les perfusions. Par contre, lors du sevrage de la NP, des déficits peuvent apparaître et seront supplémentés en fonction des besoins. Les vitamines liposolubles A, D, E ou K seront généralement administrées en intramusculaire. Pour la vitamine B12, antérieurement aussi administrée par injection IM, il a été montré une excellente efficacité de l'absorption sublinguale dans un cas de SGC chez l'enfant (21).

Des fibres alimentaires solubles, comme la pectine ou la gomme de guar, peuvent être utilisées pour ralentir le transit et favoriser l'absorption. Elles constituent un apport en butyrate, ce qui va réguler la prolifération des colonocytes et améliorer la résorption d'eau et de sodium (22).

L'utilisation des probiotiques fait encore débat à l'heure actuelle en cas de SGC. L'administration de *Saccharomyces boulardii* durant 1 mois (250mg 3x/j) dans une population pédiatrique a permis de favoriser l'adaptation intestinale, de diminuer les symptômes cliniques liés au SGC ainsi que d'améliorer les tests respiratoires, témoins de la pullulation bactérienne (13,23). L'utilisation de probiotiques à visée préventive permet de réduire le risque d'entérocolite nécrosante chez les prématurés (23). Cependant, des cas de fongémies à *S. boulardii* ont été rapportés chez des patients porteurs d'un CVC. Des cas de bactériémies à *Lactobacillus* ont également été décrits (23). Pour ces raisons, les probiotiques ne sont pas recommandés et le cas échéant, devraient être utilisés avec précaution.

Le teduglutide, analogue du GLP-2, a été testé chez l'adulte avec des résultats intéressants sur l'amélioration des capacités d'absorption digestive des patients dépendants d'une nutrition parentérale prolongée. (24,25) Cependant, les données sont à l'heure actuelle encore insuffisantes pour conclure à une réelle efficacité (11 sevrages sur 176 patients), d'autant que le prix du traitement est prohibitif.

TRANSPLANTATION

La transplantation intestinale ne devrait être envisagée qu'en cas d'insuffisance intestinale irréversible associée à des complications telles qu'un manque d'accès veineux ou une cirrhose terminale (13). Il n'est alors plus possible d'alimenter le patient même

par des moyens artificiels (2,8). La transplantation est associée à une immunosuppression à long terme et à tout un ensemble de comorbidités. Récemment, l'université de Pittsburgh a rapporté une survie à 5 ans après transplantation du foie et de l'intestin grêle de 81% avec une survie de la greffe de 76%. En cas de transplantation isolée du grêle, la survie à 5 ans n'est que de 56%, avec une survie de la greffe à 3 ans de 73% (26).

CONCLUSIONS

Le but de la prise en charge du SGC est de maintenir une croissance optimale de l'enfant et de son développement en espérant un sevrage de la nutrition parentérale au long cours. Ce sevrage ne sera jamais poussé au détriment de ce bon développement, mais toutes les techniques médicales et chirurgicales seront discutées et mises en œuvre pour potentialiser de la meilleure façon qui soit l'adaptabilité du grêle. Les capacités d'adaptation sont plus grandes chez le jeune enfant, mais grâce aux techniques récentes de réhabilitation intestinale, le pronostic du SGC est grandement amélioré même chez les plus grands, chez qui des espoirs de sevrage sont permis sans recourir à une transplantation intestinale.

Pour la spécificité de la prise en charge, sa complexité et son aspect multidisciplinaire, les enfants atteints de SGC doivent être référés dans une équipe ayant une expertise de la NPAD et du management chirurgical de l'II. Cette prise en charge comprend d'emblée la prévention de toutes les complications possibles liées au SGC et à la nutrition via un CVC au long cours. Même si la nutrition parentérale reste la pierre angulaire du traitement du SGC, d'autres approches complémentaires ne peuvent être négligées. Une nutrition orale et entérale devront être mises en place dès que possible. Une chirurgie reconstructrice de réhabilitation intestinale sera envisagée si l'autonomisation digestive à long terme est menacée. La transplantation intestinale n'est envisagée qu'en cas d'échec menant à une insuffisance intestinale terminale associée à des complications. Grâce à cette approche multidisciplinaire, le taux de survie escompté est de 90 à 95% chez ces patients.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La prise en charge optimale du SGC se doit d'être multidisciplinaire. Une autonomisation digestive peut toujours être espérée et sera favorisée par une NPAD adaptée, une nutrition orale et/ou entérale précoce et une prise en charge chirurgicale précoce, si nécessaire.

RÉFÉRENCES

1. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg* 2004; 39(5):690-5.
2. Sulkowski JP, Minneci PC. Management of short bowel syndrome. *Pathophysiology* 2013; pii: S0928-4680(13)00078-3.
3. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS *et al*. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001; 139 (1): 27-33.
4. Struijs MC, Diamond IR, de Silva N, Wales PW. Establishing norms for intestinal length in children. *J Pediatr Surg* 2009; 44(5): 933-8.
5. Modi BP, Jaksic T. Pediatric intestinal failure and vascular access. *Surg Clin North Am* 2012; 92 (3): 729-43.
6. Fusaro F, Hermans D, Reding R. Autologous gastrointestinal reconstructive surgery: complement or alternative to intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18 (3): 286-90.
7. Buccigrossi V, Armellino C, Tozzi A, Nicastro E, Esposito C, Alicchio F *et al*. Time- and segment-related changes of postresected intestine: a 4-dimensional model of intestinal adaptation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56 (1): 40-5.
8. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56 (2):118-26.
9. Hess RA, Welch KB, Brown PI, Teitelbaum DH. Survival outcomes of pediatric intestinal failure patients: analysis of factors contributing to improved survival over the past two decades. *J Surg Res* 2011; 170 (1): 27-31.
10. Shin JI, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? *Eur J Pediatr* 2008; 167 (2): 197-202.
11. Goulet O, Ruemmele F. Causes and management of intestinal failure in children. *Gastroenterology* 2006; 130 (2 Suppl 1): S16-28.
12. Carter BA, Shulman RJ. Mechanisms of disease: update on the molecular etiology and fundamentals of parenteral nutrition associated cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4 (5): 277-87.
13. Goulet O, Olieman J, Ksiazek J *et al*. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr* 2013; 32 (2):162-71.
14. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM *et al*. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg* 2009; 250 (3): 395-402.
15. Colomb V, Fabeiro M, Dabbas M *et al*. Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr* 2000; 19 (5): 355-9.
16. Hermans D, Talbotec C, Lacaille F *et al*. Early central catheter infections may contribute to hepatic fibrosis in children receiving long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44 (4): 459-63.
17. Bianchi A. Intestinal loop lengthening--a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980; 15 (2): 145-51.
18. Ching YA, Fitzgibbons S, Valim C *et al*. Long-term nutritional and clinical outcomes after serial transverse enteroplasty at a single institution. *J Pediatr Surg* 2009; 44 (5): 939-43.
19. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh JT, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg* 2003; 38 (3): 425-9.
20. Williams NS, Evans P, King RF. Gastric acid secretion and gastrin production in the short bowel syndrome. *Gut* 1985; 26 (9): 914-9.
21. Kotilea K, Quennery S, Decroës V *et al*. Successful Sublingual Cobalamin Treatment in a Child with Short-Bowel Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19 (1): 61-64.
22. Short-Bowel Syndrome Musch MW, Bookstein C, Xie Y, Sellin JH, Chang EB. SCFA increase intestinal Na absorption by induction of NHE3 in rat colon and human intestinal C2/bbe cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280 (4): G687-93.
23. Goulet O, Joly F. Intestinal microbiota in short bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 Suppl 1: S37-43.
24. Burness CB, McCormack PL. Teduglutide: a review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome. *Drugs* 2013; 73 (9): 935-47.
25. Jeppesen PB. New approaches to the treatments of short bowel syndrome-associated intestinal failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30 (2): 182-8.
26. Nayyar N, Mazariegos G, Ranganathan S, Soltys K, Bond G, Jaffe R *et al*. Pediatric small bowel transplantation. *Semin Pediatr Surg* 2010; 19 (1): 68-77.

SUMMARY

NEWS IN THE MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF SHORT BOWEL SYNDROME IN CHILDREN

The development of autologous gastrointestinal reconstructive surgery, or intestinal surgery rehabilitation, has markedly changed the prognosis of children with poor intestinal function, especially in short bowel syndrome cases. Potentiating the adaptive capacity of the small intestine via nutritional techniques or surgical rehabilitation has been associated with an improved patient prognosis. Owing to a multidisciplinary approach in specialized centers, these patients are now able to enjoy a good quality of life and can be weaned from parenteral nutrition, even in situations that once seemed hopeless.

KEY WORDS

Short bowel syndrome, intestinal rehabilitation, child, multidisciplinary management, home parenteral nutrition, autologous gastrointestinal reconstructive surgery

ABRÉVIATIONS

CVC : Cathéter veineux central
ENS : Equipe nutritionnelle spécialisée
IC : Infection de cathéter
II : Insuffisance intestinale
NP : Nutrition parentérale
NPAD : Nutrition parentérale à domicile
SGC : Syndrome de grêle court

AFFILIATIONS

- ^a Service de Pédiatrie générale, Département de pédiatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc,
- ^b Unité de Chirurgie pédiatrique, Département de chirurgie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique,
- ^c Unité de Chirurgie néonatale, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italie

Correspondance :

Dr. DOMINIQUE HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de pédiatrie générale
Département de Pédiatrie

10 avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

Téléphone : 0032 2 764 13 78

Fax : 00 32 2 764 90 08

Adresse e-mail: d.hermans@uclouvain.be

LES INHIBITEURS DE PCSK9 : UNE NOUVELLE STRATÉGIE POUR ABAISSER LE CHOLESTÉROL LDL ET PRÉVENIR LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

O.S. Descamps ⁽¹⁾, G. De Backer ⁽²⁾, J.-L. Balligand ⁽³⁾, A.J. Scheen ⁽⁴⁾, A. Persu ⁽⁵⁾, J. Ducobu ⁽⁶⁾, E.R. Rietzschel ⁽²⁾, R.P. Radermecker ⁽⁷⁾, M. Langlois ⁽⁹⁾; on behalf of the Belgian Society of Atherosclerosis ⁽¹⁰⁾

En 2003, a été découverte la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9), une protéine qui active la dégradation des récepteurs des LDL, réduisant ainsi « constitutivement » la capacité du foie à éliminer du sang le cholestérol LDL. Les mutations « gain de fonction » de la PCSK9 constituent la troisième cause de l'hypercholestérolémie familiale (après les mutations du LDL récepteur et de l'apolipoprotéine B). A l'inverse, les mutations « perte de fonction » de la PCSK9 sont associées à un taux très bas de cholestérol LDL. Par hypothèse, donc, l'inhibition de PCSK9 pourrait contribuer à réduire le taux de cholestérol LDL. Actuellement, deux anticorps monoclonaux dirigés contre la PCSK9 (l'évolocumab de AMGEN et l'alirocumab de SANOFI/REGENERON) ont déjà été testés abondamment dans des études cliniques de phases 1, 2 et 3. Leur administration sous-cutanée mensuelle ou bimensuelle permet de réduire le taux de cholestérol LDL plasmatique de 55 à 75%, avec une bonne tolérance. Deux grandes études portant sur plus de 20.000 patients examinent actuellement le bénéfice de ces molécules en termes de prévention des maladies cardiovasculaires. L'inhibition soutenue de la PCSK9 par des anticorps monoclonaux sera très probablement une nouvelle stratégie thérapeutique pour aider les patients à atteindre leurs taux cibles de cholestérol LDL et pour compenser les limites d'utilisation des statines.

Reçu le 26 août 2014 et accepté le 15 septembre 2014.

INTRODUCTION

Les recommandations nationales et internationales préconisent un contrôle strict du taux de cholestérol LDL (LDL-C) à moins de 70 mg/dl ou une réduction d'au moins 50% chez les patients en prévention secondaire, chez les patients diabétiques avec d'autres facteurs de risque et chez les patients avec une insuffisance rénale (Filtration glomérulaire < 30 mL/min/1.73 m²), tous considérés à très haut risque (1, 2, 3). Atteindre ces cibles est souvent difficile avec les traitements actuels, d'autant plus que les

statines ne sont pas dénuées d'effets secondaires : chez environ 10% des patients, des douleurs musculaires plus ou moins invalidantes surviennent (4) dont une partie est probablement due aux statines. Ainsi, malgré les traitements hypolipémiants traditionnels et leur grande efficacité, de nombreux patients, comme ceux présentant une hypercholestérolémie familiale (avec des taux de LDL-C de base trop élevés), les patients à risque mais intolérants aux statines (avec une réduction trop faible du taux de LDL-C par les traitements alternatifs) ou à risque cardiovasculaire très élevé (devant atteindre des taux cibles de LDL-C très bas : < 70 mg/dl ou au moins une réduction de 50%), ne parviennent pas à atteindre le taux cible de LDL-C.

Depuis longtemps une nouvelle innovation dans le domaine du traitement du LDL-C était espérée : elle se présente sous une forme inattendue puisque sous une forme d'injection (bi)mensuelle et ciblant une voie métabolique pourtant déjà bien exploitée: la voie du récepteur des LDL (LDL-R).

L'histoire de ce nouveau traitement est étonnante (5) puisqu'une décennie à peine (tableau 1) s'est écoulée entre la mise en évidence d'un nouveau gène codant pour une protéine inconnue, la PCSK9, et les applications cliniques, avec la mise au point de médicaments associant une baisse exceptionnelle du LDL-C, de l'ordre de 55% à 75% et une tolérance excellente lors des essais cliniques.

Cet article décrit cette histoire ainsi que l'état actuel des connaissances sur la physiologie de la PCSK9 et les espoirs qu'apporte cette nouvelle voie de recherche sur le plan thérapeutique.

DÉCOUVERTE

En 2003, l'équipe française de Catherine Boileau (Inserm, Paris) a mis en évidence une troisième cause d'hypercholestérolémie familiale autosomale dominante (HF) (6). Cette maladie héréditaire assez fréquente (1 personne sur 300 à 500) provoque des taux élevés de LDL-C dès la naissance et entraîne des

MOTS-CLÉS ► Anticorps monoclonaux, cholestérol, statines, métabolisme des lipoprotéines, récepteurs des lipoprotéines, proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9

Tableau 1. Histoire de la protéine PCSK9

Années	Evénements
2003	Découverte de la PCSK9 (Seidah <i>et al.</i>) et démonstration que des mutations « gain de fonction » constituent la troisième cause de l'hypercholestérolémie familiale (Abifadel <i>et al.</i> (6)).
2004	La surexpression de la PCSK9 chez la souris produit une élévation du taux de cholestérol circulant (Maxwell <i>et al.</i> (10)).
2005	La réduction de l'expression de la PCSK9 chez la souris produit une diminution du taux de cholestérol circulant (Rashid <i>et al.</i> (14)).
2006	Les mutations « perte de fonction » de la PCSK9 sont associées à des taux bas de LDL-C et une incidence faible de maladies cardiovasculaires (Cohen <i>et al.</i> (11)).
2009	L'injection d'anticorps anti PCSK9 chez la souris et les primates entraîne une réduction importante du taux de LDL-C (20)
2010	L'injection d'anticorps anti PCSK9 chez l'homme entraîne une réduction importante du taux de LDL-C (22)

maladies cardiovasculaires à un jeune âge (7, 8). Jusqu'alors attribuée à des mutations sur les gènes du récepteur aux LDL (LDL-R) ou de l'apolipoprotéine B (ApoB), une fraction de ces HF (moins importante toutefois que les deux premières) a été attribuée à des mutations sur un gène situé sur le chromosome 1 et codant pour une protéine découverte justement l'année précédente (mais dont on ignorait le rôle dans le métabolisme du cholestérol) (9) : la « Proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 »¹ ou PCSK9.

INTÉRÊT DE LA PCSK9 ET DE SON INHIBITION DANS LA PRISE EN CHARGE DES HYPERCHOLESTÉROLÉMIES

L'intérêt potentiel d'une inhibition de PCSK9 pour la prise en charge des hypercholestérolémies est venu des résultats des études génétiques. En effet, curieusement, les mutations du PCSK-9 qui sont liées aux formes familiales héréditaires d'hypercholestérolémie ne sont pas des mutations destructrices mais des mutations dites « gain de fonction », c'est-à-dire produisant, par la substitution d'un acide aminé, la surexpression de la protéine ou la potentialisation de sa fonction. Il fut d'ailleurs montré que la surexpression du PCSK9 chez des souris résultait en une

augmentation du taux de cholestérol circulant et s'associaient une athérosclérose accélérée (10). On pouvait donc anticiper que les mutations « perte de fonction » du PCSK9 seraient associées à une baisse du LDL-C et donc possiblement à une très forte protection cardiovasculaire.

Ainsi, en 2005, une première étude d'observation génétique chez les 6000 participants de la cohorte «Dallas Heart study» montra que les sujets qui avaient des mutations naturelles « perte de fonction » dans leurs gènes PCSK9, affectant la protéine au point d'abaisser son taux sanguin, avaient des taux de LDL-C de 40% inférieurs à ceux des individus sans la mutation (11) et un risque 8 fois plus faible de maladie coronarienne (figure 1).

Dans cette étude, la présence d'un déficit complet homozygote du PCSK9 (deux exemplaires de gènes mutants) chez une des participantes illustre aussi la sécurité d'un taux extrêmement bas de LDL-C et d'une absence totale de PCSK9 circulante (12): il s'agissait d'une mère de deux enfants en bonne santé ayant un taux LDL-C de moins de 20 mg/dL et un taux indétectable de PCSK9. Depuis lors, une autre patiente totalement déficiente en PCSK9 a été découverte toujours avec le même phénotype avantageux (13).

Plus tard, une expérimentation chez l'animal a confirmé cette hypothèse : des souris invalidées pour le gène PCSK9, exprimaient plus de récepteurs aux LDL et avaient une clearance améliorée des particules LDL et un taux abaissé de 52 % du LDL-C (14), effet encore amplifié après administration d'une statine.

La découverte de taux bas de cholestérol chez des humains porteurs des mutations « perte de fonction » de la PCSK9, combinée aux résultats des études chez

1 On parle de PCSK9 parce que cette molécule est la neuvième de la classe des « proprotéine convertases » dont le rôle est de cliver les précurseurs de différentes protéines. A la différence des autres proprotéines convertases, l'action de la PCSK9 vis-à-vis du LDL-R ne requiert pas l'activité catalytique de l'enzyme. La PCSK9 agit plutôt comme une protéine chaperonne et dirige le LDL-R vers la voie de dégradation lysosomale. PCSK9 est aussi le nom du gène codant pour la protéine PCSK9. A noter qu'initialement, la PCSK9 avait été baptisée « NARC1 » ou « neural apoptosis-regulated convertase 1 ».

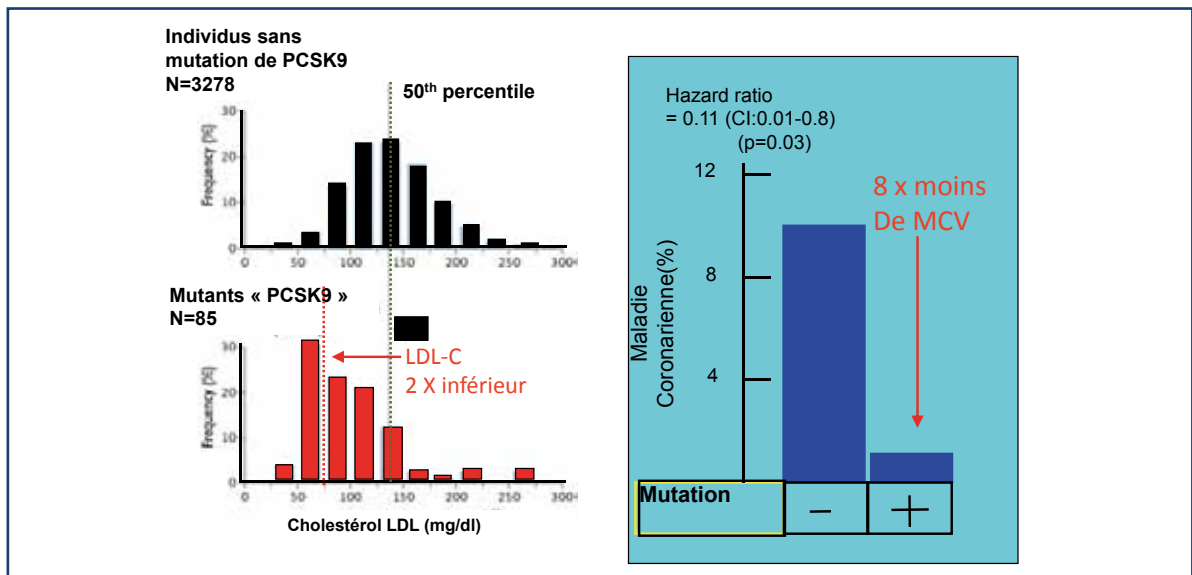


Figure 1 ► Etude de l'équipe de l'University of Texas Southwestern Medical Center (dirigée par Helen Hobbs et Jonathan Cohen) démontrant l'association des mutations de PCSK9 avec des taux bas de LDL-C plasmatique et une incidence faible de maladie cardiovasculaire dans une population (*Dallas Heart Study*). MCV : maladies cardiovasculaires.

la souris, a soulevé l'hypothèse que des médicaments capables d'inhiber la PCSK9 pourraient conduire à une nouvelle stratégie en mesure d'agir de concert avec les statines pour abaisser encore le taux de LDL-C.

MÉCANISME D'ACTION DE LA PCSK9 ?

La protéine PCSK9 est principalement exprimée au niveau hépatique où elle est sécrétée par le foie et circule dans le plasma pour ensuite se lier aux récepteurs des LDL (LDL-R) (figure 2). La PCSK9 induit la dégradation du LDL-R, contribuant ainsi à réduire le nombre de récepteurs disponibles à la surface des cellules hépatiques pour éliminer le LDL-C de la circulation sanguine. Il en résulte donc naturellement un ralentissement de la capture et de la dégradation des particules LDL et une élévation des taux sanguins de LDL-C (figure 2).

Curieusement, l'expression du gène PCSK9 est régulée par le facteur de transcription SREBP-2 qui régule aussi l'expression du gène codant le LDL-R. Dès lors, les statines, qui augmentent l'activité de ce facteur de transcription SREBP-2 par le biais d'une diminution du cholestérol intracellulaire, déclenchent non seulement une synthèse accrue de LDL-R, mais augmentent aussi la production et l'activité de la protéine PCSK9 (15) qui dégrade ces récepteurs. Ces deux effets opposés pourraient contribuer à limiter l'effet

hypocholestérolémiant des statines. Ils justifient aussi l'intérêt théorique d'une approche thérapeutique combinant statine et inhibition de la PCSK9.

La PCSK9 aurait aussi d'autres fonctions. Elle est, en effet, également exprimée dans les entérocytes. Elle y augmente la production de particules ApoB riches en triglycérides, par des mécanismes à la fois dépendants et indépendants du LDLR, pouvant ainsi faciliter l'absorption des triglycérides (16). Elle est également présente dans les cellules musculaires lisses des artères (17). Enfin, elle faciliterait l'apoptose en cas de syndrome inflammatoire (18).

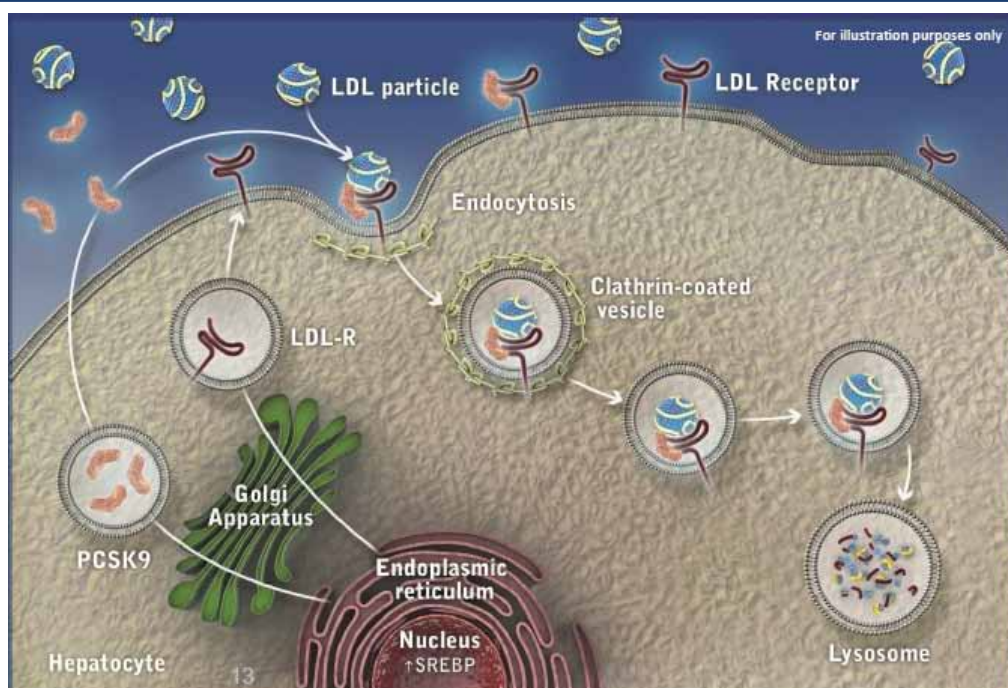
COMMENT CIBLER LA PCSK9?

L'inhibition de la PCSK9 apparaît comme un nouveau moyen d'action sur le taux de LDL-C, soit en monothérapie, soit en association avec la prise de statine.

Les stratégies d'inhibition sont basées sur le développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre PCSK9 afin de bloquer son interaction avec le LDLR (19, 20), ou de nucléotides antisense ou « siRNA » anti-PCSK9 ayant pour but de réduire l'expression hépatique de la protéine (21).

Nous nous focaliserons sur la première stratégie qui est en plein développement actuellement. En 2009, deux laboratoires (AMGEN ainsi que SANOFI en collaboration avec REGENERON) ont mis au point deux anticorps monoclonaux entièrement humanisés dirigés contre la PCSK9 : l'**évolocumab** (AMG 145) de la firme Amgen et l'**alirocumab** (RGN727/SAR236553) des firmes SANOFI/REGENERON.

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



LDLR = récepteur au LDL
 PCSK9 = proprotéin convertase subtilisin/kexin type 9
 Référence : Rashid S et al. PNAS 2005;102:5374-5379

Figure 2 ► Mécanisme d'action de la protéine PCSK9

En inhibant PCSK9, de tels anticorps devraient contribuer à l'expression d'un plus grand nombre de LDL-R qui pourront ainsi se lier aux particules LDL circulantes et les éliminer de la circulation sanguine.

Bien que nous ne présentions ici que les résultats des études cliniques avec ces deux anticorps, il faut savoir que d'autres compagnies pharmaceutiques (Pfizer, ...) ont également emprunté cette nouvelle voie très prometteuse.

ÉTUDES DE PHASE 1 ET 2

Les résultats des études de phase 1 avec ces anticorps monoclonaux spécifiques anti-PCSK9 administrés par voie sous-cutanée (évolocumab d'AMGEN et alirocumab de SANOFI) ont été à la hauteur des espérances. En particulier, les premières études de titration de dose après une injection unique réalisée chez des volontaires sains (sans autre traitement hypolipémiant) montraient une diminution dose-dépendante du LDL-C, allant jusqu'à -64% avec la plus forte dose d'évolocumab (420 mg) (22).

L'effet maximal était obtenu entre 10 et 20 jours après l'administration et la durée de baisse du LDL-C était dose-dépendante, perdurant avec la plus forte dose.

La même baisse a été confirmée chez des patients hypercholestérolémiques préalablement traités par statine (étude phase 1b, figure 3), mais avec une baisse légèrement moins prolongée. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les statines induisent l'expression de PCSK9 (voir plus haut), entraînant des concentrations circulantes plus élevées de PCSK9 (23, 24, 25) qui saturent ainsi plus rapidement les anticorps anti-PCSK9.

Ces résultats de phase 1 très encourageants ont ouvert la voie aux études de phase 2 et 3. Les études de phase 2 avec l'alirocumab (26,27, 28) et l'évolocumab (29, 30, 31, 32), qui visaient à préparer les études de phase 3 en établissant le dosage le plus approprié, ne seront pas présentées ici.

ÉTUDES DE PHASE 3

Deux programmes très exhaustifs d'études cliniques ont été lancés il y a quelques années par les deux laboratoires AMGEN et SANOFI pour étudier l'efficacité et la tolérance d'administrations sous-cutanées de ces produits toutes les 2 ou 4 semaines: le programme **PROFICIO** pour l'évolocumab (comportant 20 études cliniques incluant près de 30.000 patients) et le programme **ODYSSEY** pour l'alirocumab (comportant plus de 10 essais cliniques incluant plus de 22.000 patients) (Tableau 2).

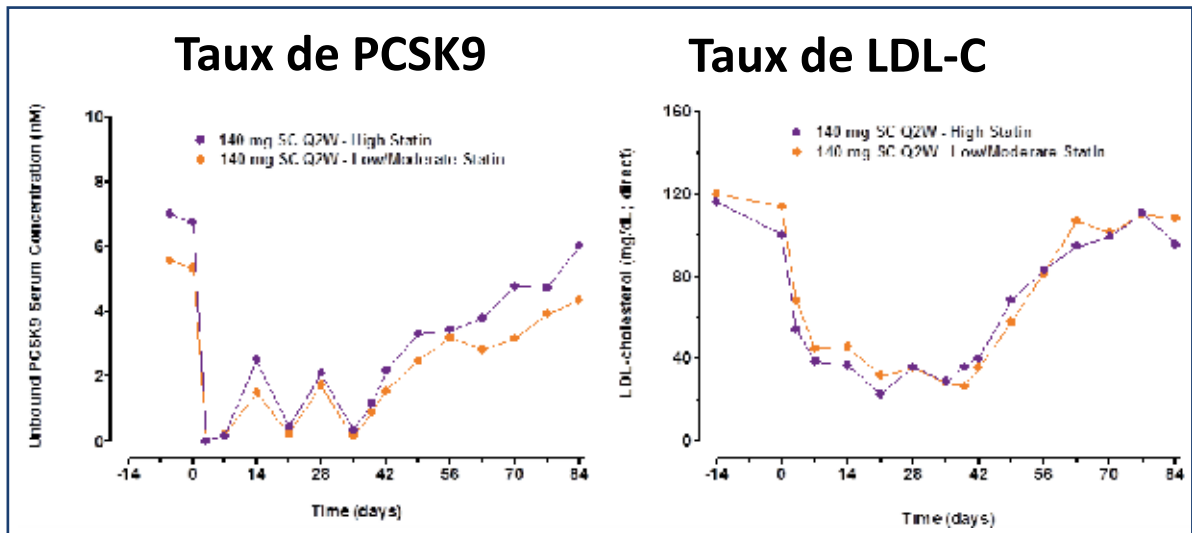


Figure 3 ▶ Étude de phase 1b montrant la réduction du taux circulant de PCSK9 et du taux de LDL-C obtenue suite à l'administration sous-cutanée d'évolocumab (140 mg toutes les deux semaines) chez des patients hypercholestérolémiques traités par des statines (à doses variables).

Tableau 2. Programme des études cliniques de phase 3		
	Programme PROFICIO pour l'évolocumab	Programme ODYSSEY de pour l'alirocumab
Monothérapie	MENDEL-2	ODYSSEY MONO
Bithérapie (association avec des statines et évaluation comme stratégie de deuxième ligne)	LAPLACE-2* et YUKAWA-2	ODYSSEY COMBO I et COMBO II ODYSSEY OPTIONS I et OPTIONS II
Hypercholestérolémie familiale hétérozygotes	RUTHERFORD-2 et TAUSSIG (TESLA* pour les homozygotes)	ODYSSEY FH I et FH II et HIGH FH
Patients intolérants aux statines	GAUSS-2 et GAUSS-3*	ODYSSEY ALTERNATIVE
Efficacité sur le LDL-C et tolérance à long terme	DESCARTES (52 semaines) OSLER-2, TAUSSIG	ODYSSEY LONG TERM.
Prévention des événements cardiovasculaires	FOURIER (22 500 patients)	ODYSSEY OUTCOMES (18000 patients)

PROFICIO ou Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POPulations (en français : Programme visant à réduire le C-LDL et les manifestations cardiovasculaires après l'inhibition de la PCSK9 dans différentes populations)

OSLER-2: Open Label Study of Long TERM Evaluation Against LDL-C Trial-2

DESCARTES : Durable Effect of PCSK9 Antibody CompARed with PlacEbo Study

FOURIER : Further Cardiovascular OUTcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk

TAUSSIG : Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders

MENDEL-2 : Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy For Easing Lipid Levels-2

TAUSSIG : Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders),

Les premières études de ces programmes évaluent la tolérance et l'efficacité de ces anticorps chez des patients hypercholestérolémiques à risque cardiovasculaire élevé, soit en monothérapie par comparaison avec l'ézétimibe (MENDEL-2, ODYSSEY MONO),

soit en association avec les traitements hypolipémiants habituels (LAPLACE-2, ODYSSEY COMBO I et COMBO II, ODYSSEY OPTIONS I et OPTIONS II). D'autres études examinent la tolérance et la sécurité d'em-

ploi à plus long terme (études DESCARTES, ODYSSEY LONG TERM, OSLER-2).

Ces programmes s'intéressent aussi aux trois catégories de patients qui ne parviennent pas à atteindre leurs taux cibles de LDL-C malgré un traitement hypolipémiant classique et qui seront les premiers bénéficiaires potentiels de ces traitements dans le futur.

1. Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (heFH), inadéquatement contrôlés par leur traitement hypolipémiant (études RUTHERFORD-2, TAUSSIG (long terme), ODYSSEY FH I et FH II et HIGH FH). L'évolocumab est également étudié chez des patients souffrant d'une hypercholestérolémie familiale homozygote (études TESLA et TAUSSIG).

2. Les patients hypercholestérolémiques et intolérants aux statines (études GAUSS-2, GAUSS-3, ODYSSEY ALTERNATIVE). La tolérance et l'efficacité des agents anti-PCSK9 y sont comparées à celles de l'ézétimibe.

3. Les patients à risque cardiovasculaire très élevé dont le taux de LDL-C reste encore trop élevé selon les dernières recommandations (> 70 mg/dl ou une réduction de moins de 50%) (1). Deux études de suivi à long terme (4 ans) ont été mises en route pour vérifier si le traitement par ces anticorps anti-PCSK9 en association avec une statine pouvait contribuer à réduire encore l'incidence des manifestations cardiovasculaires : l'étude FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) avec l'évolocumab chez 22.500 patients et l'étude ODYSSEY OUTCOMES avec l'alirocumab chez 18.000 patients. Le fait de disposer de groupes importants est primordial pour démontrer un bénéfice selon les critères primaires classiques d'évaluation clinique (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, hospitalisation pour angor instable, accident vasculaire cérébral, revascularisation coronarienne) et la sécurité d'emploi de ces traitements avec, notamment, leurs conséquences à long terme sur le système immunitaire. Les résultats sont attendus pour 2018-19.

Entretemps, l'étude GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound) chez environ 950 patients évaluera le bénéfice sur un critère d'évaluation de substitution³ (en anglais « surrogate endpoint »), qui est l'athéro-

sclérose coronarienne mesurée par IVUS (Intra-Vascular Ultrasound). Ce type d'étude, dont les résultats sont plus rapidement accessibles, permettra déjà de se faire une idée du bénéfice potentiel en termes cliniques.

RÉDUCTION DU LDL-C DANS LES ÉTUDES DE PHASE 3

Nous disposons, dès à présent, de nombreuses études de phase 3 qui ont été publiées ou présentées à un congrès : ODYSSEY MONO (33) avec l'alirocumab et les études MENDEL-2 (34), GAUSS-2 (35), LAPLACE-2 (36), RUTHERFORD-2 (37) et DESCARTES (38) avec l'évolocumab.

Dans toutes ces études, les anticorps anti-PCSK9 réduisent très significativement les taux de LDL-C : d'environ 40 % par rapport à l'ézétimibe (études ODYSSEY MONO, MENDEL-2 GAUSS-2) et de 55 à 75 % par rapport au placebo lorsqu'ils sont administrés en association avec une statine (études LAPLACE-2, DESCARTES et RUTHERFORD-2). Ces réductions permettent d'amener le taux de LDL-C en dessous de la cible de 70 mg/dl (cible du risque cardiovasculaire très élevé) chez une proportion très importante de patients (Tableau 3).

Globalement, tous les résultats des études de phase 3 sont cohérents et confirment les résultats déjà établis aux mêmes doses dans les études de phase 2 de l'alirocumab (22, 23) et de l'évolocumab (GAUSS-1 (25), LAPLACE-1 (26), MENDEL-1 (27), RUTHERFORD-1 (28)). Bien que les études publiées concernent majoritairement l'évolocumab (firme Amgen), les laboratoires Sanofi et Regeneron ont annoncé fin juillet 2014 que leur anticorps, alirocumab, avait donné des résultats similaires dans neuf études de leur programme de Phase 3 ODYSSEY (ODYSSEY LONG TERM, FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I, COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II et ALTERNATIVE, publications à venir).

Étude en monothérapie chez des patients hypercholestérolémiques

Dans l'étude MENDEL-2 chez 614 patients hypercholestérolémiques (taux de LDL-C entre 100 mg/dl et 190 mg/dl) ne recevant pas d'hypolipémiants, l'évolocumab a produit une réduction significative du taux de LDL-C de 57 % par rapport au placebo et de 40 % par rapport à l'ézétimibe ($p < 0,001$). Les résultats de cette étude rejoignent ceux d'une autre étude (ODYSSEY MONO) avec l'alirocumab en monothérapie (75 mg tous les 15 jours, puis 150 mg/2 semaines si le LDL-C mesuré restait supérieur à 70 mg/dL); chez 103 patients hypercholestérolémiques, après 24 semaines, l'anti-PCSK9 réduisait de manière plus importante le taux de LDL-C comparé à l'ézétimibe 10 mg/jour (47% versus 16 %, $p < 0,0001$).

³ Mesure de l'effet d'un traitement qui pourrait être corrélé avec un critère d'évaluation clinique (mais la relation n'est pas forcément garantie)

	MENDEL-2		LAPLACE-2		GAUSS-2		RUTHERFORD-2	
Population	Monothérapie		Combinaison		Intolérants au statines		HeFH	
(N)	(N = 614)		(N = 1896)		(N = 307)		(N = 329)	
Dose :	140 /2S	420 /4S	140 /2S	420 /4S	140 /2S	420 /4S	140 /2S	420 /4S
LDL-C de base	144 ± 44 mg/dl		110 ± 42 mg/dl		195 ± 64mg/dl		NP	
Réduction du LDL-C par rapport au placebo								
LDL-C	- 57%	- 57%	- 63 à 75 %		-	-	- 60%	- 66%
Réduction du LDL-C par rapport à l'ézetimibe 10 mg								
LDL-C	- 39%	- 40%			- 37%	- 39%	-	-
Proportion des patients atteignant un taux de LDL-C inférieur à 70 mg/dl								
Evalocumab	73%	71 %	86 à 95%		46%	42%	80%	
Ezetimibe	1,6%	2,8%	19 à 56%		2%	2%	-	-

Tableau 3 ► Quelques résultats des études de phase 3 du Programme PROFICIO

Les valeurs de réduction indiquées sont les moyennes de réduction du taux de LDL-C initial obtenues après 10 et 12 semaines.

Études en combinaison chez des patients hypercholestérolémiques

Dans l'étude LAPLACE-2 chez 1.896 patients atteints d'hypercholestérolémie (LDL > 80 mg/dl), l'évolocumab, à raison de 140 mg/2 sem (ou 420 mg/mois) en association avec différentes doses quotidiennes de statines, a produit une réduction significative du taux de LDL-C de 66 à 75 % (63 à 75 % pour l'administration mensuelle) par rapport au placebo et de 38 à 45 % (44 %) par rapport à l'ézetimibe (tous $p < 0,001$).

Études chez les patients intolérants aux statines

Dans l'étude GAUSS-2 chez 307 patients intolérants à au moins 2 statines en raison d'effets indésirables musculaires, l'évolocumab permettait une réduction significative de 37 % (avec 140 mg/ 2 semaines) à 39 % (avec 420 mg/mois) du taux de LDL-C par rapport à l'ézetimibe ($p < 0,001$). La fréquence d'arrêts du traitement était de 14 % pour l'ézetimibe et de 4 % pour l'évolocumab. Une partie des arrêts de traitement était due à des effets indésirables, notamment musculaires (respectivement 11 % et 3%). Dans une autre étude (ODYSSEY ALTERNATIVE, résultat annoncé sur internet en juillet 2014 (39)) chez ces mêmes patients, le taux d'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables était de 25 % pour l'ézetimibe et de 18

% pour l'alirocumab, différence non significative. À noter que dans cette étude, un troisième groupe de patients intolérants aux statines avait été randomisé pour recevoir, en double aveugle, de l'atorvastatine 20 mg. Dans ce groupe, le taux d'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables n'était curieusement pas différent non plus des autres groupes (25 %), démontrant la nature complexe de ces intolérances aux statines.

Études chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HeFH)

Dans l'étude RUTHERFORD-2 chez 329 patients atteints d'HeFH recevant une dose stable de statine en plus d'autres agents hypolipidémiants comme l'ézetimibe, l'évolocumab réduisait significativement de 60 % (140 mg / 2 semaines) et 66 % (420 mg 1 fois par mois) le taux moyen initial de LDL-C par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Études à plus long terme

L'étude DESCARTES qui évaluait chez 901 patients hypercholestérolémiques l'effet de l'évolocumab (420 mg 1 fois par mois) pendant 52 semaines (au lieu des 12 semaines des études précédentes) montrait que la réduction du taux de LDL-C à la 52^{ème} semaine était de même amplitude qu'à la 12^{ème}

semaine, quel que soit le traitement associé (régime alimentaire seul, atorvastatine 10 ou 80 mg ou atorvastatine 80 mg en combinaison avec ézétimibe à 10 mg) : la réduction du taux de LDL-C était de 55 % (entre 49 et 57% selon le groupe de traitements associés) par rapport au placebo.

AMÉLIORATION DES AUTRES PARAMÈTRES LIPIDIQUES

Dans toutes ces études, on notait aussi la réduction modeste mais significative du taux de triglycérides (de 5 à 18%) et une augmentation significative du taux d'HDL-C (de 4 à 10%), ainsi que des baisses significatives des taux de cholestérol total, de non-HDL cholestérol et d'apoB.

Rareté dans le domaine de la lipidologie, dans toutes les études où cela a été testé, les traitements par anticorps anti-PCSK9 étaient capables de réduire d'environ 20% le taux de lipoprotéine (a) (Lp(a)).

BONNE TOLÉRANCE

L'alirocumab et l'évolocumab sont généralement bien tolérés. Les effets secondaires les plus souvent observés (de 2% à 5%) dans les études étaient de même fréquence dans les groupes traités et les groupes placebo. Par exemple, dans l'étude la plus longue (étude DESCARTES : 52 semaines), les effets indésirables les plus signalés (fréquence > 5 %) étaient la rhinopharyngite (évolocumab : 10,5 %; placebo : 9,6 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (évolocumab : 9,3 %; placebo : 6,3 %), la grippe (évolocumab : 7,5 %; placebo : 6,3 %) et la dorsalgie (évolocumab : 6,2 %; placebo : 5,6 %). On remarquait, par contre, plus de réactions au point d'injection avec l'anticorps. Les effets indésirables plus graves, les décès et les autres effets indésirables musculo-squelettiques, neurocognitifs et hépatiques étaient équitablement répartis entre groupes traités et groupes recevant le placebo, ne suggérant donc, jusqu'à présent, aucune inquiétude quant à la sécurité des anticorps anti-PCSK9.

RÉDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ?

Comme mentionné plus haut, les bénéfices cardiovasculaires potentiels de ces anticorps font l'objet d'une évaluation prospective dans le cadre des essais FOURIER et ODYSSEY OUTCOMES. Récemment, SANOFI (35) a annoncé que, dans l'étude ODYSSEY LONG TERM, qui a inclus 2.341 patients suivis au moins pendant un an (un quart ayant 18 mois de suivi), une analyse post-hoc a pu démontrer un taux inférieur d'accidents cardiovasculaires majeurs

(décès de cause cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et angor instable) dans le groupe alirocumab comparativement au groupe placebo (les chiffres précis n'ont pas encore été communiqués).

EN PRATIQUE

Les anticorps s'injectent par voie sous-cutanée à l'aide de dispositifs d'auto-injection qui délivrent des doses de 140 mg pour l'évolocumab (Amgen) et 75 mg ou 150 mg pour l'alirocumab par injection unique d'un millilitre. Ces dispositifs ont l'avantage de rendre le patient autonome. Les schémas posologiques seraient semblables à ceux utilisés dans les études de phase 3 : soit 140 mg d'évolocumab (AMGEN) toutes les deux semaines ou 420 mg toutes les quatre semaines, soit 150 mg d'alirocumab (SANOFI) toutes les deux semaines. Dans le but de donner aux médecins suffisamment de souplesse pour adapter le traitement de leurs patients, une posologie de 75 mg d'alirocumab toutes les deux semaines est actuellement en cours d'expérimentation, posologie portée à 150 mg si nécessaire.

QUEL FREIN POTENTIEL ?

Comme frein possible à la mise en route de ces traitements, la voie d'administration (injections sous-cutanées) constitue un changement radical pour un traitement au long cours en cardiologie, où seuls des comprimés sont prescrits jusqu'à présent. Malgré cette contrainte de l'injection, dans les études en cours, les patients l'acceptent étonnamment bien.

L'autre obstacle sera sans doute le coût du traitement qui est élevé comme toutes les autres applications des technologies d'anticorps monoclonaux (en oncologie, en rhumatologie, dans la maladie de Crohn) mais qui, de plus ici, devra être délivré en chronique.

À QUAND L'INTRODUCTION DU MÉDICAMENT DANS NOS PHARMACIES ?

Les autorités seront en droit de demander des réponses aux questions suivantes avant l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement : « À qui proposer ces médicaments ? » « Pour quel intérêt réel ? » « Seuls ou avec des statines ? » « À quel coût ? ». Il serait étonnant, vu le coût, que l'INAM donne son feu vert pour un usage de ce traitement en première intention.

Dans un premier temps, il faudra réserver les anticorps anti-PCSK9 aux patients atteints de formes familiales sévères et sans doute aux patients intolérants aux

statines, à condition que la définition de l'intolérance soit affinée. Il est probable que les études déjà publiées dans ces deux groupes de patients formeront la base des dossiers qui seront soumis par les deux firmes (Amgen, Sanofi) en 2015 aux autorités réglementaires de l'Union européenne et des Etats-Unis.

Enfin, ultérieurement, une troisième indication pourra être proposée en fonction du succès des essais de prévention (FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES) : celle des patients ayant souffert d'une maladie cardiovasculaire et conservant un taux élevé de LDL-C (> 70 mg/dl) malgré le traitement sous statines. Pour ce dossier, il faudra attendre encore deux à trois ans de plus. Il est probable que l'avenir des inhibiteurs de PCSK9 dépendra, en partie du moins, des résultats des études de morbi-mortalité avec d'autres médicaments tel que l'ézétimibe (EZETROL® déjà commercialisé : étude IMPROVE-IT). Ce sera aussi le cas pour d'autres médicaments tels l'anacetrapib (encore à l'étude et appartenant à la classe des inhibiteurs de CETP ou Cholesteryl Ester Transfer Protein) qui abaissent aussi le LDL-C, mais qui se prennent *per os*.

CONCLUSIONS

La découverte du rôle d'un inhibiteur naturel du récepteur au LDL, la PCSK9, ouvre un nouveau champ

thérapeutique pour la prise en charge des hypercholestérolémies. Les données des études de phase 1, 2, et 3 avec deux anticorps monoclonaux inhibant la PCSK9 révèlent, chez plus de 10.000 patients, des résultats reproductibles et homogènes quant à la réduction impressionnante (> 50%) du LDL-C, l'amélioration d'autres paramètres lipidiques (HDL-C, Triglycérides et Lp(a)), et le bon profil de sécurité et de tolérance.

Ces produits devraient s'avérer utiles pour les patients qui n'atteignent pas l'objectif thérapeutique avec un traitement même très intense par statines, et pour les patients qui ne peuvent tolérer les statines et qui ont besoin d'une autre option thérapeutique pour abaisser leur taux de LDL-C en-dessous de leur valeur cible compte tenu de leur haut risque cardiovasculaire.

Enfin, il n'est pas impossible aussi d'imaginer que cette voie ouvre la porte à une stratégie encore plus radicale, un vaccin anti-PCSK9, à condition que les recherches fondamentales en cours et le suivi des études cliniques ne révèlent pas d'autres rôles physiologiques essentiels de cette protéine, dont l'inhibition prolongée provoquerait des effets secondaires non décrits à ce jour.

RÉFÉRENCES

- 1 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818.
- 2 Descamps OS, De Backer G, Annemans L, Muls E, Scheen AJ. Belgian Atherosclerosis Society/ Belgian Lipid Club. Les nouvelles recommandations européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012; 67 : 3 : 118-127.
- 3 Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology; European Association of Echocardiography; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; European Heart Rhythm Association; Heart Failure Association; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; European Atherosclerosis Society; International Society of Behavioral Medicine; European Stroke Organization; European Society of Hypertension; European Association for the Study of Diabetes; European Society of General Practice/Family Medicine; International Diabetes Federation Europe; European Heart Network. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(4):585-667.
- 4 Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-14.
- 5 Descamps OS. From hypercholesterolemia to hypocholesterolemia. *Lipid Letter* 2006;18(4): 5-9.
- 6 Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, *et al.* Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34:154-6.
- 7 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, *et al.*; for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490.

- 8 Descamps OS. Hypercholestérolémie familiale. *Louvain Med* 2008 ; 127, 1 : 3-11.
- 9 Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, *et al.* The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:928-933.
- 10 Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(18):7100-5.
- 11 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264-72.
- 12 Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, *et al.* Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79(3):514-23.
- 13 Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis* 2007;193(2):445-8.
- 14 Rashid S, Curtis DE, Garuti R, Anderson NN, Bashmakov Y, Ho YK, *et al.* Decreased Plasma Cholesterol and Hypersensitivity to Statins in Mice Lacking Pcsk9. *PNAS* 2005; 102:5374-5379.
- 15 Dubuc G. *et al.* Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1454-9.
- 16 Rashid S, Tavori H, Brown PE, Linton MF, He J, Giunzioni I, Fazio S. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 promotes intestinal overproduction of triglyceride-rich apolipoprotein B lipoproteins through both low-density lipoprotein receptor-dependent and -independent mechanisms. *Circulation* 2014;130(5):431-41.
- 17 Le May C, Kourimate S, Langhi C *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:684-690;
- 18 Ferri N, Tibolla G, Pirillo A *et al.* Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis* 2012;220:381-386.
- 19 Duff CJ, Scott MJ, Kirby IT, Hutchinson SE, Martin SL, Hooper NM. Antibody-mediated disruption of the interaction between PCSK9 and the low-density lipoprotein receptor. *Biochem J* 2009; 419:577-584.
- 20 Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, *et al.* A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:9820-9825.
- 21 Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical aspects of PCSK9. *Atherosclerosis* 2011 ; 216 : 258-65.
- 22 Dias CS, Shaywitz AJ, Wasserman SM *et al.* Effects of AMG 145 on Low-Density Lipoprotein Cholesterol levels: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 Studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins'. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1888-1898
- 23 Costet P *et al.* Plasma PCSK9 is increased by Fenofibrate and Atorvastatin in a non additive fashion in diabetic patients. *Atherosclerosis* 2010; 212: 246-51.
- 24 Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res* 2008;49:394-398.
- 25 Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG *et al.* Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clin Chem* 2012; 58:183-189.
- 26 Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GS *et al.* Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366:1108-1118.
- 27 McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ *et al.* Safety and efficacy of a monoclonal antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardio* 2012; 59:2344-2353.
- 28 Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an Antibody to PCSK9 in Primary Hypercholesterolemia. *NEJM* 2012; 367:1891-1900.
- 29 Sullivan D, Olsson AG, Scott R, Kim JB, Xue A, GebSKI V, *et al.* Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012; 308:2497-506.
- 30 Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, *et al.* ; LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380 (9858): 2007-17.
- 31 Koren MJ, Scott R, Kim JB, Knusel B, Liu T, Lei L, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380:1995-2006.
- 32 Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126(20):2408-17.

RÉFÉRENCES

- 33 Roth EM, Taskinen M-R, Ginsberg, H Kastelein J, Colhoun HM, Merlet L, *et al.* A 24-Week Study of Alirocumab as Monotherapy versus Ezetimibe: The First Phase 3 Data of a Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor. Poster presentation at ACC 2014. Abstract 1183-125.
- 34 Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, *et al.*; for the MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia – The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23):2531-2540.
- 35 Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, *et al.*; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23):2541-8.
- 36 Robinson J, Nedergaard BS, Rogers W, Fialkow J, Neutel J, Ramstad D, *et al.*; for the LAPLACE-2 Investigators. The Low-density Lipoprotein Cholesterol Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy – 2 Trial: A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo and Ezetimibe Controlled, Multicenter Study to Evaluate Safety, Tolerability and Efficacy of Evolocumab (AMG 145) in Combination With Statin Therapy in Subjects With Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia. Presented at ACC 2014.
- 37 Raal FJ, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, *et al.* The addition of evolocumab (AMG 145) allows the majority of familial hypercholesterolemic patients to achieve low-density lipoprotein cholesterol goals: results from the Phase 3 randomized, double-blind placebo-controlled study. Presented at ACC 2014.
- 38 Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, *et al.*; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19):1809-19.
- 39 http://www.sanofi.com/Images/36946_20140730_Alirocumab_fr.pdf

SUMMARY

PCSK9 INHIBITORS:

A NEW STRATEGY TO LOWER LDL CHOLESTEROL AND PREVENT CARDIOVASCULAR DISEASE

The proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) was discovered in 2003. This protein targets the LDL receptors and activates their degradation, thus contributing to "constitutively" reduce the liver's ability to eliminate plasma LDL cholesterol (LDL-C). PCSK9 gain-of-function mutations are the third cause of familial hypercholesterolemia (after LDL receptor and ApoB mutations), while PCSK9 loss-of-function mutations are associated with very low LDL-C levels. It may thus be hypothesized that PCSK9 inhibition contributes to reducing the LDL-C levels. To date, two monoclonal PCSK9 antibodies (evolocumab from AMGEN and alirocumab from SANOFI) have been extensively tested in Phase 1, 2, and 3 clinical studies. Monthly or bi-monthly subcutaneous administration of these antibodies has been shown to decrease plasma LDL-C levels by 55-70%, with a good tolerance. Two studies testing the new drugs' efficacy in preventing cardiovascular diseases are currently ongoing. Sustained PCSK9 inhibition by monoclonal antibodies will likely represent a new therapeutic strategy to help patients reach their LDL-C target, thereby compensating the limits of statin use.

KEY WORDS

Monoclonal antibodies, cholesterol, statin, lipoprotein metabolism • lipoprotein receptors, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

AFFILIATIONS

- (1) Département de Médecine Interne et Centre de Recherche Médicale de Jolimont, Hôpital de Jolimont.
- (2) Department of Cardiology, Ghent University Hospital.
- (3) Département de Médecine Interne, Pôle de Pharmacologie et Thérapeutique (FATH), Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles.
- (4) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie métabolique, CHU Liège.
- (5) Département de Cardiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles
- (6) Université de Mons.
- (7) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège.
- (8) Department of Laboratory Medicine, AZ St-Jan Bruges and Ghent University.
- (9) Belgian Society of Atherosclerosis / Belgian Lipid Club (ML : président ; OSD : vice-président ; ERR : secrétaire ; RR : trésorier)

Correspondance :

Dr. OLIVIER DESCAMPS

Centre de Recherche Médicale de Jolimont,
Hôpital de Jolimont, 159, rue Ferre,
7100 Haine Saint-Paul.
olivierdescamps@hotmail.com

LES ÉCHANGES PLASMATIQUES: REVUE DES PRINCIPES, MODALITÉS ET INDICATIONS

C.Lambert, C.Hermans

Le terme « aphérèse » vient du grec αφαιρεσις qui signifie séparer, enlever ou retirer par la force. L'aphérèse comprend une série de procédures dont le principe commun est basé sur la séparation du sang total en ses différents composants avec l'intention de retirer ou de modifier un de ses composants avant de le restituer au patient. Cet article se propose de revoir les différentes procédures d'aphérèse, les considérations techniques et leurs indications en pratique clinique. L'accent est mis sur les échanges plasmatiques dont les principes, modalités et indications sont exposés.

INTRODUCTION

Le sang est composé du plasma dans le lequel se trouvent en suspension les éléments cellulaires à savoir les globules rouges, les plaquettes et les globules blancs. Le plasma contient notamment des lipides et des protéines dont l'albumine, les immunoglobulines (Ig), le complément et les facteurs de coagulation.

Deux techniques sont utilisées pour séparer les éléments du sang: la centrifugation qui sépare les éléments sanguins en fonction de leur densité et la filtration à travers une membrane qui sépare les éléments sanguins en fonction de leur taille. L'aphérèse peut être utilisée chez les patients sains dans le cadre d'un don (plaquettes, plasma, granulocytes, lymphocytes ou cellules souches hématopoïétiques). Lorsqu'elle est effectuée chez des patients qui tirent un bénéfice médical du retrait d'un des éléments du sang, on parle d'aphérèse thérapeutique.

En fonction de l'élément retiré ou traité, les termes suivants seront utilisés: leucaphérèse pour les globules blancs (GB), érythraphérèse pour les globules rouges (GR), thrombaphérèse pour les plaquettes, plasmaphérèse pour le plasma et LDL aphérèse pour le LDL cholestérol. D'autres termes plus spécifiques sont également utilisés en fonction de l'indication de la procédure. Ils sont détaillés dans le tableau 1. Certains termes comme la plasmaphérèse et l'échange

plasmatiques ou la leucaphérèse et la déplétion leucocytaire sont utilisés à même escient, ce qui peut prêter à confusion. (Tableau 1.)

L'utilisation de techniques d'aphérèse nécessite la connaissance de certains paramètres critiques pour optimiser la procédure et travailler dans des bonnes conditions de sécurité pour le patient. Les données minimales à connaître sont le sexe, le poids, la taille, l'âge, l'hématocrite (Hct), le bilan hydrique, le liquide de remplacement, les allergies éventuelles et les médicaments pris par le patient.

Afin de déterminer les volumes sanguins et plasmatiques à traiter durant la procédure, l'opérateur ou la machine d'aphérèse calcule le volume sanguin total (VST) et le volume plasmatique total (VPT). A titre d'exemple, au cours d'un échange plasmatique classique, le VPT sera traité à raison de 1 à 1.4 fois. En cas de cytoaphérèse, on traitera de 2 à 5 fois le VST. Le VST est obtenu par la formule de Gilcher (tableau 2) (La machine Optia utilise l'algorithme de Nadler et Allen). Le VST est d'environ 65 ml/kg (femme) à 70 ml/kg (hommes et enfants). Il varie également en fonction du l'index de masse corporelle. (Tableau 2.)

LES SYSTÈMES D'APHÉRÈSE

La technique d'aphérèse est manuelle pour le don de sang total ou la déplétion de GR et est instrumentalisée pour les autres procédures.

Il existe sur le marché de nombreuses machines d'aphérèse que l'on peut différencier en systèmes basés sur la centrifugation ou la filtration, en photophorèse extra-corporelle et en systèmes utilisant des techniques de plasmaphérèse sélective qui permettent d'éliminer du plasma un élément pathogène tout en restituant un maximum de plasma originel du patient avec comme conséquence de minimiser la déplétion en facteur de coagulation ou en immunoglobulines.

Tableau 1. Techniques d'aphérese et leurs indications.	
Déplétion leucocytaire	Déplétion en blastes indiquée en cas de leucémie aigüe avec une leucocytose > 100.000/mm ³ et des symptômes de leucostase
Collecte de monocytes	Collecte de monocytes à des fins de vaccination à l'aide de cellules dendritiques
Lymphaphérese	Collecte de lymphocytes à des fins d'activation de l'immunité cellulaire chez le receveur
Collecte de granulocytes	Don de granulocytes afin d'aider le receveur à lutter contre des infections
Photophorérese extra-corporelle	Collecte de lymphocytes qui sont exposés au méthoxy-psoralène puis photoactivés par les UVA avant d'être réinjectés au patient
Thrombaphérese	Don de plaquettes
Déplétion plaquettaire	Déplétion en plaquettes en cas de thrombocytose symptomatique et de numération plaquettaire au-delà de 1 million/mm ³
Erythraphérese	Don de globules rouges ou déplétion en globules rouges en cas de polyglobulie ou de surcharge martiale
Echange de globules rouges (GR)	Déplétion de GR anormaux qui seront remplacés par des GR normaux transfusés
Plasmaphérese	Déplétion en plasma sans restitution du volume retiré
Echange plasmatique (EP)	Déplétion d'un large volume de plasma (1-1.5x volume plasmatique) avec restitution par un fluide de remplacement
LDL Aphérese	Déplétion du LDL cholestérol par traitement du plasma qui est restitué au patient

La force centrifuge est la technique de séparation la plus fréquemment utilisée en aphasérese et permet de séparer le sang en ses différents éléments par ordre de densité croissante ou gravité spécifique (SG): le plasma (SG 1.025 à 1.029), le buffy coat ou la couche leucoplaquettaire (CLP) qui contient les plaquettes (SG 1.040), les lymphocytes (SG 1.070) et

les granulocytes (SG 1.087 à 1.092) puis les globules rouges (SG 1.093 à 1.096).

Le schéma 1 décrit les couches obtenues par centrifugation du sang.

Tableau 2.		
Sujet	Gabarit	VST
Homme	● Obèse	● 65 mL / kg
	● Maigre	● 70 mL / kg
	● Normale	● 75 mL / kg
	● Athlétique	● 80 mL / kg
Femme	● Obèse	● 60 mL / kg
	● Maigre	● 65 mL / kg
	● Normale	● 70 mL / kg
	● Athlétique	● 75 mL / kg
Enfant	● Nouveau-né	● 75 - 85 mL / kg
	● Nourrisson de moins de 1 an	● 70 - 75 mL / kg
	● Enfant de plus de 1 an	● 70 mL / kg

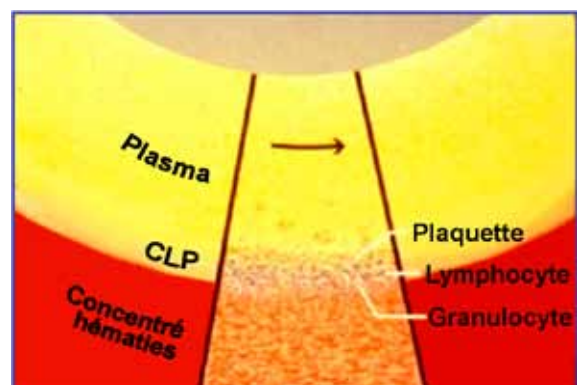


Schéma 1 : (CLP) = couche leucoplaquettaire

Le VPT est estimé par la formule suivante: $(0.065 \times \text{poids (kg)} \times (1-\text{Hct})$ ou $\text{VST} \times (1-\text{Hct})$.

La séparation du plasma et des éléments cellulaires peut aussi s'opérer par filtration à travers les pores d'une membrane. La séparation est basée sur taille des éléments du sang. Le schéma n°2 décrit le passage du sang à travers une membrane de filtration. (Schéma 2)

La centrifugeuse peut compacter les GR jusqu'à un hématoците de 80% ce qui permet d'extraire au moins 80% du plasma traité et donc de retirer rapidement le volume plasmatique souhaité. Un accès veineux périphérique est souvent possible avec les systèmes de centrifugation qui ne requièrent pas de débit sanguin élevé (moins de 100 ml/min).

À l'opposé, le système de filtration sur membrane ne permet pas d'extraire le plasma aussi efficacement car les GR sont hémolysés dans le séparateur si l'hématoците est trop élevé. Seul 30-35 % du plasma est extrait et il faut traiter 3 à 4 fois plus de sang pour aboutir au même volume de plasma retiré par rapport à la centrifugation. Le temps de procédure est plus long ou il faut travailler à des débits sanguins plus élevés de minimum 150–200 ml/min. Le site de collecte doit par conséquent supporter des pressions négatives de 50–150 ml/min. Un accès veineux central sera donc requis pour les systèmes de filtration sur membrane.

Le type d'anticoagulant est également différent en fonction d'un traitement par centrifugation (citrate) ou par filtration (héparine).

Le tableau 3 résume les propriétés des techniques de séparation par centrifugation et filtration sur membrane.

L'afflux du sang dans le séparateur peut se faire de façon intermittente (par uniponction) ou continue (par biponction). En cas d'afflux intermittent, le sang du patient sera séquentiellement collecté dans un bol, centrifugé afin de séparer les éléments cellu-

lares qui sont remis en suspension dans un liquide de remplacement puis retournés au patient via la même ligne que la collecte. L'efficacité de ce système est limitée par le volume extracorporel (VEC) que le patient pourra tolérer. Le VEC est un élément important à prendre en considération en fonction de la population que l'on va traiter: enfants, patients de petit poids, hypotension... Leur avantage est de ne nécessiter qu'un accès veineux (uni-ponction). Le système MCS+ en est un exemple.

Les systèmes d'afflux sanguin continu, plus récents, permettent de travailler avec de plus petits VEC vu que le sang est extrait, traité et restitué de façon continue. Ils nécessitent généralement un accès veineux par bi-ponction. Certains systèmes à flux continu ont toutefois développé un accès veineux à uni-ponction. Citons comme exemple Spectra Optia®, Amicus®, ComTec®.

L'ACCÈS VASCULAIRE

Le type d'accès veineux est conditionné notamment par le terrain vasculaire, par la compliанce du patient qui devra garder les avant-bras quasi immobiles pendant toute la procédure, l'âge du patient, l'hygiène du patient, le nombre de séances requises sur un certain laps de temps (des séances très rapprochées ou journalières nécessiteront d'avantage un accès veineux central), les débits de sang traité, le débit de prélèvement nécessaire (centrifugation versus filtration) et le type de d'afflux sanguin dans le séparateur (intermittent/uni-ponction versus continu/bi-ponction).

L'accès vasculaire périphérique (veines anté-cubitales) sera privilégié. La ponction veineuse est faite avec des aiguilles à fistules de 16 à 18 gauges. Ses avantages sont le faible risque de complications sérieuses et l'accès immédiat. Les complications liées à l'accès veineux périphérique sont les infections,

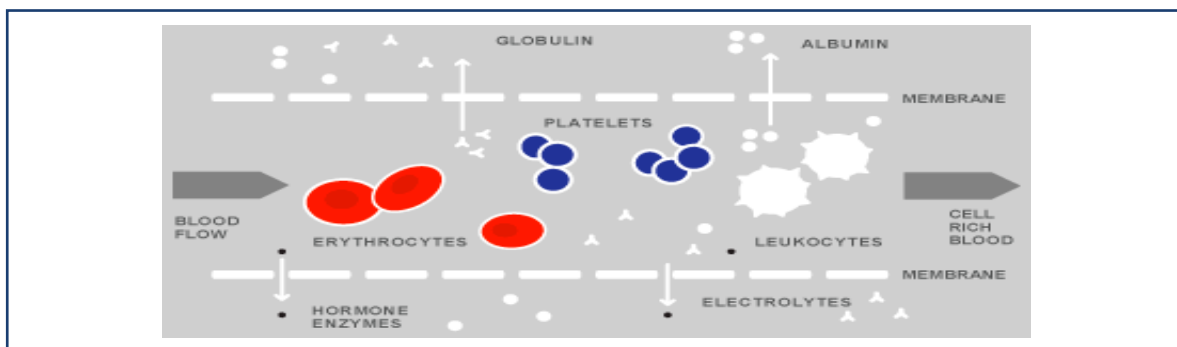


Schéma 2

Séparation par centrifugation	Séparation par filtration
Anticoagulant habituel: citrate	Anticoagulant habituel: héparine
Débit sanguin faible	Débit sanguin élevé
Accès veineux périphérique ou central	Accès veineux central
Extraction plasmatique 80%	Extraction plasmatique 30%
Traitement de 1.5 x VST	Traitement de 3 x VST

l'inconfort du patient, les thromboses et scléroses des veines et la détérioration du réseau vasculaire.

Lorsque l'approche par voie périphérique n'est pas possible, plusieurs alternatives sont envisageables : le cathéter veineux central double lumière percutané ou tunnelisé ou la fistule artério-veineuse (FAV). Les cathéters centraux insérés par le réseau périphérique (PICC line) ne sont pas appropriés vu leur faible calibre.

Le choix du type d'accès vasculaire repose essentiellement de la durée requise du traitement (court terme < 2-3 semaines: cathéter veineux central percutané, moyen terme: cathéter veineux central tunnelisé, long terme > 3 mois: la fistule artério-veineuse).

Le site de pose des cathéters veineux centraux (fémoral, jugulaire ou sous-clavière) dépend notamment de l'anatomie du patient, de la durée du traitement, du type de patient (hospitalisé qui reste alité ou ambulatoire).

L'application des mesures d'hygiène permet de limiter les complications infectieuses des cathéters veineux centraux. Leur mise en place devra être effectuée par une personne expérimentée et sous contrôle radiologique. Les complications les plus fréquentes observées sont les hémorragies, les thromboses, la malposition ou le dysfonctionnement du cathéter, les infections, le pneumothorax et les sténoses veineuses.

Enfin, la création d'une FAV est souhaitable pour les traitements au très long cours. Il faut tenir compte du temps de développement de la FAV après sa confection et de l'anatomie du patient propice ou non à la FAV. Les complications de la FAV sont notamment les thromboses (12-20% dans les 6 premières semaines) et l'absence de développement suffisant.

L'ANTICOAGULATION

Peu importe la technique d'aphérèse utilisée, une anticoagulation est requise afin d'éviter la formation de caillots dans les circuits extra-corporels. Les op-

tions d'anticoagulation sont le citrate, l'héparine ou un mélange de citrate et d'héparine. L'anticoagulant (AC) est injecté dans le circuit sur la ligne de sortie du patient à un débit qui dépend essentiellement du VST. Trois paramètres vont influencer la quantité de l'AC qui retourne au patient: le débit de prélèvement du sang au patient, le débit de la pompe qui délivre l'AC et le ratio sang total/AC.

Le calcium ionisé est la forme physiologiquement active du calcium. Il joue un rôle dans l'hémostase, la régulation de la contraction des muscles et la stabilisation des membranes cellulaires. Le citrate se lie au calcium ionisé dans le circuit extra-corporel et bloque la cascade de coagulation. Son effet anticoagulant est purement extra-corporel et sa métabolisation est quasi immédiate. Le citrate contenu dans le sang retourné au patient chélate des cations dans la circulation systémique et induit des perturbations métaboliques telles qu'une hypocalcémie, une hypomagnésémie, ou une alcalose métabolique. Les facteurs influençant la survenue d'une hypocalcémie symptomatique sont le débit d'infusion du citrate, le taux de diminution du calcium ionisé et le métabolisme hépatique du citrate. Un débit de routine d'infusion de citrate de 1-1.8 mg/kg/min entraîne une réduction de 25-35% des taux de calcium ionisé. Il convient donc de limiter les apports de citrate et de donner des suppléments de calcium par voie orale ou intra-veineuse en cas d'apparition des symptômes d'hypocalcémie ou de façon préventive. Deux formes de calcium sont disponibles : le gluconate de calcium et le chlorure de calcium (plus efficace en terme de remontée du calcium ionisé mais nécessitant une infusion par voie centrale).

L'hypocalcémie se définit par un calcium ionisé < 4.5 mg/dl. Ses manifestations peuvent être d'intensité légère (paresthésies péri-buccales ou des extrémités, éternuements, flush, tremblements, céphalées), modérée (nausées, vomissements, crampes abdominales, spasmes, tétanie, hypotension) ou sévère (arythmie sur allongement du QT à l'électrocardiogramme et convulsions).

Il existe une grande variabilité individuelle dans la sensibilité à l'hypocalcémie. Comme facteurs prédisposant à l'hypocalcémie symptomatique rete-

nons les patients âgés, les femmes, le petit poids, un VST faible et l'insuffisance rénale et hépatique. Il faut également prendre en compte la présence de citrate (qui peut aller jusqu'à 14% par unité de volume) dans le plasma frais congelé utilisé comme fluide de restitution dans certaines indications comme les micro-angiopathies thrombotiques. Les procédures prolongées, rapprochées ou traitant de larges volumes, augmentent également le risque d'hypocalcémie.

L'hypomagnésémie, tout comme l'hypocalcémie, se manifeste par des contractures musculaires, une faiblesse musculaire, de l'hypotension ou des troubles du rythme cardiaque. En l'absence de réponse des symptômes à l'apport de calcium, il convient d'évoquer une hypomagnésémie. Le traitement repose sur l'apport de sulfate de magnésium oral ou iv.

Le coût du citrate est faible. Sa forme commerciale la plus fréquemment utilisée en aphérese est l'Acide Citrate Dextrose formule A (ACD-A) qui contient 2.2% de citrate ou formule B (ACD-B) qui contient 1.4% de citrate.

L'effet anticoagulant de l'héparine non fractionnée (HNF) se fait via la potentialisation de l'antithrombine qui inactive le facteur Xa et la thrombine. L'HNF peut s'utiliser en combinaison avec le citrate en aphérese pédiatrique et en cytophérese pour le traitement de larges volumes sanguins afin de limiter la toxicité du citrate ou comme seul AC lors d'utilisation de systèmes nécessitant des débits sanguins élevés comme la filtration sur membrane, la LDL-aphérese ou la photophérese extra-corporelle. Les effets secondaires de l'héparine sont les complications hémorragiques, la thrombopénie induite par l'héparine (HIT) et à long terme l'ostéoporose. L'héparine s'utilise avec une dose de charge suivie d'une perfusion continue à la pompe.

LES LIQUIDES DE RESTITUTION

L'échange plasmatique, responsable de la déplétion d'un large volume plasmatique, nécessite l'administration au patient d'un fluide de restitution afin d'éviter un choc hypovolémique. Les fluides de restitution utilisés sont l'albumine 5% associée ou non à du sérum physiologique et le plasma frais congelé (PFC).

Les avantages de l'albumine sont l'absence de transmission d'élément pathogène et un risque faible de réaction transfusionnelle. Les inconvénients de l'albumine sont la perte des facteurs de coagulation et des immunoglobulines (Ig) et son coût élevé. À la concentration de 5%, l'albumine est légèrement hypertonique par rapport au plasma qui est éliminé avec comme conséquence une légère hémodilution par expansion intra-vasculaire après la restitution avec 100% d'albumine 5%. C'est pourquoi, cer-

taines équipes combinent l'albumine (70%) à du sérum physiologique (30%) lors de la restitution. La coagulopathie induite par déplétion plasmatique avec restitution par l'albumine peut durer plusieurs heures voire plusieurs jours si les traitements sont multiples et rapprochés et parfois se compliquer de saignements qui peuvent être traités par l'administration de PFC. Un échange plasmatique d'une fois le VPT fait chuter les immunoglobulines sériques de 60% et les immunoglobulines totales de 20%. Des traitements fréquents parfois associés à des traitements immunosuppresseurs, peuvent constituer un terrain propice à la survenue d'infections. Dans ce cas, certains auteurs recommandent l'administration d'une dose d'immunoglobulines intra-veineuses.

Le PFC est actuellement utilisé comme fluide de restitution en cas de micro-angiopathie thrombotique afin de restituer une activité ADAMTS13 et en cas de pathologies associées à des complications hémorragiques (par exemple hémorragie intra-alvéolaire dans le Syndrome de Goodpasture). Le PFC permet de restituer des facteurs de coagulation et de limiter les saignements. Les effets secondaires liés à l'utilisation du PFC sont les réactions anaphylactiques (qui peuvent être favorisées par la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion), la toxicité liée au citrate contenu dans la poche de PFC et le risque de transmission d'agents infectieux (toutefois très faible de nos jours).

LES COMPLICATIONS

L'aphérese thérapeutique est en général bien tolérée et les complications les plus fréquentes sont liées à l'hypocalcémie ou aux réactions allergiques aux produits de restitution. Les complications sévères sont peu fréquentes (0.025 à 0.2%) et l'incidence des décès de 0.05% est principalement liée au mauvais état général du patient et pas directement lié à la procédure.

L'hypocalcémie induite par le citrate a déjà été détaillée plus haut.

Les réactions allergiques au PFC peuvent se manifester par de la fièvre, des tremblements, de l'urticaire, de l'hypotension et parfois un laryngospasme. Le traitement consiste en l'administration préventive de corticoïdes, d'un anti-histaminique et d'éphédrine. En cas de réaction sévère menaçant le pronostic vital, de l'épinéphrine doit être disponible. Les réactions allergiques à l'albumine sont rares. Les réactions allergiques sont favorisées par la prise d'inhibiteur d'enzyme de conversion qui bloque la dégradation des bradykinines. Il est recommandé de ne pas prendre d'IEC dans les 24 heures qui précèdent l'échange plasmatique.

L'atteinte pulmonaire liée à la transfusion (TRALI) est une détresse respiratoire causée par l'infusion d'anticorps d'un donneur dirigés contre les globules blancs du receveur. Il en résulte une agglutination de globules blancs dans la circulation pulmonaire avec comme conséquence un œdème pulmonaire non cardiogénique et une hypotension.

Une coagulopathie de déplétion est fréquente lors de la restitution par de l'albumine. Après un échange plasmatique, les taux de facteurs de coagulation (antithrombine III, FV, FVII, FVII, FIX, FX, FVW et fibrinogène) diminuent d'environ 60% et remontent selon un schéma biphasique. Une première remontée rapide a lieu endéans les quatre heures qui suivent le traitement (par rééquilibrage entre les réserves intra- et extravasculaires) et une seconde remontée a lieu dans les jours qui suivent (par synthèse hépatique des facteurs de coagulation). Par contre, les taux de fibrinogène restent bas plusieurs jours (récupération d'un taux de 66% pré-aphérese après 72 heures). La durée et la sévérité de cette coagulopathie sont liées à la fréquence des échanges plasmatiques.

Une perte de plaquettes plus ou moins importante peut être observée dans les procédures basées sur la centrifugation. De nouveaux séparateurs permettent toutefois de limiter la perte de plaquettes. L'anémie est souvent liée à des saignements au niveau des accès vasculaires.

Les infections peuvent être liées à la déplétion d'Ig lors de restitution avec albumine, à des cathéters veineux ou par transmission virale (rare) lors de restitution avec du PFC.

Les complications thrombotiques sont essentiellement liées à la présence d'un cathéter veineux.

L'hypotension est favorisée par une restitution inadéquate, des réactions allergiques, la prise d'IEC, une hémorragie ou une réaction vaso-vagale.

Enfin, rappelons la survenue de troubles électrolytiques comme l'hypokaliémie, l'alcalose liée au citrate, l'accumulation d'aluminium, la perte de vitamines.

L'ÉCHANGE PLASMATIQUE

Principe

Les échanges plasmatiques (EP) ont pour but d'éliminer du plasma des substances pathogènes telles que des anticorps, des complexes immuns ou des cytokines. La déplétion de ces substances ne constitue pas le seul mode d'action des EP et n'explique pas certaines réponses prolongées aux EP. Les EP ont

probablement un effet immunomodulateur en plus de l'élimination des Ig.

Le rationnel du traitement par EP repose sur trois principes:

- la substance à éliminer est de poids moléculaire assez élevé (>15,000 Da) pour rendre d'autres techniques de purification inefficaces ;
- la substance à éliminer a une demi-vie prolongée ;
- la substance à éliminer est toxique ou résistante au traitement conventionnel.

La quantité de plasma à traiter ou la fréquence des séances doit être adaptée pour éliminer de façon optimale la substance pathogène. Si la substance est mesurable, des dosages répétés en pré- et post-aphérese permettront au clinicien d'adapter le traitement. Les éléments importants à connaître dans l'élaboration du plan de traitement par échange plasmatique sont le VPT, la distribution intra- et extravasculaire de la substance à éliminer et sa demi-vie. Une fois la substance éliminée du compartiment intravasculaire, on notera un effet rebond lié, d'une part à la resynthèse de la substance et d'autre part à sa redistribution entre les systèmes extra- et intravasculaires. Ce temps de rééquilibrage est relativement lent (1-3%/h) et est propre à chaque molécule.

Le schéma 4 illustre l'évolution des taux d'IgM après trois séances journalières d'échange plasmatique.

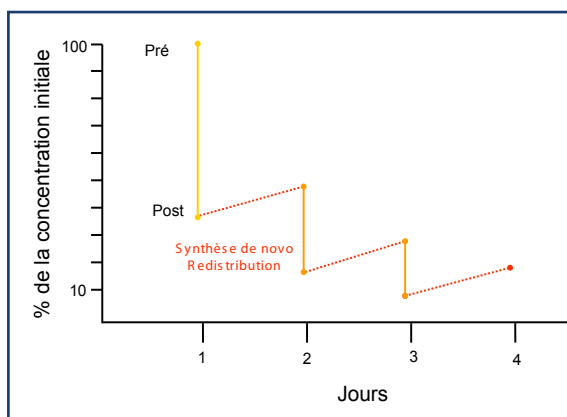


Schéma 4. Évolution journalière des taux d'IgM après échange plasmatique

La quantité de substance pathogène éliminée lors d'un échange sera limitée à sa concentration dans le système intravasculaire. Le volume idéalement traité sera donc de 1 à 1.4 x le VPT car en traitant de plus larges volumes, le gain en termes de réduction de la substance sera faible alors que l'on s'exposera à des risques et des coûts accrus (schéma 5).

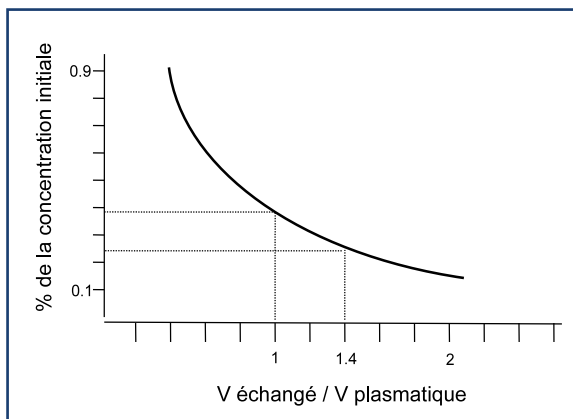


Schéma 5. Pourcentage de réduction de la concentration de la substance à éliminer en fonction du volume de plasma échangé

Plasmaphérèse sélective

Cette technique permet de traiter le plasma séparé par centrifugation ou membrane et le réinfuser au patient en n'utilisant pas ou peu de fluide de restitution. Les avantages de ces techniques sont l'absence de perte protéinique (notamment des facteurs de coagulation), l'absence de réaction au produit et l'épargne du liquide de restitution. Différentes techniques sont utilisées pour éliminer du plasma les substances pathogènes comme la filtration sélective, l'immunoabsorption et l'adsorption chimique. Ces techniques ne sont toutefois quasi pas utilisées en Belgique vu leur coût.

Indications

Les études cliniques randomisées contrôlées évaluant l'efficacité des EP sont malheureusement peu nombreuses. Les pathologies traitées par EP étant souvent rares, les publications dans ce domaine reposent essentiellement sur des case-reports ou de petites séries. La société américaine d'aphérèse ASFA publie régulièrement des recommandations pratiques spécifiques à chaque pathologie concernant les traitements par échange plasmatique. Des experts évaluent le degré d'évidence soutenant ou non la réalisation d'EP pour chaque indication.

Les indications évaluées par l'ASFA sont reprises par catégorie allant de I à IV. La catégorie I correspond aux pathologies pour lesquelles l'EP est considéré comme le traitement standard, seul ou en combinaison avec d'autres thérapies. La catégorie II reprend les pathologies pour lesquelles l'EP est considéré une seconde ligne. La catégorie III reprend les pathologies pour lesquelles des cases reports ont parfois documenté un bénéfice de l'EP qui sera utilisé le plus souvent en dernier recours. La catégorie IV comprend les pathologies pour lesquelles l'EP n'a pas démontré

de bénéfice. Le degré d'évidence scientifique de la recommandation est également répertoriée (1A à 2C). Le tableau 4 reprend les indications principales d'échange plasmatique de l'ASFA en 2013 pour les catégories I et II.

Les recommandations de l'ASFA précisent également pour chaque indication, le rationnel de l'utilisation de l'échange plasmatique, le nombre de séances recommandées, le type de liquide de restitution à utiliser et le volume plasmatique à traiter idéalement.

Le clinicien responsable de l'aphérèse adaptera ces guidelines en fonction de l'état clinique du patient et de son évolution au cours du traitement. Une réévaluation régulière de la situation avec les spécialistes référents pour la pathologie concernée est souhaitable afin d'optimiser la prise en charge par échange plasmatique.

À titre d'exemple, le tableau 5 reprend le nombre et les principales indications d'échange plasmatique aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 2011.

Coût, remboursement et pratique des échanges plasmatiques en Belgique

L'activité d'aphérèse en Belgique est pratiquée par des spécialistes divers tels que les hématologues, les néphrologues, les intensivistes, les médecins responsables des centres de transfusion et des banques de sang.

L'INAMI rembourse en 2014, 251,91€ euros (code 470956) + journée forfaitaire (si applicable) pour l'échange plasmatique.

Le prix des kits varie selon le système utilisé et le nombre de traitements réalisés par année. À titre indicatif, pour les échanges plasmatiques, le prix d'un kit se situe aux alentours de 150 à 200 euros.

Il faudra également tenir compte du prix du petit matériel, de l'anticoagulant, du temps de travail du personnel qui effectue la procédure, de la nécessité éventuelle de placer un accès veineux central...

Tableau 4. Indications principales d'échange plasmatique

Pathologie	Considération particulière	Catégorie ASFA
Encéphalite aigüe disséminée		II
Syndrome de Guillain-Barré		I
Glomérulonéphrite à ANCA	Dépendance à la dialyse Hémorragie intra-alvéolaire	I I
Syndrome de Goodpasture	Dépendance à la dialyse Hémorragie intra-alvéolaire	I I
Anémie hémolytique auto-immune	Forme sévère de maladie à agglutinines froides	II
Syndrome antiphospholipides catastrophique		II
Polyradiculoneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (CIDP)		I
Cryoglobulinémie	Symptomatique/sévère	I
Hypercholestérolémie familiale	Homozygotes	II
Glomérulosclérose segmentaire et focale	Rechute sur le rein transplanté	I
Greffe de cellules souches hématopoïétiques ABO incompatible		II
Syndrome hémolytique urémique atypique	Mutations gène du complément Anticorps anti-facteur H	II I
Gammapathie monoclonale et hyperviscosité	Symptomatique Prophylaxie en vue Rituximab	I I
Myasthénie de Lambert-Eaton		II
Greffe de foie ABO incompatible	Désensibilisation-donneur vivant	I
Sclérose multiple	Inflammation aigüe démyélinisante du système nerveux central	II
Myasthénie	Modérée-sévère Pré-thymectomie	I I
Néphropathie par cylindres rénaux du myélome (cast nephropathy)		II
Neuromyéélite optique	Aigüe	II
Overdose-empoisonnement	Empoisonnement champignon	II
Polyneuropathie démyélinisante à paraprotéine	IgG-IgA IgM	I I
Chorée de Sydenham		I
Maladie de Refsum (acide phytanique)		II
Greffe rénale ABO compatible	Rejet anticorps médié Désensibilisation-donneur vivant- cross match positif avec anticorps HLA du donneur	I I
Greffe rénale ABO incompatible	Désensibilisation-donneur vivant Rejet humoral	I II
Lupus érythémateux disséminé	Sévère	II
Microangiopathie thrombotique médicamenteuse		I
Purpura thrombotique thrombocytopénique		I
Anticorps anti-canal à potassium voltage dépendant		II
Maladie de Wilson	Fulminant	I

Tableau 5. Nombre et principales indications d'échange plasmatique aux Cliniques universitaires Saint-Luc en 2011

739 procédures - 61 patients

Indications neurologiques

- CIDP (n=1)
- Myasthenia gravis (n=12)
- ADEM (n=2)
- Guillain-Barré (n=2)
- Autre : LEMP, syndrome cérébelleux (n=2)

Indications hématologiques

- Waldenström (n=12)
- Microangiopathies (SHU,PTT) (n=4)
- Coagulation intra-vasculaire disséminée (n=1)
- Myélome à IgA (n=1)

Indications auto-immunes

- Vasculite, cryoglobulinémie, Wegener (n=8)

Indication péri-transplantation (rein + foie)

- Rejet aigu transplantation rénale (n=3)
- Rejet chronique transplantation rénale (n=1)
- Patients hyperimmunisés (n=4)

Indication obstétricale

- Immunisation Rhésus (n=4)

Autres

- Pancréatite aigüe hypertriglycéridémique (n=3)
- Prurit sur choléstase anictérique (n=1)

CONCLUSION

L'aphérese thérapeutique constitue une activité attractive en de nombreux points. Elle nécessite une bonne connaissance clinique et technique. Le large éventail de pathologies concernées par les échanges plasmatiques amène le clinicien en aphéreses à interagir avec de nombreuses disciplines médicales et contribue à développer des collaborations enrichissantes.

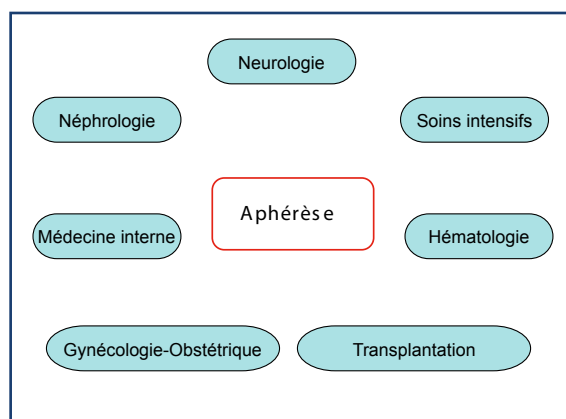


Schéma 6. Interactions entre le service d'aphérese et les autres disciplines

RÉFÉRENCES

1. Kaplan A. A practical guide to plasmatic exchange. Blackwell Science, 1999.
2. Ladan G, Mokrzycki ME. Vascular Access in Therapeutic Apheresis: Update 2013. *J Clin Apheresis* 2013; 28:64-72.
3. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond. *J Clin Apheresis* 2012; 27:117-125.
4. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *ASH* 2012; 1: 7-12.
5. Kaplan A. Complications of Apheresis. *Seminars in Dialysis* 2012; 25 (2): 152-158.
6. Wehrl G. Therapeutic Apheresis Instrumentation. *J Clin Apheresis* 2011; 26:286-290.
7. David M. Conventional Apheresis Therapies: A Review. *Ward J Clin Apheresis* 2011; 26:230-238.
8. Kaplan AA. Therapeutic Plasma Exchange: A Technical and Operational Review. *J Clin Apheresis* 2013; 28:3-10.
9. Schwartz J. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-Evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis : the sixth special issue. *ASFA* 2013. *J Clin Apheresis* 2013 ; 28:145-284.

SUMMARY

PLASMA EXCHANGE: A REVIEW OF PRINCIPLES, METHODS AND INDICATIONS.

The word "apheresis" is derived from the Greek word "aphairesis," which means "to separate," "to take away by force," or "to remove." In the past, this term has been broadly utilized to describe several procedures, all of which involve the separation of whole blood into its components, with removal or modification of one or more of these components. This article is focused on plasma exchange, a therapeutic procedure used to treat a variety of diseases, involving the bulk removal of plasma. To apply this treatment appropriately, a sound understanding of the methods to remove plasma, its effects on normal plasma constituents, the role of replacement fluids in the treatment, as well as the risks associated with the procedure appears essential. The main indications for therapeutic plasma exchange have also been reviewed.

KEY WORDS

Plasma exchanges: review of the principles, modalities, and indications

CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les deux auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer

Correspondance :

Dr. CATHERINE LAMBERT
Service d'Hématologie,

Cliniques universitaires Saint-Luc,
avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
e-mail: catherine.lambert @uclouvain.be



LIPITOR®

Totalement TOTALIP®

LIPITOR 10 mg x 28 comprimés	€ 11,49
LIPITOR 10 mg x 84 comprimés	€ 19,48
LIPITOR 20 mg x 28 comprimés	€ 15,50
LIPITOR 20 mg x 84 comprimés	€ 33,14
LIPITOR 40 mg x 84 comprimés	€ 35,40
LIPITOR 80 mg x 98 comprimés	€ 40,18
TOTALIP 10 mg x 30 comprimés	€ 11,24
TOTALIP 10 mg x 100 comprimés	€ 22,36
TOTALIP 20 mg x 30 comprimés	€ 15,11
TOTALIP 20 mg x 100 comprimés	€ 35,06
TOTALIP 40 mg x 100 comprimés	€ 40,87
TOTALIP 80 mg x 100 comprimés	€ 40,87

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



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



DENOMINATION DU MEDICAMENT TOTALIP 10mg comprimés pelliculés TOTALIP 20mg comprimés pelliculés TOTALIP 40mg comprimés pelliculés TOTALIP 80mg comprimés pelliculés. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 5,6 mm, avec la mention '10' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm, avec la mention '10' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm, avec la mention '80' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 9,5 mm, avec la mention '40' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. Comprimés pelliculés blancs et ronds de 11,9 mm, avec la mention '20' gravée sur une face et 'ATV' sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : **Hypercholestérolémie** TOTALIP/LIPITOR est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté pour diminuer les taux élevés de cholestérol total (total-C), de LDL-cholestérol (LDL-C), d'apolipoprotéine B et de triglycérides chez les adultes, adolescents et enfants âgés de 10 ans ou plus présentant une hypercholestérolémie primaire, incluant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou une hyperlipidémie mixte (correspondant aux types IIa et IIb de la classification de Fredrickson), lorsque la réponse au régime et aux autres mesures non pharmacologiques est inadéquate. TOTALIP/LIPITOR est également indiqué pour diminuer les taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en complément d'autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese des LDL) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Prévention des événements cardiovasculaires chez les patients adultes estimés à risque élevé de survenue de premier événement cardiovasculaire (voir rubrique 5.1), en complément de la correction des autres facteurs de risques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie** Avant de commencer un traitement par TOTALIP/LIPITOR, le patient doit suivre un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard ce régime sera ensuite continué pendant toute la durée du traitement par TOTALIP/LIPITOR. La posologie doit être adaptée individuellement en fonction des taux initiaux de LDL-cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse au traitement du patient. La posologie initiale usuelle est de 10 mg une fois par jour. L'adaptation posologique devra être effectuée en respectant un intervalle minimum de 4 semaines. La posologie maximale est de 80 mg une fois par jour. **Hypercholestérolémie primaire et hyperlipidémie combinée (mixte)** Une dose de 10 mg d'atorvastatine en une seule prise est suffisante chez la majorité des patients. Un effet thérapeutique est observé après deux semaines de traitement, l'effet maximum étant atteint après 4 semaines de traitement. L'effet se maintient en cas de traitement prolongé. **Hypercholestérolémie familiale hétérozygote** Le traitement par TOTALIP/LIPITOR doit débuter à une posologie de 10 mg par jour. La dose sera ensuite adaptée individuellement toutes les quatre semaines jusqu'à 40 mg par jour. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à 80 mg par jour au maximum. Un chélateur des acides biliaires peut être également prescrit en association avec une posologie de 40mg d'atorvastatine par jour. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** Les données disponibles sont limitées (voir rubrique 5.1). Chez les patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote, la posologie d'atorvastatine varie de 10 à 80 mg par jour (voir rubrique 5.1). Chez ces patients, l'atorvastatine doit être administrée en complément aux autres traitements hypolipémiants (notamment l'aphérese du LDL-cholestérol) ou lorsque de tels traitements ne sont pas disponibles. **Prévention des maladies cardiovasculaires** Dans les études de prévention primaire, la posologie utilisée était de 10 mg/jour. Une posologie plus élevée peut être nécessaire pour atteindre les objectifs cible du LDL-cholestérol (LDL) fixés par les recommandations en vigueur. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique** TOTALIP/LIPITOR doit être utilisé avec précaution chez patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive (voir rubrique 4.3). **Utilisation chez le sujet âgé** Chez les patients âgés de plus de 70 ans traités aux doses recommandées, l'efficacité et la sécurité d'emploi sont similaires à celles observées dans la population générale. **Population pédiatrique Hypercholestérolémie** : L'utilisation pédiatrique doit être mise en œuvre seulement par des médecins expérimentés dans le traitement de l'hyperlipidémie pédiatrique et les patients doivent être suivis régulièrement pour évaluer les progrès. Pour les patients âgés de 10 ans ou plus, la dose initiale recommandée d'atorvastatine est de 10 mg par jour, et peut être augmentée jusqu'à 20 mg par jour. Cette augmentation de dose doit être effectuée en fonction de la réponse et de la tolérance des patients pédiatriques au traitement. Les données de sécurité des patients pédiatriques traités avec une dose supérieure à 20 mg, soit environ 0,5 mg/kg, sont limitées. L'expérience est limitée chez les enfants âgés de 6 à 10 ans (voir rubrique 5.1). L'atorvastatine n'est pas indiquée dans le traitement de patients âgés de moins de 10 ans. D'autres formes pharmaceutiques/doses peuvent être plus appropriées pour cette population. **Mode d'administration** TOTALIP/LIPITOR est destiné à la voie orale. La prise d'atorvastatine se fera en 1 prise quotidienne unique quelque soit le moment de la journée, pendant ou en dehors des repas. **CONTRE INDICATIONS** TOTALIP/LIPITOR est contre-indiqué chez les patients : présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament; atteints d'une affection hépatique évolutive ou ayant des élévations persistantes et inexplicables des transaminases sériques supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale; chez les femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthodes contraceptives fiables **EFFETS INDESIRABLES**: Les études cliniques contrôlées ayant comparé l'effet de l'atorvastatine à un placebo chez 16 066 patients (8755 patients traités par TOTALIP/LIPITOR; 7311 patients recevant un placebo) traités pendant une durée moyenne de 53 semaines, 5,2 % des patients traités par atorvastatine ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables, contre 4,0 % des patients recevant un placebo. Les effets indésirables présentés ci-après observés avec l'atorvastatine sont issues d'études cliniques et de l'importante expérience acquise depuis la commercialisation du produit. Les fréquences estimées des effets indésirables sont classées selon la convention suivante : fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100); rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000); très rare (≤ 1/10.000). **Infections et infestations** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique** Rare : thrombocytopénie. **Affections du système immunitaire** Fréquent : réactions allergiques. Très rare : anaphylaxie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : hypoglycémie Peu fréquent : hypoglycémie, prise de poids, anorexie. **Affections psychiatriques** Peu fréquent : cauchemars, insomnie. **Affections du système nerveux** Fréquent : céphalées. Peu fréquent : vertiges, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, amnésie. Rare : neuropathie périphérique. **Affections oculaires** Peu fréquent : vision floue. Rare : troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Peu fréquent : acouphènes. Très rare : perte d'audition. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent : douleur pharyngolaryngée, épistaxis. **Affections gastro-intestinales** Fréquent : constipation, flatulences, dyspepsie, nausées, diarrhée. Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales hautes et basses, éructation, pancréatite. **Affections hépatobiliaires** Peu fréquent : hépatite. Rare : cholestase. Très rare : insuffisance hépatique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent : urticaire, éruption cutanée, prurit, alopecie. Rare : œdème angioneurotique, dermatose bulleuse dont érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** Fréquent : myalgies, arthralgies, douleur des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, douleur dorsale. Peu fréquent : douleur cervicale, fatigue musculaire. Rare : myopathie, myosite, rhabdomyolyse, tendinopathie, parfois compliquée d'une rupture. Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation immunitaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** Très rare : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Peu fréquent : malaise, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, fatigue, pyrexie. **Investigations** Fréquent : anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase. Peu fréquent : leucocyturie. Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant TOTALIP/LIPITOR. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives (> 3 fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous TOTALIP/LIPITOR, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par TOTALIP/LIPITOR (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La base de données cliniques de pharmacovigilance comprend des données de sécurité pour 249 patients pédiatriques ayant reçu de l'atorvastatine, parmi lesquels 7 patients étaient âgés de moins de 6 ans, 14 patients étaient dans une tranche d'âge de 6 à 9 ans, et 228 patients étaient dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. **Affections du système nerveux** Fréquent : Céphalées **Affections gastro-intestinales** Fréquent : Douleur abdominale **Investigations** Fréquent : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Sur la base des données disponibles, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez l'enfant sont attendus identiques à ceux chez l'adulte. L'expérience concernant la sécurité à long terme dans la population pédiatrique est actuellement limitée. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels. Dépression. Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme. Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou l'absence de facteurs de risque (diabète à jeun ≥ 5,6 mmol/l, IMC>30kg/m², triglycérides élevés, antécédents d'hypertension). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** PFIZER S.A., Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401064 / TOTALIP 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401073 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401091 / TOTALIP 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401107 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401116 / TOTALIP 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401125 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE401143 / TOTALIP 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE401152 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184082 / LIPITOR 10 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307727 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184073 / LIPITOR 20 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307736 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE184064 / LIPITOR 40 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307745 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en plaquettes): BE232933 / LIPITOR 80 mg comprimés pelliculés (en flacons): BE307754 **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** LIPITOR : Date de première autorisation : LIPITOR 10 mg, LIPITOR 20 mg et LIPITOR 40 mg : 23/06/1997. LIPITOR 80 mg : 11/03/2002. Date de renouvellement de l'autorisation: 21/01/2008. TOTALIP Date de première autorisation:12/10/2011. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01/2014 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

4 mg - 30 comp	€ 7,88
16 mg - 14 comp	€ 10,63
16 mg - 50 comp	€ 22,25
32 mg - 20 comp	€ 18,14
PAK 4 mg - 21 comp	€ 7,03

MEDROL®

adapté à la cure courte



DOSE : Posologie initiale adaptée en fonction du poids - jusqu'à 48mg/jour^{1,2}

DUREE : 10 jours maximum^{2,3}

ARRET brutal possible en cure courte²

PIC PLASMATIQUE : précoce, atteint en 2 heures⁴

PRISE QUOTIDIENNE : le matin, au cours du repas⁵

Veuillez vous référer à la notice ci-jointe pour les données de sécurité du produit.

- Résumé des caractéristiques du produit Medrol, Belgique, 3 décembre 2007.
- Defuentes G., Dutasta F., Ficko C. Corticothérapie Générale. Revue du Praticien 2009, 23 (830)
- Bébéar J.-P., Chambrin A. La cure courte. In : La corticothérapie en pratique, Brion N., Guillevin L., Le Parc JM, Masson Paris 1998, p 87-93
- Résumé des caractéristiques du produit Medrol, France, 2 juillet 2013.
- Flouvat B., Le Jeune C. Propriétés pharmacocinétiques. In : La corticothérapie en pratique, Brion N., Guillevin L., Le Parc JM, Masson Paris 1998, p 55-71



MEDR13F001 5851 - july 2013

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : MEDROL 4 mg Comprimés ; MEDROL PAK 4 mg Comprimés ; MEDROL A 16 mg Comprimés (méthylprednisolone). **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** La substance active est la méthylprednisolone. Chaque comprimé de Medrol 4 mg et Medrol PAK 4 mg contient 4 mg de méthylprednisolone. Chaque comprimé de Medrol A16 mg contient 16 mg de méthylprednisolone. Pour la liste des excipients, voir section 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés à usage oral. **4.1. Indications thérapeutiques :** Les glucocorticoïdes doivent être considérés comme un traitement purement symptomatique, sauf dans certains troubles endocriniens, où ils sont administrés comme traitement de substitution. MEDROL (méthylprednisolone) est indiqué dans les cas suivants: **TROUBLES NON ENDOCRINIENS :** 1. Affections rhumatismales: Comme adjuvant pour une utilisation de courte durée (pour aider le patient pendant un épisode aigu ou une exacerbation) en cas de: Arthrite psoriasique ; Arthrite rhumatoïde, y compris la forme juvénile (dans certains cas, un traitement d'entretien à faible dose peut s'avérer nécessaire) ; Spondylarthrite ankylosante ; Inflammations abarticulaires (bursite aiguë et subaiguë, ténosynovite aiguë aspécifique, épicondylite, par ex.) ; Arthrite aiguë (goutteuse, post-traumatique) ; Synovite en cas d'ostéoarthritis. 2. Collagénoses: Au cours d'une exacerbation ou comme traitement d'entretien dans certains cas de: Lupus érythémateux systémique ; Dermatomyosite systémique (polymyosite) ; Pseudopolyarthrite rhizomélique ; Arthrite gigantomélique. 3. Affections dermatologiques: Pemphigus ; Dermate herpétiforme bulleuse ; Erythème multiforme grave (syndrome de Stevens-Johnson) ; Dermate exfoliative ; Mycosis fongique ; Psoriasis grave ; Dermate séborrhéique grave. 4. Etats allergiques: Contrôle d'états allergiques graves ou invalidants ne réagissant pas à des traitements conventionnels adéquats en cas de: Rhinite allergique saisonnière ou chronique ; Maladie sérique ; Asthme bronchique ; Allergie médicamenteuse ; Dermate de contact ; Dermate atopique. 5. Affections oculaires: Affections oculaires graves, aiguës et chroniques, de nature allergique et inflammatoire telles que: Ulcère cornéen marginal d'origine allergique ; Herpès zoster ophtalmique ; Inflammation du segment antérieur de l'œil ; Uvérite postérieure diffuse et choroidite ; Ophtalmie sympathique ; Conjonctivite allergique ; Kératite ; Chorioretinite ; Névrite optique ; Iritis et iridocyclite. 6. Affections respiratoires: Sarcoidose pulmonaire symptomatique ; Syndrome de Loeffler ne répondant pas au traitement classique ; Berylliose ; Tuberculose pulmonaire fulminante ou disséminée, en association avec des tuberculostatiques adéquats ; Pneumonie d'aspiration. 7. Troubles hématologiques: Purpura thrombocytopénique idiopathique de l'adulte ; Thrombocytopénie secondaire de l'adulte ; Anémie hémolytique acquise (auto-immune) ; Erythroblastopénie ; Anémie hypoplasique congénitale. 8. Affections néoplasiques: Pour le traitement palliatif de: Leucémies et lymphomes de l'adulte ; Leucémies aiguës de l'enfant. 9. Etats œdémateux: Pour induire une diurèse ou une rémission de la protéinurie en cas de syndrome néphrotique sans urémie, de type idiopathique ou consécutif au lupus érythémateux. 10. Troubles gastro-intestinaux: Pour aider le patient à surmonter un épisode critique, en cas de: Colite ulcéreuse ; Maladie de Crohn. 11. Système nerveux: Exacerbations aiguës de la sclérose en plaques ; Œdèmes associés à une tumeur cérébrale. 12. Affections diverses: Méningite tuberculeuse avec blocage sous-arachnoïdien menaçant ou existant, en association avec un traitement tuberculostatique adéquat ; Trichinose avec complications neurologiques ou myocardiques ; Cardite rhumatismale aiguë. 13. Transplantation d'organes. **TROUBLES ENDOCRINIENS :** Insuffisance corticosurrénalienne primaire ou secondaire (Pour ces indications, l'hydrocortisone ou la cortisone auront la préférence. Dans certains cas, les analogues de synthèse peuvent aussi être administrés à condition de les associer à un minéralocorticoïde. L'addition de minéralocorticoïdes est particulièrement importante chez l'enfant.) ; Hyperplasie surrénalienne congénitale ; Certaines formes graves de la thyroïdite subaiguë de De Quervain ; Hypercalcémie associée au cancer. **4.2. Posologie et mode d'administration :** La posologie initiale de MEDROL comprimés se situe entre 4 mg et 48 mg de méthylprednisolone par jour, en fonction de l'affection traitée. Dans les cas peu sévères, des doses peu élevées suffisent généralement ; alors que chez certains patients, des doses initiales plus importantes peuvent être nécessaires. Les situations cliniques dans lesquelles un traitement à doses élevées peut être indiqué sont la sclérose en plaques (200 mg/jour), l'œdème cérébral (200 mg à 1000 mg/jour) et la transplantation d'organes (jusqu'à 7 mg/kg/jour). Si aucune réponse clinique satisfaisante n'est observée dans un délai raisonnable, le traitement au MEDROL doit être interrompu et un autre traitement adéquat doit être instauré. En cas d'interruption d'un traitement de longue durée, il est recommandé de diminuer graduellement les doses plutôt que d'arrêter brutalement le traitement. Lorsqu'une réponse favorable est observée, la dose d'entretien adéquate doit être déterminée en réduisant progressivement et régulièrement la dose initiale jusqu'à atteindre la dose d'entretien minimale efficace. La posologie du médicament doit être surveillée en permanence. Les situations dans lesquelles une adaptation de la posologie peut se révéler nécessaire sont : les modifications de l'état clinique suite à une rémission ou une exacerbation du processus morbide ; la réponse du patient au médicament ; le résultat de l'exposition du patient à des situations de stress n'ayant aucun lien direct avec l'affection traitée. Dans ce dernier cas, il peut être nécessaire d'augmenter les doses de MEDROL pendant un certain temps, en tenant compte de l'état du patient. Il faut ici souligner que les besoins posologiques sont variables et doivent être adaptés sur base de la maladie traitée et de la réponse du patient. **Traitement alterné (prise un jour sur deux) :** Le traitement alterné est un schéma d'administration des corticostéroïdes au cours duquel le double de la dose quotidienne habituelle est administré en une prise unique un matin sur deux. L'objectif de ce mode de traitement est de procurer au patient nécessitant un traitement prolongé à doses pharmacologiques les effets bénéfiques des corticoïdes tout en minimisant certains effets indésirables tels que l'inhibition hypophyso-surrénalienne, l'état Cushingoïde, les symptômes de sevrage corticoïde et l'inhibition de la croissance chez l'enfant. **4.3. Contre-indications :** Infections fongiques systémiques ; Hypersensibilité à la méthylprednisolone ou à l'un des excipients. **4.8. Effets indésirables :** Des effets indésirables généraux peuvent être observés. Ils surviennent rarement lors d'un traitement de très courte durée mais doivent néanmoins être détectés soigneusement, un aspect d'ailleurs inhérent à toute corticothérapie et qui n'est donc nullement spécifique à un produit déterminé. Les glucocorticoïdes tels que la méthylprednisolone peuvent avoir les effets indésirables généraux suivants: **TROUBLES HYDRIQUES ET ELECTROLYTIQUES :** Des doses modérées et élevées d'hydrocortisone ou de cortisone peuvent provoquer des effets minéralocorticoïdes. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec les dérivés de synthèse, sauf à doses élevées. Un régime pauvre en sodium et un apport complémentaire de potassium peuvent s'avérer nécessaires. Tous les corticostéroïdes augmentent l'excrétion de calcium ; Rétenction sodée ; Insuffisance cardiaque congestive chez les patients sensibles ; Hypertension ; Rétenction aqueuse ; Perte de potassium ; Alcalose hypokaliémique. **MUSCULOSQUELETTIQUES :** Myopathie stéroïdienne ; Faiblesse musculaire ; L'ostéoporose est un effet indésirable fréquent, mais rarement détecté, inhérent à l'utilisation prolongée de doses élevées de glucocorticoïdes ; Nécrose aseptique ; Fractures vertébrales par tassement ; Fracture pathologique ; Déchirure tendineuse, surtout du tendon d'Achille. **GASTRO-INTESTINAUX :** Ulcère peptique avec risque de perforation et d'hémorragie ; Hémorragie gastrique ; Pancréatite ; Œsophagite ; Perforation intestinale ; Il peut se produire une augmentation transitoire et modérée des taux de SGOT, des SGPT et des phosphatases alcalines, sans que cela ne donne lieu à des syndromes cliniques. **DERMATOLOGIQUES :** Cicatrisation ralentie ; Pétéchies et ecchymoses ; Peau fine et fragile. **METABOLIQUES :** Bilan azoté négatif dû au catabolisme des protéines. **NEUROLOGIQUES :** Augmentation de la tension intra-crânienne ; Pseudotumor cerebri ; Au cours d'une corticothérapie, des troubles psychiques peuvent survenir ; ils vont de l'euphorie, de l'insomnie, de l'humeur instable, des troubles de la personnalité et de la dépression sévère aux phénomènes psychotiques manifestes ; Convulsions ; Vertiges. **ENDOCRINIENS :** Menstruation irrégulière ; Apparition d'un syndrome de Cushing ; Inhibition de l'axe hypophyso-corticosurrénalien ; Diminution de la tolérance glucidique ; Manifestations de diabète sucré latent ; Augmentation des besoins en insuline ou en hypoglycémiant oraux chez les diabétiques ; Inhibition de la croissance chez l'enfant. **REACTIONS ALLERGIQUES :** Œdème de Quincke. **OPHTALMIQUES :** L'utilisation prolongée de corticostéroïdes peut conduire à une cataracte sous-capsulaire postérieure, un glaucome avec lésion possible des nerfs optiques et peut favoriser l'apparition d'infections oculaires fongiques ou virales secondaires ; Les corticostéroïdes doivent être administrés avec précaution chez les patients présentant un hémoplasme ophtalmique ou un zona avec manifestations oculaires, en raison d'une possibilité de perforation de la cornée ; Augmentation de la tension intra-oculaire ; Exophtalmie. **SYSTEME CARDIOVASCULAIRE :** Rupture myocardique consécutive à un infarctus du myocarde ; Une tachycardie peut survenir aux doses élevées. **IMMUNITÉ :** Masquage d'infections ; Activation d'infections latentes ; Infections opportunistes ; Réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie) ; Inhibition possible des tests cutanés. **AFFECTIONS RESPIRATOIRES :** Hoquet persistant avec des doses élevées de corticostéroïdes. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Pfizer S.A., 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Bruxelles, Belgique. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** MEDROL 4 mg Comprimés : 241 IS 203 F3 ; MEDROL PAK 4 mg Comprimés : 241 IS 206 F3 ; MEDROL A 16 mg Comprimés : 241 IS 204 F3. **9. STATUT LÉGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** A. Date de première autorisation: MEDROL 4 mg Comprimés : 10/01/1962 ; MEDROL PAK 4 mg Comprimés : 18/04/1973 ; MEDROL A 16 mg Comprimés : 12/10/1983. B. Date de renouvellement de l'autorisation: **11. DATE DE DERNIÈRE MISE A JOUR/ APPROBATION DE LA NOTICE :** A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit: 18 avril 2006 ; B. Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit: 12/2007.

LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE EN 2014

A. Lestrade , F. Guilmot ⁽¹⁾

La prescription des traitements hormonaux de la ménopause a baissé de manière significative ces dernières années. Ils permettent pourtant d'améliorer la qualité de vie des femmes à cette période de leur vie. En cas de ménopause précoce, il est fortement indiqué de substituer les femmes pour une protection osseuse et cognitive. Les risques de ce type de traitement (maladies cardio-vasculaires, thrombo-embolies, cancer du sein) doivent être étudiés au cas par cas. Moyennant une balance bénéfices-risques positive, le choix de certaines formes d'administration et un bon timing de prescription, ils ne présentent cependant que peu de risques.

Symptômes	% de femmes
Prise de poids	60%
Bouffées de chaleur	55%
Fatigue	43%
Insomnies	32%
Dépression	30%
Céphalées	25%
Diminution libido	20%

Seules 14% des femmes n'auront pas de plaintes à la ménopause.

La femme dans les pays développés a une espérance de vie d'environ 82 ans, ce qui signifie qu'elle vivra une période post-ménopausique de 30 ans.

Le taux de prescription de traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause en Europe est en nette régression depuis une dizaine d'années, avec parfois une diminution de plus de 50% dans certains pays. En Flandre par exemple, le taux de prescription de THS en 2002 avoisinait les 18 % et chutait aux alentours de 7,5% en 2010 ; la même diminution a pu

être observée en Wallonie avec une diminution de 28% à 15 % (1).

Notre objectif sera de tenter de comprendre pourquoi le THS a été tant décrié, et surtout de définir à l'aide des dernières données récentes si une telle méfiance est réellement justifiée.

Nul ne peut ignorer aujourd'hui que la prise d'hormones sexuelles n'est pas sans risque. Les patientes elles-mêmes en sont bien conscientes, et cette crainte est souvent évoquée en consultation. La plupart ont peur de la survenue d'un cancer du sein par exemple, mais beaucoup moins évoquent les thromboses et très rares sont celles qui font le lien avec certains facteurs de risque dont elles sont elles-mêmes responsables comme le tabagisme ou l'obésité.

Ce que nous pourrions appeler le 'déclin du THS' a commencé après la publication de la *Women's Health Initiative* (WHI) en 2002, qui a étudié l'impact d'un THS sur une multitude de critères régulant la qualité de vie de la femme en post-ménopause. Il s'agissait d'un essai randomisé en double aveugle, dans lequel plusieurs milliers de femmes âgées de 50 à 79 ans ont été incluses. Les sujets traités recevaient 0.625 mg d'œstrogène équin conjugué et 2.5 mg de médroxyprogestérone (depuis lors retiré du marché), et les sujets contrôles un placebo. L'étude a été brutalement stoppée après qu'un risque augmenté d'accident thrombo-embolique, de cancer du sein, de maladie cardio-vasculaire aient été mis en évidence. Il faut cependant nuancer ces résultats par le fait que les femmes sélectionnées pour cette étude l'ont été indépendamment de tout facteur de risque (femmes âgées de plus de 70 ans, obèses, tabagiques, avec antécédents cardio-vasculaires etc...).

Nous allons donc passer en revue les différents risques et bénéfices des THS.

TYPES DE TRAITEMENTS HORMONAUX

Afin de bien comprendre les enjeux d'un THS, il convient de rappeler les types de traitements existants.

tants car leurs risques sont parfois différents. Les deux œstrogènes disponibles en Belgique sont l'*estradiol* (le plus répandu) et l'*estradiol valérate*. Les progestatifs peuvent être distingués selon leur origine naturelle ou synthétique, et pour les synthétiques, en dérivés synthétiques de la progestérone ou de la testostérone.

Les THS *combinés par voie orale* sont constitués de comprimés oestro-progestatifs. Certaines associations sont dites *continues* (associant un œstrogène et un progestatif durant les 28 jours du cycle) ou *séquentielles* (avec un œstrogène seul les 14 premiers jours du cycle puis une association œstrogène-progestatif 14 jours suivants). Différents dosages en œstrogènes existent sur le marché des THS combinés, de 0,5 mg (traitement dit 'low dose') jusqu'à 2 mg (dose 'standard') en passant par 1 mg (dose 'faible').

Des traitements par œstrogènes oraux seuls existent également, de même que les progestatifs. Les traitements par œstrogènes seuls sont à réserver aux femmes ayant subi une hystérectomie, car dans le cas d'un utérus toujours présent, un progestatif doit obligatoirement y être associé étant donné l'effet hyperplasiant des œstrogènes sur l'endomètre.

Un THS peut également être administré par *voie percutanée*. L'estradiol est le seul œstrogène disponible par cette voie d'administration. Il existe en traitement seul sous forme de patchs ou de gel doseur.

Deux associations oestro-progestatives existent en patchs, combinant l'estradiol à un progestatif synthétique, soit en traitement séquentiel ou continu.

Nous verrons plus loin quels sont les avantages de la voie d'administration percutanée d'œstrogènes.

La *tibolone* est un traitement par voie orale particulier, constitué d'un 19 nor-stéroïde de synthèse avec une action triple œstrogénique, progestative et androgénique. Ce traitement est donc un comprimé unique qui peut être prescrit seul et en continu aux femmes non hystérectomisées en raison de son action progestative.

La troisième 'classe' de THS est l'*administration locale*. Il s'agit de crèmes ou d'ovules d'œstrogènes à appliquer une à deux fois par semaine.

BÉNÉFICES DES THS

1. Qualité de vie

Les femmes consultent à la ménopause pour une diminution de leur confort de vie, avec des bouffées de chaleur, des insomnies, des troubles de l'humeur et de la libido.

Les bouffées de chaleur sont souvent la plainte principale, elles touchent 75% des femmes à la ménopause pendant une moyenne de deux ans. Elles sont dues à la carence brutale en œstrogènes.

La substitution est efficace, même à des doses faibles en œstrogènes.

En cas de contre-indication formelle aux œstrogènes, des molécules comme la clonidine, la venlafaxine ou la gabapentine peuvent avoir une certaine efficacité sur les bouffées de chaleur.

La baisse de la libido est semble-t-il plus liée à une baisse de testostérone qu'à la carence œstrogénique. La tibolone, avec son effet androgénique, sera plus efficace sur ce symptôme.

Une autre plainte fréquente de la femme ménopausée est l'incontinence urinaire. Il est rare que la cause en soit uniquement gynécologique, mais dans certains cas, un THS peut améliorer la situation. Il convient dans un premier temps d'établir le type d'incontinence. Une incontinence d'effort est liée aux efforts de type Valsava comme la toux ou le rire. Elle est liée à une faiblesse musculaire périnéale ou urétrale. L'incontinence d'urgence est précédée d'un besoin impérieux d'uriner suivie d'une émission non contrôlée des urines. Elle est liée à une hyperactivité de la vessie qui survient fréquemment avec l'âge.

Le traitement de l'incontinence d'effort est avant tout urologique, avec de la kinésithérapie ou une chirurgie. Un THS n'a aucune influence sur ce type d'incontinence.

L'incontinence d'urgence peut être améliorée par les œstrogènes, mais uniquement par voie locale. L'administration d'un THS par voie orale a au contraire un effet d'aggravation paradoxale (2). Le traitement hormonal ne peut bien entendu pas constituer le traitement de première ligne de l'incontinence, il peut cependant venir renforcer un traitement anticholinergique ou kinésithérapeutique, et s'intégrer dans une prise en charge multidisciplinaire. Il convient également de rappeler que les œstrogènes par voie locale sont autorisés même lorsque le THS systémique est contre-indiqué.

Les œstrogènes topiques ont également un effet favorable en cas d'infections urinaires à répétition (3).

Dans le cas particulier des femmes traitées pour un cancer du sein, les données actuellement disponibles (malheureusement peu nombreuses), ne semblent pas montrer d'influence des œstrogènes topiques sur les récurrences de néoplasie mammaire (4). Il faut cependant garder à l'esprit que les œstrogènes topiques entraînent malgré tout une légère élévation des taux d'œstrogènes circulants, plus mar-

quée avec l'estradiol qu'avec l'estriol (5). Dès lors, un traitement non hormonal par lubrifiants ou hydratants peut être proposé en première intention aux femmes avec antécédent de cancer du sein présentant une atrophie vaginale légère à modérée. Les traitements à base d'oestrogènes peuvent être indiqués en seconde intention ou dans les cas sévères, à dose minimale efficace et à durée limitée.

2. Ostéoporose

Le mécanisme protecteur des oestrogènes sur l'os est maintenant bien connu. Ils ont un effet inhibiteur sur les ostéoclastes, permettant une balance positive sur le remodelage osseux.

La masse osseuse diminue linéairement dès l'âge de 25 ans, une première prévention consiste à promouvoir une bonne hygiène de vie le plus tôt possible avec consommation de produits laitiers, activité physique, abstention tabagique et alcoolique. Ces recommandations sont d'autant plus valables à l'arrivée de la ménopause, moment où la masse osseuse chute de manière exponentielle. La consommation de produits laitiers étant souvent insuffisante, une supplémentation en Calcium et vitamine D doit être prescrite systématiquement.

Dans le cas des personnes à risque, un dépistage de l'ostéoporose doit être réalisé par des ostéodensitométriques régulières (à répéter tous les trois à cinq ans, en fonction de l'évolution des facteurs de risques) (6).

Un THS peut faire partie de la prévention chez les personnes à haut risque (cf. tableau supra), cependant il ne peut remplacer la supplémentation en calcium et vitamine D. Il ne doit pas être prescrit de manière systématique dans ce but mais plutôt s'intégrer dans une prise en charge globale. Chez les patientes souffrant d'ostéoporose vraie, il peut faire partie de la stratégie de traitement en cas de symptômes climactériques accompagnants (3).

Les recommandations à l'heure actuelle sont donc de prescrire un THS en cas de ménopause précoce jusque l'âge 'habituel' de la ménopause afin de contrecarrer l'impact osseux de la déprivation prématurée en oestrogènes. Un THS peut être proposé aux femmes à haut risque ostéoporotique, ou intégré au cas par cas dans le traitement de l'ostéoporose vraie en tenant compte des autres recommandations et risques.

3. Cognition

Les études sur l'animal ont montré la présence d'un récepteur aux oestrogènes (ER α) au niveau hypothalamique et cortical qui a un rôle neuroprotecteur. À la ménopause, ce récepteur involue, rendant les tissus cérébraux plus sensibles aux phénomènes is-

Tableau 2.

Facteurs de risque OTP
ATCD personnel de fracture de fatigue
Fracture vertébrale ou de hanche chez un parent du 1 ^{er} degré
BMI < 19
Hypogonadisme précoce ou prolongé : ménopause précoce
Tabac, alcool
Corticothérapie prolongée : au moins 7,5 mg / jour pendant 3 mois
Prise d'inhibiteurs de l'aromatase ou agoniste GnRH
Polyarthrite rhumatoïde
Hyperparathyroïdie

chémiques. Les oestrogènes ont également un rôle régulateur dans le métabolisme glucidique cérébral.

Le bénéfice cognitif d'une THS est observé uniquement si le traitement est initié dès le début de la ménopause, tant que les récepteurs ER α sont encore présents. Si le traitement est initié trop tard, il tend au contraire à aggraver la sensibilité à l'ischémie (7).

Les études menées chez les femmes ayant subi une annexectomie en pré-ménopause ont montré un risque significativement accru de développer une démence avec l'âge (7).

Il s'agit donc d'une raison supplémentaire d'instaurer un THS en cas de ménopause précoce, chirurgicale ou non. En cas d'intervention chirurgicale avec hystérectomie, un traitement par oestrogènes seuls est suffisant, le traitement choisi sera oestro-progestatif dans tous les autres cas.

RISQUES DES THS

Les risques généralement associés aux THS se résument en trois catégories : les maladies thrombo-emboliques (TVP et AVC), les maladies cardio-vasculaires et les néoplasies mammaires.

Il faut cependant rappeler que, si la prise de THS elle-même peut constituer un risque pour ces pathologies, d'autres facteurs de risque personnels beaucoup plus courants sont à prendre en compte avant toute prescription, comme l'obésité, le tabagisme, la consommation d'alcool.

1. Maladies cardio-vasculaires

Le risque de maladie cardio-vasculaire augmente naturellement après la ménopause, à cause des modifications du profil métabolique de la femme.

Avec l'arrivée de la ménopause, une augmentation significative des LDL, une réduction des HDL et une augmentation des triglycérides sont observées (8).

La diminution radicale des œstrogènes à la ménopause induit en outre la perte de leurs effets bénéfiques sur la relaxation des vaisseaux sanguins (effet anti-oxydant, production de NO). En cas de lésion athéromateuse installée, l'endothélium n'est plus sensible à cet effet bénéfique (9). Les œstrogènes ont un rôle neutre sur l'athéromatose installée.

Plusieurs études scientifiques, et notamment la WHI, ont confirmé un effet neutre voire protecteur des œstrogènes administrés seuls sur la maladie coronarienne (10-12). La *Nurses' HealthStudy* (NHS) menée au début des années 1980 sur des femmes en péri-ménopause montrait qu'en cas de ménopause naturelle, il n'y avait pas de différence entre les femmes non substituées et les femmes substituées en œstrogènes seuls en termes de maladie coronarienne (8). Par contre, il était noté un effet délétère significatif d'une ménopause chirurgicale par annexectomie. Ceci peut être expliqué par la suppression de la sécrétion de testostérone, qui contrairement à celle des œstrogènes, perdure après la ménopause. Ces données ont été confirmées en 2006 par une méta-analyse portant sur 18 études (8).

Un effet bénéfique et protecteur sera donc d'autant plus marqué que la substitution œstrogénique est instaurée tôt après la ménopause (9).

Les effets négatifs des THS sur les MCV sont liés aux progestatifs des traitements combinés.

Il a été montré que les norstéroïdes (progestatifs de synthèse) détériorent encore le rapport HDL/LDL et favorisent l'hyperinsulinisme. Ils ont un effet directement antagoniste des œstrogènes sur l'endothélium (9). Les premières études américaines sur les THS ont montré un risque accru de MCV en cas de traitement combiné œstro-progestatif. Cependant, ces études ont été menées avec des progestatifs de synthèse ; il n'existe pas d'étude comparative avec des dérivés naturels de la progestérone qui pourraient peut-être être mieux tolérés (comme nous le verrons dans la maladie thrombo-embolique) (12).

Les recommandations concernant les MCV sont de débuter un THS dans les dix premières années de la ménopause et en tout cas avant l'âge de 60 ans (13,14).

2. Maladies thrombo-emboliques

Il est bien connu que les risques de MTE augmentent avec la prise d'un traitement hormonal, mais ces risques varient en fonction des molécules utilisées et de la voie d'administration.

La prise d'hormone induit de nombreux changements dans la coagulation : augmentation des facteurs pro-coagulants comme le fibrinogène, la prothrombine ou les facteurs VII, VIII et X ; réduction des inhibiteurs de la coagulation comme l'antithrombine ou la protéine S. Il a été prouvé que la prise d'un THS (comme d'une pilule d'ailleurs) favorise la résistance à la protéine C activée acquise (15). Ces modifications perdurent tant que le traitement est administré et régressent lors de son arrêt.

Les premières observations ont permis de conclure que le risque de MTE était lié à la dose d'œstrogènes administrés, probablement à cause d'un effet dose-dépendant sur le parenchyme hépatique, raison pour laquelle de nouveaux traitements de moins en moins dosés font régulièrement leur apparition sur le marché.

Cependant, à doses œstrogéniques égales, on constate des risques différents selon le progestatif associé, prouvant qu'il a également un rôle.

La WHI a montré un risque relatif multiplié par 2 à 3 avec la prise d'un THS par voie orale (10,11). Rappelons que le seul progestatif utilisé dans cette étude est la médroxy-progestérone, progestatif de synthèse.

Une autre étude parue en 2007, la ESTHERStudy, a analysé l'impact des différents traitements possibles sur la survenue d'une thrombose veineuse profonde. Elle reste aujourd'hui l'étude de référence en la matière. Leurs résultats ont montré une différence significative selon le type de THS utilisé : le risque thrombo-embolique n'était pas augmenté si les œstrogènes étaient administrés par voie transdermique ou si la progestérone micronisée était utilisée.

Les données sont à l'heure actuelle encore insuffisantes pour positionner correctement les œstrogènes low-dose, mais en se basant sur les conclusions des études existantes, une dose minimale d'œstrogènes pourrait avoir un impact moindre sur la coagulation et donc avoir un profil de risque acceptable. Il a par contre été démontré que la tibolone a un effet similaire à celui des œstrogènes oraux à dose normale sur les MTE.

Un autre aspect des MTE concerne les AVC. Les études comme la WHI ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des AVC avec les THS oraux combinés et la Tibolone à raison de 8 à 11 cas/an/10000 femmes traitées. Les observations ont

montré que ce risque reste peu significatif et augmente de manière beaucoup plus rapide après l'âge de 60 ans (13).

Comme dans les MCV, le risque est moindre en cas de traitement par œstrogènes seuls, et comme dans les MTE, il est moindre surtout par voie transdermique. Ici aussi, en cas de nécessité d'un THS combiné, les dérivés naturels de progestérone seront à préférer.

Les recommandations concernant les maladies thrombo-emboliques et AVC sont donc de privilégier les œstrogènes transdermiques et les dérivés naturels de la progestérone, et de ne pas poursuivre le traitement au-delà de 60 ans.

3. Cancer du sein

Avant de discuter autour du risque de néoplasie mammaire lié à la prise d'un THS, il convient de rappeler d'autres facteurs de risque bien plus fréquents relevant du domaine de la santé publique. Le surpoids, le tabagisme et la consommation régulière d'alcool ont une influence négative sur le cancer du sein et sont des facteurs de risque trop souvent ignorés (et négligés) par les femmes.

La WHI a montré une augmentation de l'incidence de cancer du sein à raison de 8 cas/an/1000 femmes traitées par un combiné *œstro-progestatif* (hazard ratio – HR 1,26, CI 95% 1,00-1,59) (15,16). Par contre, dans leur série, un traitement par *œstrogènes seuls* semblait avoir un effet protecteur (HR 0,77, CI 95% 0,62-0,95). D'autres études ont montré, non pas un effet protecteur, mais plutôt un risque modéré en cas d'œstrogènes seuls comparativement aux *œstro-progestatifs* (16). Une des hypothèses pouvant expliquer ce fait apparemment paradoxal est la production d'œstrogènes en intra-mammaire. Cette production locale reste très active même après la ménopause et mène à des taux d'œstrogènes intra-mammaires beaucoup plus importants que le taux sérique, qui ne sont que peu ou pas influencés par la prise orale d'œstrogènes (17,18).

Dès lors, d'autres études se sont penchées sur les différents progestatifs existants, et ont montré des risques différents en fonction des molécules. Le mécanisme exact par lequel les progestatifs jouent sur la carcinogenèse mammaire reste encore à préciser aujourd'hui.

L'étude E3N est l'étude de référence en la matière, mais plusieurs autres vont dans le même sens. Elle a été menée en France entre 1992 et 2005 sur plus de 80.000 femmes, et a évalué le risque de néoplasie mammaire en fonction du progestatif utilisé et de la durée du traitement. Leurs résultats révèlent un risque relatif de 1.00 (CI 95% 0,83-1,22) pour l'association estradiol-progestérone, de 1.16 (CI 95% 0,94-1,43)

pour l'association estradiol-dydrogestérone et de 1.69 pour les associations contenant un autre progestatif (CI 95% 1,50-1,91)(16).

Différentes études ont également mis en évidence une augmentation du risque néoplasique avec les traitements continus comparativement aux séquentiels (16).

La durée du traitement est également un facteur important, car le risque augmente au fur et à mesure du temps pour tous les types de THS. Pour l'association estradiol-progestérone, qui à la base présente un RR de 1.00, ce risque augmente après cinq ans.

Le dosage en œstrogènes pourrait également jouer un rôle indirect : en effet, il a été montré que les œstrogènes low-dose n'augmentent pas la densité mammaire et évitent donc un facteur de risque supplémentaire.

Le timing du début de traitement peut aussi influencer le risque selon l'étude E3N : commencer après 3 ans de MNP semble paradoxalement moins risqué. Rappelons cependant que le traitement différé n'est pas recommandé pour les autres risques évoqués précédemment.

Il a par ailleurs été démontré que le risque de néoplasie mammaire lié à la prise d'un THS disparaît 4 ans après l'arrêt de celui-ci (19).

La tibolone occupe une place à part dans les THS concernant le risque de néoplasie mammaire. Cette molécule a l'avantage de ne pas augmenter la densité mammaire, contrairement aux autres THS. Certains y ont donc vu un effet protecteur contre le cancer du sein. Même si certaines études (LIFT) vont effectivement dans ce sens, il n'y a pas de consensus à ce sujet.

Les recommandations sont donc de privilégier la progestérone micronisée et les œstrogènes low-dose, la dydrogestérone a également un profil de risque acceptable pour le cancer du sein. Le traitement devrait idéalement être séquentiel et ne pas dépasser une durée de cinq ans.

CONCLUSIONS

À l'heure actuelle, il est possible de prescrire un THS tout en minimisant les risques. Chaque patiente est différente, et il s'agit d'établir pour chacune une *balance risques-bénéfices individuelle*.

Un premier réflexe est d'agir sur les facteurs constants à tous les risques de la prise d'hormones: le surpoids, le tabac, l'alcool et la sédentarité.

Une anamnèse fouillée et un examen clinique complet seront d'abord nécessaires avant toute décision thérapeutique, afin de déterminer les facteurs de risque personnels.

Un bilan biologique pourra également être réalisé, avec des dosages lipidiques et thyroïdiens.

Un examen gynécologique, ainsi qu'une mammographie, sont nécessaires.

Quelques grands principes peuvent être retenus avant de prescrire un THS en fonction des risques et bénéfices.

Le traitement doit être débuté rapidement après la ménopause pour limiter l'influence sur les maladies cardio-vasculaires et ne doit pas être poursuivi au-delà de 60 ans pour limiter les risques d'AVC. Les œstrogènes par voie transdermique et la progestérone micronisée n'augmentent pas le risque thrombo-embolique. Le risque de cancer est surtout lié aux progestatifs de synthèse, ici aussi, la prise de progestérone micronisée ne majore pas le risque dans les cinq premières années de la prise.

La prise d'un THS a pour but principal d'améliorer la qualité de vie de la patiente au début de la ménopause (bouffées de chaleur etc...) et peut entrer dans la stratégie de traitement de l'ostéoporose précoce, mais ne doit pas être instauré ou poursuivi à seule visée de protection osseuse. Il devra être instauré rapidement après la ménopause et pour une durée d'environ cinq ans. La formule qui minimise le plus les risques d'un THS est l'association œstrogènes transdermiques-progestérone micronisée. Un deuxième choix acceptable est un combiné estradiol-low-dose-dydrogestérone.

En cas de patiente hystérectomisée, les progestatifs ne sont pas utiles, on pourra donc prescrire les œstrogènes transdermiques seuls. Rappelons qu'il existe une indication formelle de substitution en cas de ménopause précoce, chirurgicale ou non.

En cas de bouffées de chaleur importantes avec une contre-indication formelle aux œstrogènes, des médicaments totalement différents peuvent être tentés : clonidine, venlafaxine, gabapentine.

Les œstrogènes par voie locale n'ont pas de contre-indication, ils peuvent même être prescrits aux femmes ayant présenté un cancer du sein. Ils ont comme indication principale l'atrophie uro-génitale, et peuvent améliorer l'incontinence d'urgence.

La conclusion principale que l'on peut tirer de cette analyse est que la prescription d'un THS peut et parfois doit être envisagée, avec cependant les nuances et précautions que nous avons tenté d'éclaircir aujourd'hui.

En pratique : Le THS doit être évalué pour chaque patiente. Il doit être commencé rapidement pour une durée idéale de cinq ans. Les formules associant œstrogènes transdermiques et progestérone naturelle ou œstrogènes low dose doivent être préférées au vu de leur profil plus sécurisant.

RÉFÉRENCES

1. Antoineta C, Ameyeb L, Paesmans M, Rozenberga S. Update of the evolution of breast cancer incidence in relation to hormone replacement therapy use in Belgium. *Maturitas* 2012; 72 (4) : 317-323.
2. Legendre G, Ringa V, Fauconnier A, Fritel X. Ménopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife. *Maturitas* 2013; 74: 26-30.
3. Consensus de la Société Belge de la Ménopause concernant l'hormonothérapie substitutive après la ménopause, guidelines 2008. *Gunalkeya* 2009 ; 14 :1.
4. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, *et al*, The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012 ; 48, 3355-3377.
5. Ponzzone R, Biglia N, Jacomuzzi M, Maggiorotto F, Mariani L, Sismondi. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer : Is it safe? *Eur J Cancer* 2005; 41 (17): 2673-2681.
6. Recommandations de la Société Française de Rhumatologie. <http://www.rhumatologie.asso.fr/03-Services/nomenclature/OA-CCAM-osteo.asp>

RÉFÉRENCES

- 7 Scott E, Zhang Q, Vadlamudi RK, Brann DW. Premature menopause and risk of neurological disease : basic mechanisms and clinical implications. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 389: 2-6.
- 8 Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis and coronary artery disease. *Curr Op Pharmacol* 2013; 13 : 186-191.
- 9 Khalil R.A. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2013; 86 : 1627-1642.
- 10 Ghazal S, Pal L. Perspective on hormone therapy 10 years after the WHI. *Maturitas* 2013; 76 : 208-212.
- 11 Gurney EP, Nachtigall MJ, Nachtigall LE, Nafolin F. The Women's Health Initiative trial and related studies : 10 years later : A clinician's view. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:4-11.
- 12 Schenk-Gustafsson K, Brincat M, Tamer Erel C, Gambacciani M *et al.* EMAS position statement : Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas* 2011; 68 : 94-97.
- 13 Hodis H, Mack W. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality : clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; *In press*.
- 14 Sandset P. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl.1: S4-S7.
- 15 Anderson GL *et al.* Conjugates equine estrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy : extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo controlled-trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 476-486.
- 16 Lambrinoudaki I. Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. *Maturitas* 2014; *In press*.
- 17 Eden JA. Breast cancer, stem cells and sex hormones. Part 3: The impact of the menopause and hormone replacement, *Maturitas* 2011; 68 (2): 129-136.
- 18 Santen RJ. Effects of menopausal hormonal therapy on occult breast tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 137: 150-156.
- 19 Sante RJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer., *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2014;142:52-61.

SUMMARY

HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR MENOPAUSE IN 2014

During the menopause period, many women experience symptoms that compromise their quality of life. These symptoms can be improved by means of hormonal treatment, although a decline in prescriptions has been observed over the last years. Such distrust can be accounted for by the fear experiencing treatment-related adverse effects like cardio-vascular disease, thromboembolism, or breast cancer.

In this article, we have analyzed these risks based on the most recent available data. This analysis shows that hormonal substitution, when considered case-by-case, appears to be relatively safe. In addition, our review reveals that the timing of hormonal treatment, its duration, and the type of molecule prescribed appear critical.

KEY WORDS

Menopause, hormonal substitution, risks and benefits

AFFILIATIONS

(1) Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Hospitalier de Jolimont, 7100 La Louvière

Correspondance :
Dr. AUDREY LESTRADE
Centre Hospitalier de Jolimont
Service de Gynécologie-Obstétrique
Rue ferrer 159
B-7100 La louvière

SURVEILLANCE MAMMAIRE DES PATIENTES AYANT EU UNE IRRADIATION THORACIQUE AVANT 30 ANS

L. Delle Vigne⁽¹⁾, M. Berlière⁽¹⁾, F. Duhoux⁽²⁾

Les patientes ayant eu une irradiation thoracique avant 30 ans sont à haut risque de présenter un cancer du sein à un âge précoce. Il est recommandé de leur proposer une surveillance par imagerie à partir de 25 ans ou 8 ans après leur radiothérapie.

Les patientes présentant un risque supérieur à 20% de développer un cancer du sein au cours de leur vie sont généralement considérées comme un groupe à haut risque (groupe FAR – femmes à risque). Elles bénéficient de mesures de dépistage mammaire adaptées (surveillance précoce et rapprochée, tant clinique que radiologique). On inclut notamment dans le suivi FAR les patientes porteuses d'une altération génétique prédisposant au cancer du sein (mutations au niveau des gènes *BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*...) ou celles dont le dépistage génétique est négatif mais dont le calcul de risque reste élevé (risque principalement basé sur les antécédents familiaux).

Les patientes ayant un antécédent de cancer traité par radiothérapie thoracique avant l'âge de 30 ans font également partie du groupe FAR. Ces patientes ont en effet un risque accru de présenter un cancer du sein à un âge plus jeune que la population générale (risque de cancer du sein avant 45 ans estimé entre 13 et 20%) (1). À titre de comparaison, les patientes porteuses d'une mutation au niveau des gènes *BRCA1/2*, ont un risque entre 10 et 19% d'avoir un cancer du sein avant 40 ans (1,2). Ces risques sont bien plus élevés que ceux de la population générale, puisque l'incidence cumulative de cancer du sein à 45 ans y est de 1 à 2% (1).

Le dépistage mammaire de ce groupe spécifique de patientes a fait l'objet de plusieurs recommandations internationales (3,4). On propose généralement aux patientes ayant eu une irradiation thoracique ≥ 20 Gy avant l'âge de 30 ans une surveillance par imagerie à partir de 25 ans ou 8 ans après leur traitement par radiothérapie. En effet, plusieurs études ont montré que le risque accru de cancer du sein augmentait à partir de ces seuils (1,5).

Peu d'études se sont par contre penchées sur les modalités pratiques de surveillance à proposer à ces patientes. Le dépistage radiologique est par conséquent généralement calqué sur celui des patientes porteuses d'une mutation au niveau des gènes *BRCA1/2*, vu que l'estimation de risque de ces deux populations présente des similitudes (âge, incidence...) (3). Il existe de nombreuses recommandations internationales en ce qui concerne la prise en charge des femmes à haut risque de développer un cancer du sein (4,6,7). Certaines modalités pratiques du dépistage (timing, type d'imagerie...) peuvent varier d'une recommandation à l'autre.

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait qu'un suivi annuel par résonance magnétique mammaire doit être proposé aux jeunes patientes à haut risque. En effet, même si il n'a pas été prouvé que l'IRM mammaire dans le suivi FAR diminue la mortalité de ces patientes, il a été démontré que cet examen est plus sensible que la mammographie et l'échographie pour la détection précoce des cancers invasifs et qu'un suivi par IRM permettait de mettre en évidence des tumeurs de meilleur pronostic (moins d'envahissement ganglionnaire qu'en cas de surveillance par mammographie seule). L'IRM semble également être l'outil le plus précis et le plus sensible pour dépister et caractériser les lésions de type carcinome intra-canalair (7,8).

Le sein est un des organes les plus sensibles aux radiations (9). Les études épidémiologiques les plus anciennes concernant le risque de cancer du sein induit par mammographie sont contradictoires et difficiles à interpréter. Des études plus récentes suggèrent plutôt un risque accru de cancer du sein induit par la mammographie (10-12). En effet, plusieurs études radio-biologiques ont démontré les effets des radiations au niveau cellulaire (induction de cassure double brin au niveau de l'ADN) (13-15). La crainte d'ajouter des doses de radiation même faibles par des mammographies de dépistage pour ces jeunes patientes déjà à haut risque de cancer a été soulevée par plusieurs équipes, notamment celle de C. Colin (12). En effet, même des doses faibles et répétées (« *LORD* » effect - *Low and Repeated Dose*)

semblent avoir un impact au niveau des cellules épithéliales mammaires et cet effet serait exacerbé chez les patientes à haut risque (16). Les recommandations du groupe EUSOMA de 2010 (7) vont également dans ce sens: pas de mammographie avant 34 ans. En résumé, les auteurs de ces recommandations concluent qu'il n'y a pas de preuve que les bénéfices dépassent les risques liés aux radiations chez les patientes jeunes (17,18).

Un groupe de travail commun aux Cliniques universitaires Saint-Luc et au Grand Hôpital de Charleroi s'est réuni en février 2013 pour établir des recommandations locales, adaptées au système de santé belge pour le suivi des patientes à haut risque de cancer du sein.

Nous proposons aux patientes ayant eu une irradiation thoracique avant 30 ans le suivi radiologique suivant :

- entre 25 ans (ou 8 ans après leur radiothérapie) et 35 ans
 - IRM mammaire annuelle
 - Echographie mammaire annuelle (en alternance avec l'IRM)
- entre 35 ans (ou 8 ans après leur radiothérapie) et 40 ans
 - IRM mammaire annuelle
 - Mammographie (une seule incidence axillaire) et échographie mammaire annuelle (en alternance avec l'IRM)
- après 40 ans:
 - IRM mammaire annuelle
 - Mammographie et échographie mammaire annuelle (en alternance avec l'IRM)

Toutes les patientes ayant été traitées par radiothérapie thoracique ne présentent pas un risque identique, la dose et la taille du champ d'irradiation ayant leur importance. Une étude récente (19) analysant rétrospectivement une cohorte de 1230 patientes traitées par irradiation thoracique pour un cancer pédiatrique a montré que des doses inférieures à 20Gy (10-19Gy) augmentaient aussi l'incidence de cancer du sein de ces patientes. Le volume mammaire inclus dans le champ d'irradiation influence également le risque. Lorsque l'on parle d'irradiation thoracique, le champ traité et le tissu mammaire inclus dans celui-ci peuvent varier : poumon entier, médiastin, zone axillaire, abdomen supérieur, irradiation en « mini-manteau », irradiation du corps entier (3)...

Moskowitz (19) a montré que les patientes ayant été traitées par irradiation médiastinale avaient un risque moins important que celles ayant eu une irradiation « en manteau » (augmentation du volume mammaire concerné par l'irradiation). Leur risque restait toutefois significativement plus élevé que celui de la population générale. Les auteurs ont conclu que l'ensemble de ces patientes devaient être incluses dans le groupe à haut risque bénéficiant de mesures de dépistage spécifique.

Pour des doses d'irradiation plus faibles (1-9Gy) et pour les patientes ayant reçu une irradiation au niveau du corps entier ou au niveau de l'abdomen supérieur, l'*International Late Effects of Childhood Cancer Guidelines Harmonization Group* (3) estime qu'il existe probablement un risque mammaire accru mais que la surveillance doit être adaptée selon d'autres facteurs également (âge, antécédents familiaux, préférences de la patiente...)

En conclusion, il est important que les médecins qui suivent les patientes traitées jeunes par irradiation thoracique soient conscients du haut risque mammaire de celles-ci et de la surveillance qu'on doit leur proposer.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les patientes ayant eu une irradiation thoracique avant 30 ans doivent bénéficier d'une surveillance mammaire précoce et rapprochée. L'Institut Roi Albert II propose désormais des consultations FAR (Femmes à risque) destinées notamment à ce groupe de patientes (02/764.35.39). Ces consultations sont assurées par des gynécologues et des oncologues spécialisés en pathologie mammaire.

RÉFÉRENCES

1. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, *et al.* Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010; 152(7):444-55.
2. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995; 56(1):265-71.
3. Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Bhatia S, Landier W, Levitt G, *et al.* Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2013; 14(13):e621-9.
4. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 1.2014 Breast Cancer Screening and Diagnosis.
< http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection >
5. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, *et al.* Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003; 290(4):465-75.
6. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, *et al.* American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(2):75-89.
7. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, *et al.* Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46(8):1296-316.
8. Warner E, Causer PA, Wong JW, Wright FC, Jong RA, Hill KA, *et al.* Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study. *Breast J* 2011; 17(1):9-17.
9. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). UNSCEAR 2008 report to general assembly, with scientific annexes. Vol 1, Annex A: Medical radiation exposures. New York, NY: United Nations 2008.
10. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, *et al.* Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEOHEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006; 24(21):3361-6.
11. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, Lynch HT, Moller P, Foulkes WD, *et al.* Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006; 7(5):402-6.
12. Colin C, de Vathaire F, Noel A, Charlot M, Devic C, Foray N, *et al.* Updated relevance of mammographic screening modalities in women previously treated with chest irradiation for Hodgkin disease. *Radiology* 2012; 265(3):669-76.
13. Colin C, Devic C, Noel A, Rabilloud M, Zobot MT, Pinet-Isaac S, *et al.* DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells. *Int J Radiat Biol* 2011; 87(11):1103-12.
14. Grudzinski S, Rath A, Conrad S, Rube CE, Lobrich M. Inducible response required for repair of low-dose radiation damage in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(32):14205-10.
15. Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(9):5057-62.
16. Colin C, Foray N. DNA damage induced by mammography in high family risk patients: only one single view in screening. *Breast* 2012; 21(3):409-10.
17. Sardanelli F, Podo F. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(16):1663.
18. Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(3):205-9.
19. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, *et al.* Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(21):2217-23.

SUMMARY

BREAST MONITORING OF PATIENTS WHO HAD CHEST IRRADIATION BEFORE AGE 30

Female patients treated by means of chest radiation prior to the age of 30 years exhibit an increased risk of developing breast cancer. These patients require a tailored breast surveillance to be initiated from the age of 25 years on or 8 years after radiotherapy.

KEY WORDS

Chest radiation for female patients younger than 30 years old, breast cancer

NOTES

(1) Service de Gynécologie, (2) Service d'Oncologie Médicale ; Clinique du Sein, Institut Roi Albert II, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles, Belgique

CONFLITS D'INTÉRÊTS

aucun

Correspondance :
Pr. FRANÇOIS DUHOUX
Institut Roi Albert II - Clinique du Sein
Oncologie médicale
Cliniques universitaires Saint-Luc
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail: francois.duhoux@uclouvain.be

2^e SYMPOSIUM PLURIDISCIPLINAIRE

sur **L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

6th Décembre 2014

**HOTEL DOLCE,
LA HULPE**

PROGRAMME DU SYMPOSIUM

8h00 – 8h55 Inscription

8h55 – 9h00

ACCUEIL

Président du BWGHF - Wilfried **MULLENS** MD PhD, Genk

9h00 – 9h45

APPROCHE PLURIDISCIPLINAIRE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE EN BELGIQUE

EPIDEMIOLOGIE:

Olivier **GURNÉ** MD, PhD Bruxelles

DISCUSSION:

Généraliste: Christian **MONTRIEUX** MD, Liège

Infirmier: Jan **VERCAMMEN** RN, Genk

Cardiologue: Pierre **TROISFONTAINES** MD, Liège

Représentant du ministère de la Santé - Inami

10h30 – 11h00 Pause

11h00 – 11h40

CLINICAL AND COST EFFECTIVENESS IN HEART FAILURE

Martin **COWIE**, MD PhD, London

11h40 – 12h30

RÉADAPTATION CARDIAQUE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Michel **LAMOTTE**, PhD, Bruxelles

12h30 – 13h30 Déjeuner

SESSION DE L'APRÈS-MIDI 13h30 – 15h30

PRISE EN CHARGE AVANCÉE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

TRAITEMENT VALVULAIRE PERCUTANÉ

Marc **CLAEYS**, MD PhD, Antwerp

APPROCHE CHIRURGICALE

Walter **DROOGNE**, MD, Leuven

TRAITEMENTS ÉLECTRIQUES

Matthias **DUPONT**, MD, Genk

APPROCHE PALLIATIVE ET FIN DE VIE DANS L'IC TERMINALE

Francois **DAMAS**, MD PhD, Liège

ATELIERS & SÉSSIONS SATELLITES

SATELLITE 1: Session des infirmières néerlandophones

La reprise du travail - Tanja **CAMPS**, Turnhout

L'hypertension artérielle pulmonaire - J.L. **VACHIÉRY**, MD PhD, Bruxelles

Assistance ventriculaire gauche - équipe LVAD UMC Utrecht

Problèmes éthiques dans l'insuffisance cardiaque - Représentant de la MG

SATELLITE 2: Session des généralistes néerlandophones

Discussion de cas sur le plan diagnostique - Bert **VAES** MD PhD, Louvain

Rôle du généraliste dans la prise en charge - Miek **SMEETS** MD, Louvain

Discussion de cas sur le plan thérapeutique - Wilfried **MULLENS** MD PhD, Genk

SATELLITE 3: Session conjointe des généralistes et infirmières francophones

Michel **VANHALEWYN** MD, Bruxelles

Présentation du travail d'une infirmière de l'IC - Laurence **GREDAY**, Liège

Discussion de cas

SATELLITE 4: Atelier pratique d'échocardiographie

Etienne **HOFFER** MD & Nicolas **FLORIS** MD, Liège

Interprétation d'une échocardiographie & formation pratique

Inscription préalable nécessaire avec choix entre un

programme de base ou avancé

(30 min par séance)



SYSTÈME DE TRADUCTION DISPONIBLE

Demande d'accréditation en cours

INTÉRÊT DU CATHÉTÉRISME VEINEUX SÉLECTIF DES VEINES CERVICALES DANS LE BILAN DE LOCALISATION DES ADÉNOMES PARATHYROÏDIENS : À PROPOS DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

A. Lefebvre¹, L. Orioli¹, P. Goffette², E. Coche², F. Jamar³, R. Lhommel³, M. Mourad⁴, D. Maïter¹

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est une pathologie fréquente dont le premier traitement reste actuellement la chirurgie parathyroïdienne. Le bilan de localisation, réalisé lorsque le diagnostic et l'indication chirurgicale sont confirmés, s'avère parfois très complexe, notamment quand l'adénome est en position inhabituelle ou ectopique, ou encore en présence d'une maladie multiglandulaire. Les examens classiques (échographie cervicale, scintigraphie de soustraction, CT-scan et IRM cervico-médiastinaux) ne permettent une localisation fiable que dans 90% des cas environ. D'autres examens non invasifs (scintigraphie MIBI-SPECT combinée au CT, échographie avec contraste ou combinaison de la tomographie à émission de positrons (TEP)-¹¹C-méthionine et d'un CT) ont récemment été proposés pour tenter d'augmenter la sensibilité de détection des adénomes parathyroïdiens. Toutefois, bien qu'invasif, le cathétérisme des veines cervicales avec dosages de la parathormone (PTH) peut s'avérer très utile chez les patients avec HPP symptomatique et/ou compliquée, chez lesquels les examens de localisation non invasifs sont restés non concluants et qui doivent bénéficier d'une nouvelle intervention.

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPP) est une pathologie fréquente puisque son incidence est de 30 à

100 pour 100.000 habitants. Elle est plus fréquente chez la femme (*sex ratio* de 3:1) et peut survenir à tout âge mais plus souvent à partir de 50 ans. Le premier traitement de l'HPP reste la chirurgie parathyroïdienne et les principales indications chirurgicales ont été redéfinies par une conférence de consensus en 2009 (1). Ces indications sont reprises dans le Tableau 1. Dans de nombreux centres, une calciurie élevée (supérieure à 400 mg/24h) constitue également une indication chirurgicale de principe, vu le risque important de lithiase ou de néphrocalcinose à long terme (1).

Lorsque le diagnostic de l'HPP et l'indication chirurgicale sont posés, une recherche de la ou des glandes parathyroïdiennes responsables doit être réalisée afin de permettre une approche chirurgicale guidée et mini-invasive (2). Parmi les examens de localisation habituellement réalisés, l'échographie cervicale et la scintigraphie des parathyroïdes au MIBI occupent une place de choix. Le CT scanner cervico-thoracique en coupes fines s'avère également utile lorsque les examens précédents sont négatifs ou discordants, tout comme l'IRM qui est toutefois utilisée de manière plus restreinte suite notamment à des résultats variables.

Lorsque les examens sont concordants et en l'absence de contre-indication, une approche chirurgicale mini-invasive sera réalisée avec un taux de réussite de 86% à 96% selon les meilleures séries (3). Cependant, malgré les progrès de l'imagerie, il

Tableau 1. Principales indications chirurgicales dans l'hyperparathyroïdie primaire

Tout patient symptomatique	
Asymptomatique <u>et</u>	< 50 ans.
Asymptomatique <u>et</u>	Calcémie > de plus de 1 mg/dl par rapport à la limite supérieure de la normale.
Asymptomatique <u>et</u>	T-score < -2,5 à n'importe quel site et/ou fracture antérieure.
Asymptomatique <u>et</u>	Calciurie > 400 mg/24h.
Asymptomatique <u>et</u>	Filtration glomérulaire < 60 ml/min

arrive que le bilan de localisation de l'hyperparathyroïdie primaire reste négatif, dans 10 à 20 % des cas selon les séries (4-5). Dans ces cas, le chirurgien procède habituellement à une exploration des quatre glandes parathyroïdes, mais les chances de succès chirurgical sont alors diminuées malgré une chirurgie plus extensive. Le plus souvent, les échecs sont attribuables à une localisation ectopique de l'adénome parathyroïdien, à un adénome de très petite taille ou à une maladie pluriglandulaire (adénome multiple ou hyperplasie) qui est présente dans environ 10 à 15% des cas (6). En présence d'une récurrence ou de la persistance de l'hypercalcémie, il convient de réaliser à nouveau des examens de localisation non invasifs. Il a été toutefois constaté que lorsque ces examens sont négatifs, le taux de rémission après une 2^{ème} chirurgie est réduit à moins de 50% (7). Pour augmenter les taux de succès d'une réintervention, la réalisation d'un cathétérisme des veines cervicales peut être utile (3). Nous souhaitons illustrer ici les indications de ce cathétérisme et ses bénéfices par deux cas cliniques exemplatifs.

Cas clinique n°1

Un patient de 36 ans s'est présenté à la consultation d'endocrinologie pour hypercalcémie persistante. Son histoire a commencé 3 ans auparavant par la survenue d'une première crise de colique néphrétique. La récurrence de multiples épisodes similaires nécessitera plusieurs interventions urologiques, dont la mise en place transitoire d'une sonde JJ pour urétéro-hydronephrose sur lithiase urétérale enclavée. Ses autres antécédents pertinents comprennent un syndrome d'apnées du sommeil traité par C-PAP, une obésité (BMI : 37 kg/m²) avec syndrome métabolique 4/5, un diabète de type 2 connu depuis 2008, une dyslipidémie et une hyperuricémie asymptomatique. Les antécédents familiaux sont négatifs.

En mars 2011, lors d'un bilan étiologique de la lithiase urinaire, la biologie montrait déjà une hypercalcémie à 10,9 mg/dl (valeurs normales (vn) : 8,8- 10,4 mg/dl), une phosphorémie normale, un taux de parathormone (PTH) augmenté de manière inappropriée à 80 pg/ml (vn : 16-81 pg/dl), un taux de 25(OH) vitamine D3 abaissé à 13 ng/ml (vn : 30-100 ng/ml) alors que la 1,25(OH)₂ vitamine D3 était élevée à 75 pg/ml (vn: 18-45 pg/ml). La calciurie de 24h était très nettement majorée à 1052 mg (vn < 300), avec un rapport calcium/créatinine urinaire à 0,40 mg/mg (vn < 0,15). La fonction rénale était normale. Sur base de ces éléments biologiques, une hyperparathyroïdie primaire fut diagnostiquée formellement.

Afin de localiser la source de sécrétion anormale de PTH, une scintigraphie de soustraction par double isotope ⁹⁹Tc-MIBI + ¹²³I fut réalisée, objectivant une image compatible avec la présence d'un adénome parathyroïdien inférieur gauche (Figure 1). Une échographie cervicale mettait en évidence un volumineux goitre contenant un nodule hétérogène développé dans la partie inférieure du lobe thyroïdien droit et mesurant 29 mm x 26 mm x 34 mm. Par contre, un adénome parathyroïdien ne put être visualisé.

Une thyroïdectomie totale avec exploration des glandes parathyroïdes fut dès lors réalisée le 15/11/2011. Malheureusement, aucun adénome ne put être retrouvé lors de l'intervention ni lors de l'examen histologique de la pièce opératoire de thyroïdectomie. Les analyses biologiques post-opératoires confirmèrent bien la persistance de l'hypercalcémie (à des valeurs oscillant entre 11,0 et 12,6 mg/dl) et d'une PTH élevée à 78 pg/ml, ainsi que l'apparition d'une hypophosphorémie entre 1,8 et 2,3 mg/dl.

Lors de la première consultation du patient dans notre service, son traitement est composé de met-

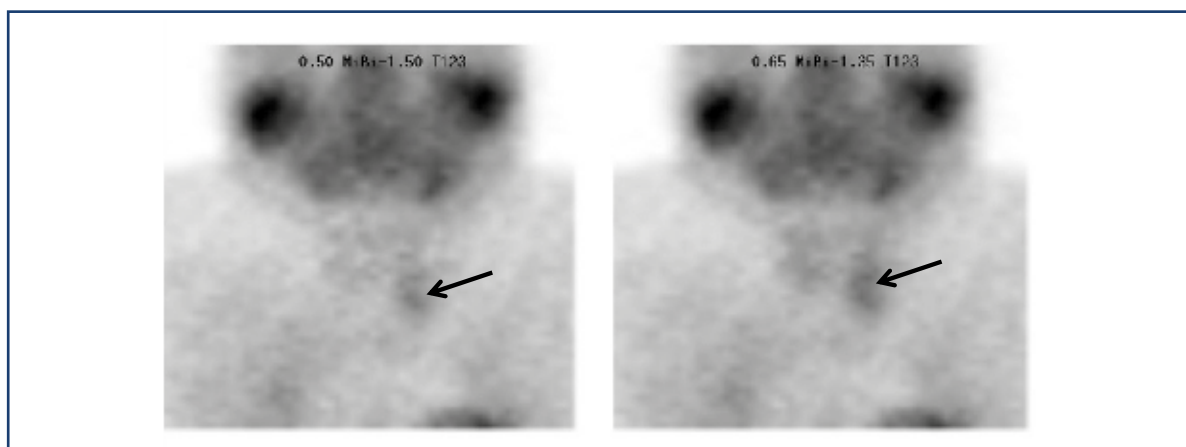


Figure 1 ► Images scintigraphiques obtenues chez le patient n°1 par soustraction des images de la thyroïde obtenues à la scintigraphie par ¹²³I des images obtenues à la scintigraphie par ⁹⁹Tc-MIBI, permettant d'objectiver une zone d'hyperfixation compatible avec la présence d'un adénome parathyroïdien inférieur gauche (indiquée par les flèches).

formine 1700 mg par jour, fenofibrate 200 mg par jour, simvastatine 20 mg par jour, allopurinol 300 mg par jour et L-thyroxine 150 µg par jour. L'examen clinique est sans particularité. Un nouveau bilan complémentaire de l'hyperparathyroïdie est réalisé. Celui-ci confirme les anomalies biologiques connues (Tableau 2). Une analyse génétique permet d'exclure une mutation du gène de la ménine responsable du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM-1). Un nouveau bilan de localisation est réalisé. La scintigraphie parathyroïdienne SPECT ^{99m}Tc-MIBI + ¹²³I laisse toujours suspecter la présence d'un adénome parathyroïdien inférieur gauche, alors que l'échographie cervicale orientée et le CT scan cervico-thoracique ne montrent pas de nodule suspect. En l'absence de localisation probante et avant une éventuelle ré-intervention chirurgicale, un cathétérisme des veines cervicales est réalisé. La procédure consiste en l'introduction d'un cathéter au niveau de la veine fémorale droite. Ensuite, le guide est monté sous scopie jusqu'aux veines du cou. Des prélèvements veineux pour dosages de la PTH sont ensuite réalisés dans chacune des veines d'intérêt (Figure 2). Le cathétérisme est considéré comme positif lorsque la concentration en PTH dans une veine cervicale ou thoracique est au moins 1,5 fois plus élevée que la concentration en PTH en périphérie (veine fémorale). Chez notre patient, l'examen a de fait permis la mise en évidence d'une élévation importante des concentrations de la PTH au niveau des veines vertébrale et brachio-céphalique gauches, avec un gradient d'environ 4 à 5 par rapport aux autres veines (Figure 2). Cette localisation est confirmée par une reconstruction *a posteriori* des images de la scintigraphie SPECT ^{99m}Tc-MIBI et du CT scan cervical qui met en évidence un nodule compatible avec un adénome parathyroïdien, situé de manière inhabituelle, très postérieur et juste devant les corps vertébraux C6 et C7, en région para-oesophagienne gauche (Figure 3).

Au vu de ces résultats, le patient est ré-adressé au chirurgien. Celui-ci trouve le nodule suspect dans la région signalée et procède à son exérèse sans complication. A l'analyse histologique, le nodule réséqué correspond bien à un adénome parathyroïdien bénin et les paramètres phospho-calciques se normalisent après la chirurgie. Le bilan réalisé trois mois plus tard montre une calcémie à 10,3 mg/dl, une phosphorémie à 2,9 mg/dl et une concentration de PTH à 10 pg/ml.

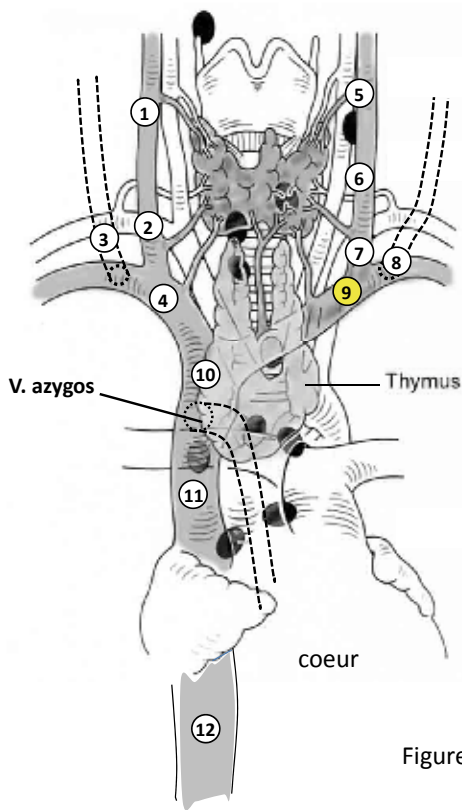
Cas clinique n°2

Le second patient est âgé de 69 ans. Une hyperparathyroïdie primaire a été diagnostiquée en 2009 sur base d'une hypercalcémie à 11 mg/dl avec élévation de la PTH à 155 pg/ml. Il se plaignait à l'époque de malaises avec faiblesse dans les membres inférieurs. Dans ses antécédents médico-chirurgicaux, nous retenons une obésité morbide (BMI 45kg/m²) avec syndrome métabolique, diabète de type 2 insulino-requérant et syndrome d'apnées du sommeil appareillé. Le patient présente aussi un goitre multinodulaire et a été opéré d'un diverticule de Zenker vingt ans auparavant. On note aussi une crise de colique néphrétique dans les années '70 sans récurrence ultérieure. Les antécédents familiaux sont négatifs.

Un premier bilan est réalisé en 2009. Tant l'échographie que le scanner cervical (réalisé sans produit de contraste en raison d'une insuffisance rénale chronique), l'IRM cervicale et la scintigraphie des glandes parathyroïdes ne permettent pas de démontrer la présence d'un adénome. En revanche, ce bilan montre un goitre thyroïdien plongeant essentiellement par procidence du lobe droit. Une exploration chirurgicale de la région cervicale et de la région pré-trachéale est réalisée en juillet 2010; elle s'avère difficile en raison des antécédents de chirurgie cervicale pour le diverticule de Zenker (fibrose cicatricielle) et reste *in fine* négative.

Tableau 2. Principaux paramètres phosphocalciques chez les deux patients au moment de la dernière évaluation biologique avant la chirurgie

	Patient n°1	Patient n°2	Valeurs normales
Calcémie (mg/dl)	10,7	12,5	8,8-10,4
Phosphorémie (mg/dl)	3,6	1,9	2,4-4,7
PTH (pg/ml)	63	246	16-81
25(OH) Vitamine D (ng/ml)	13	18	30-100
Calciurie (mg/24h)	495	308	< 300
Rapport calcium/créatinine urinaire (mg/mg)	0,19	0,17	< 0,15



Localisation (Patient 1)	PTH (pg/ml)
1. Veine jugulaire interne distale D (veine thyroïdienne supérieure)	64
2. Veine jugulaire interne proximale D	70
3. Veine vertébrale D	69
4. Veine brachio-céphalique D	72
5. Veine jugulaire interne distale G (veine thyroïdienne supérieure)	70
6. Veine jugulaire interne moyenne G (veine thyroïdienne moyenne)	81
7. Veine jugulaire interne proximale G	168
8. Veine vertébrale G (ostium)	247
9. Veine brachio-céphalique G	301
10. Veine cave supérieure (au dessus azygos)	155
11. Veine cave supérieure (au dessous azygos)	107
12. Veine cave inférieure	53

Figure 2

Figure 2 ► Schéma des principales veines cervicales et concentrations de parathormone (PTH) obtenues par cathétérisme sélectif chez le patient n°1 au niveau des sites indiqués par les numéros (1 à 12). Cet examen permet la mise en évidence d'une élévation importante des concentrations de la PTH au niveau de la veine vertébrale gauche et de la veine brachio-céphalique gauche, avec un gradient significatif d'environ 4-5 par rapport à la périphérie (veine cave inférieure).

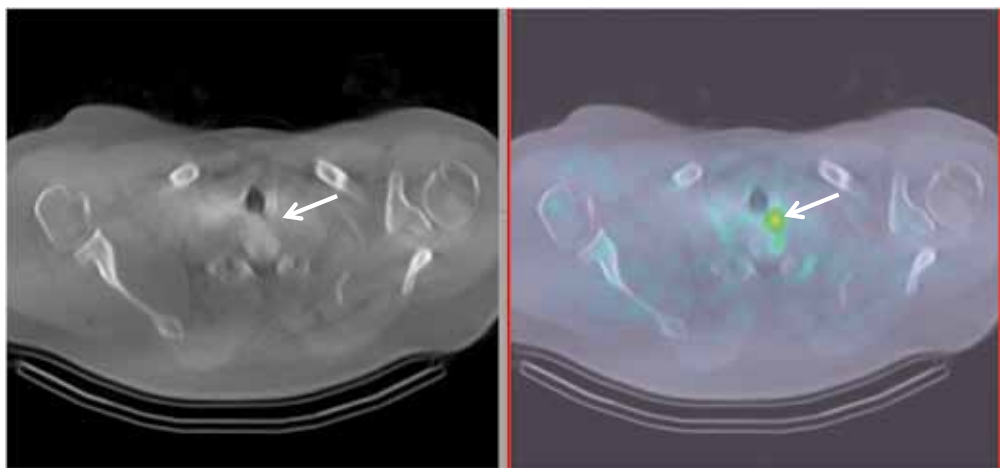


Figure 3 ► Fusion entre les images scintigraphiques obtenues par ⁹⁹Tc-MIBI et les images du CT scan cervical montrant à posteriori chez le patient n°1 une image compatible avec un adénome parathyroïdien, situé de manière inhabituelle, très postérieur et juste devant les corps vertébraux C6 et C7, en région para-oesophagienne gauche (indiqué par les flèches).

En 2011, la calcémie atteint 11,7 mg/dl. Un second bilan de localisation est réalisé entre mars 2011 et janvier 2012. Le scanner cervico-thoracique, réalisé sans injection de produit de contraste, ainsi que l'échographie cervicale s'avèrent à nouveau négatifs. Un second scanner est réalisé avec injection mais s'avère également négatif. La scintigraphie de soustraction par double isotope $^{99}\text{Tc-MIBI} + ^{123}\text{I}$ montre par contre la présence de 2 zones hyperfixantes, respectivement au pôle supérieur gauche ainsi qu'au pôle inférieur droit de la thyroïde qui est endo-thoracique. L'IRM ne démontre pas formellement d'adénome mais un aspect nodulaire de la graisse médiastinale postérieure située en para-oesophagien droit, au sein de laquelle un adénome ne peut être formellement exclu. Sur base de ces résultats, une seconde exploration chirurgicale, est réalisée en février 2012, se limitant toutefois à la région cervicale gauche. Celle-ci s'avère à nouveau négative malgré plus de 3h de dissection de l'espace trachéo-oesophagien et de la région jugulo-carotidienne gauche.

L'évolution clinique et biologique est marquée par la survenue d'une crise hypercalcémique en octobre 2012. A l'admission dans le service d'endocrinologie, la calcémie est mesurée à 13,3 mg/dl et justifie une cure d'acide zolédronique (4 mg en intraveineux), ainsi que l'instauration d'un traitement par un calcimimétique (cinacalcet 2 x 30 mg/jour, augmenté après 3 mois à 2 x 60 mg/jour). En octobre 2013, le patient se représente en consultation d'endocrinologie. Malgré son traitement, la calcémie reste élevée (12,5

mg/dl) et les taux de PTH sont très élevés (supérieurs à 250 pg/ml). Le traitement du patient comprend en outre de l'insuline au coucher (Insuman Basal) ainsi que glimepiride 6mg/j, association de perindopril et amlodipine 10/5mg 1x/j, acide acétylsalicylique 80mg 1x/j, simvastatine 20mg 1x/j et vitamine D3, 25.000 UI mensuellement.

Pour rechercher un adénome ectopique, un bilan par TEP- ^{11}C -méthionine/CT et par cathétérisme des veines cervicales est réalisé. La TEP- ^{11}C -méthionine combinée au CT démontre deux foyers d'hyperfixation intense en regard du parenchyme thyroïdien, l'un au pôle supérieur du lobe gauche, de topographie légèrement postérieure, l'autre occupant le bord externe du pôle inférieur du lobe droit qui est plongeant (Figure 4). Le cathétérisme des veines cervicales, réalisé de la même façon que dans le premier cas, démontre un gradient d'environ 10 à la jonction des deux troncs brachio-céphaliques, au niveau de l'ostium de la veine thoracique interne droite, permettant dès lors de soupçonner un adénome parathyroïdien situé dans le médiastin supérieur du côté droit (Figure 5).

Sur base de ces résultats, un nouveau scanner thoracique centré est réalisé avec clichés précoces après injection de produit de contraste. Cet examen permet de bien repérer un nodule très suspect de correspondre à un adénome parathyroïdien dans le médiastin supérieur, appendu au lobe thyroïdien droit qui est hypertrophié et plongeant (Figure 6). Une troi-

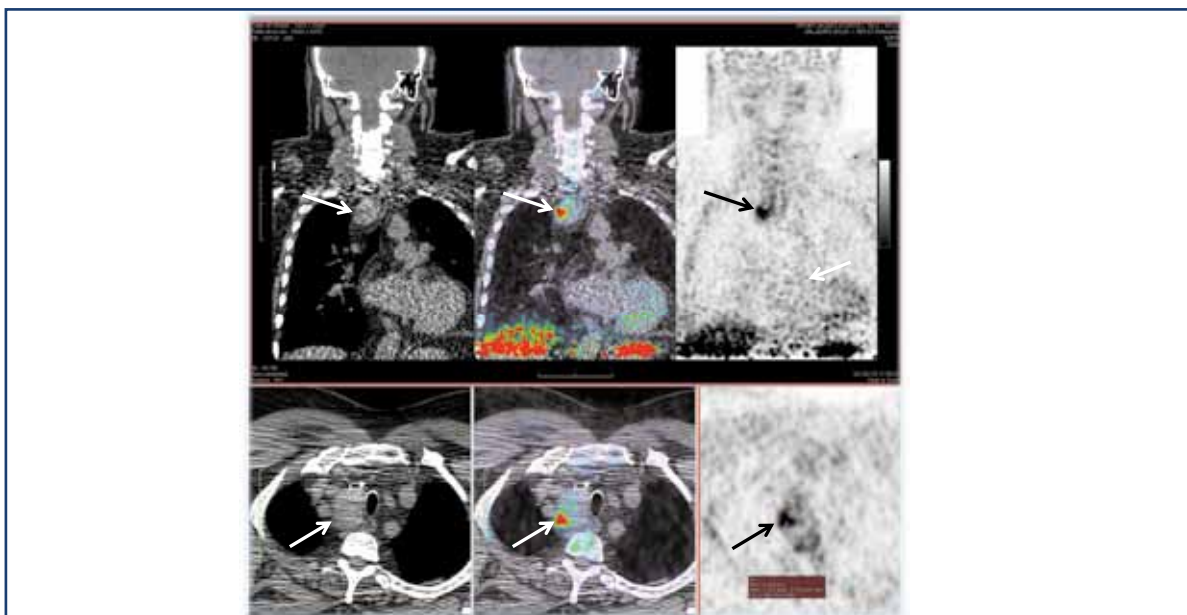


Figure 4 ► Images tomographiques axiales et coronales de la région cervico-médiastinale obtenues par CT scan couplé à une tomographie par émission de positron (TEP) après injection de méthionine marquée chez le patient n°2, démontrant un foyer d'hyperfixation intense en regard du versant externe de la partie inférieure du lobe thyroïdien droit plongeant dans le médiastin supérieur (indiqué par les flèches). Un autre foyer intense était également visualisé en regard du pôle supérieur du lobe gauche de topographie légèrement postérieure (images non montrées).

sième intervention chirurgicale est réalisée en février 2014. Le chirurgien résecte le lobe thyroïdien droit ainsi qu'un adénome parathyroïdien de 2,5 cm localisé dans le médiastin, sous le lobe thyroïdien droit. Les dosages de PTH intra-opératoires montrent une chute significative de 447 pg/ml à 115 pg/ml après 15 minutes (-74%). Le lobe thyroïdien gauche n'est pas exploré et laissé en place vu la fibrose importante à ce niveau. Le diagnostic est confirmé formellement par l'examen anatomo-pathologique et la biologie sanguine post-opératoire confirme la guérison avec une calcémie normalisée à 9,2 mg/dl après 15 jours.

DISCUSSION

Chez nos deux patients, le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire n'était entaché d'aucun doute tant au moment du diagnostic initial que de la réévaluation ultérieure. Ce diagnostic est avant tout biologique et se base sur l'association d'une calcémie élevée, d'un taux de PTH élevé (80% des cas) ou normal (20% des cas), et d'une calciurie augmentée, en tout cas supérieure à 150 mg/24h. Deux pathologies

peuvent poser un problème diagnostique lorsque la PTH est anormalement élevée par rapport à la calcémie : l'hypercalcémie hypocalciurique familiale, le plus souvent liée à une mutation inactivatrice du gène codant pour le récepteur sensible au calcium (CASR), et la prise d'un diurétique thiazidique (qui diminue l'excrétion de calcium) ou de lithium (qui stimule l'excrétion de PTH et réduit la calciurie) (8). Dans les deux cas rapportés, ces diagnostics ont pu être rapidement exclus par l'anamnèse et la démonstration d'une hypercalciurie importante.

La survenue d'une hyperparathyroïdie chez un patient jeune (cas n° 1) doit toujours faire exclure une cause génétique, à fortiori si l'HPP n'est pas clairement liée à un adénome solitaire, ce qui semblait être le cas chez le patient au départ. Parmi ces formes héréditaires, il faut mentionner la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM-1), la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM-2A), l'hyperparathyroïdie isolée familiale (habituellement liée à une mutation du gène CDKN1B) (9) et le syndrome « hyperparathyroïdisme-jaw tumor », associé à des kystes rénaux et lié le plus souvent à une mutation germinale du

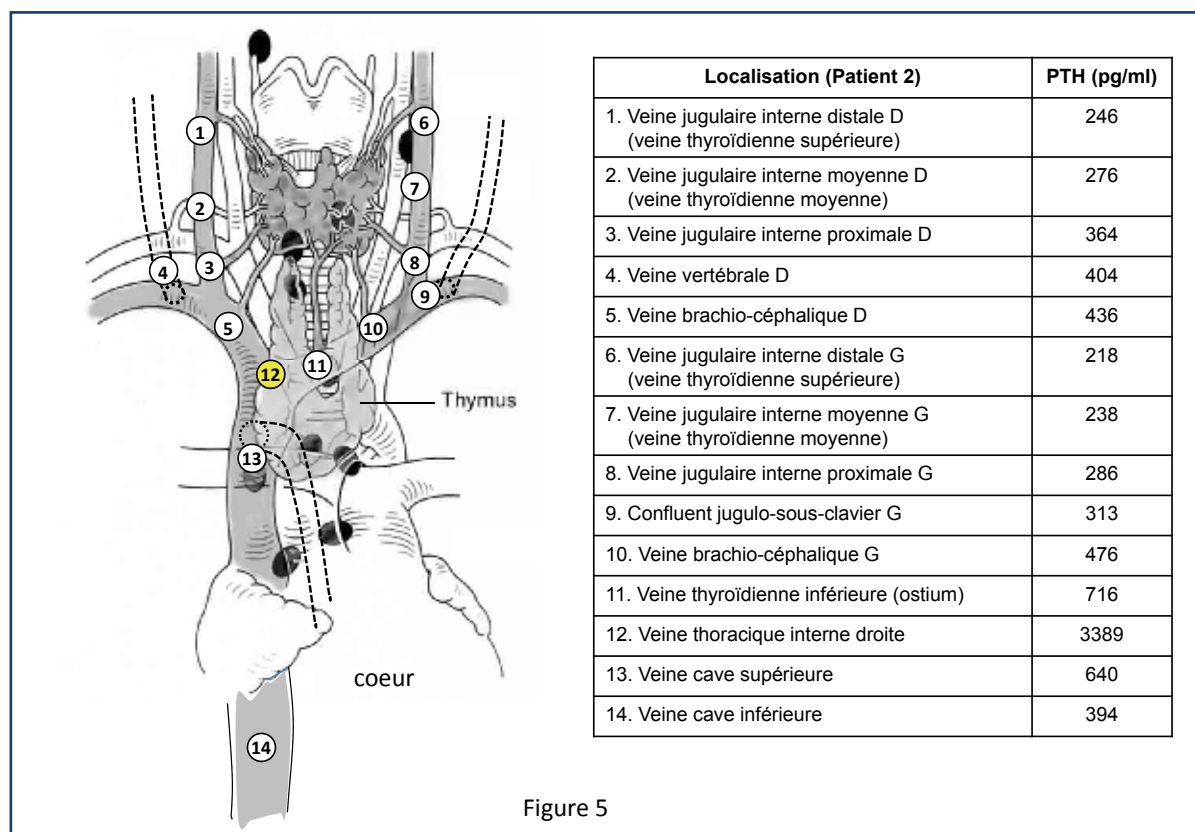


Figure 5

Figure 5 ► Schéma des principales veines cervicales et concentrations de parathormone (PTH) obtenues par cathétérisme sélectif chez le patient n°2 au niveau des sites indiqués par les numéros (1 à 14). Cet examen permet la mise en évidence d'une élévation très importante des concentrations de la PTH à la jonction des deux veines brachio-céphaliques, au niveau de l'ostium de la veine thoracique interne droite, avec un gradient significatif d'environ 10 par rapport à la périphérie (veine cave inférieure).

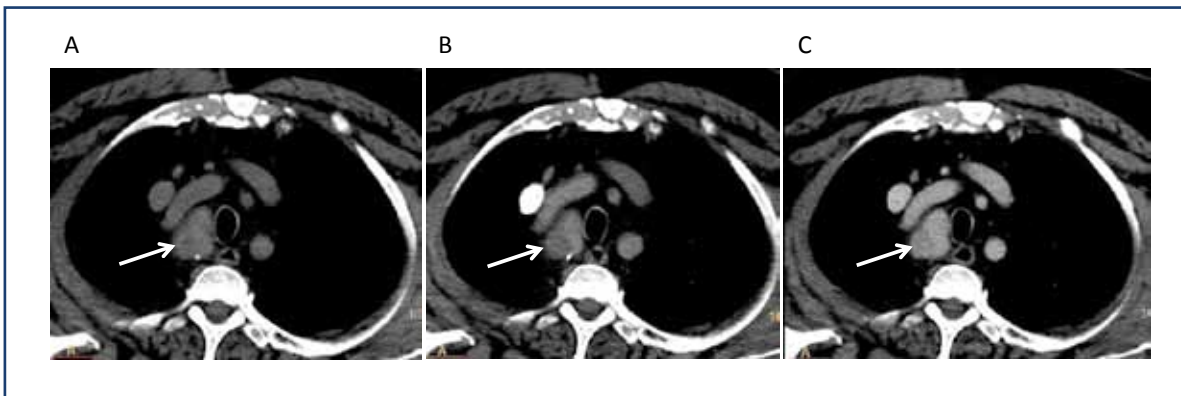


Figure 6 ► CT-scanner médiastinal centré réalisé après le cathétérisme veineux chez le patient n°2.

A. Coupe obtenue à hauteur de la veine brachio-céphalique droite avant injection de produit de contraste. **B.** Même niveau de coupe obtenue 25 secondes après injection. L'examen précoce permet de bien repérer un nodule hypodense par rapport au parenchyme thyroïdien, très suspect de correspondre à un adénome parathyroïdien dans le médiastin supérieur, appendu à la partie inférieure du lobe thyroïdien droit qui est hypertrophié et plongeant. **C.** Même niveau de coupe obtenue 60 secondes après injection. Le nodule rehausse à ce moment.

gène HRPT2 (CDC73) qui code pour la parafibromine (10). Dans le cas rapporté, l'anamnèse familiale était négative, le dosage de calcitonine était normal, il n'y avait pas de pathologie osseuse de la face ni de kystes rénaux, et la recherche de mutation pour la NEM-1 s'est révélée négative. De plus, *in fine*, le patient avait bien un adénome parathyroïdien solitaire.

Les principaux examens de localisation préopératoires d'un adénome parathyroïdien sont la scintigraphie parathyroïdienne et l'échographie cervicale. La scintigraphie de soustraction avec double isotope ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$ combiné à ^{123}I) permet l'identification dans plus de 80% des cas d'un foyer de fixation anormale indiquant généralement un adénome parathyroïdien. L'utilisation plus récente de la tomographie (SPECT) a permis d'améliorer la sensibilité à environ 90% (11). De plus, cet examen permet non seulement l'exploration du cou mais également celle du médiastin. Néanmoins, selon la méta-analyse de Ruda *et al.*, si la sensibilité de la scintigraphie est de 88% pour un adénome seul, elle diminue respectivement à 45% et 30% pour les patients avec une hyperplasie des 4 glandes ou un double adénome (12). L'échographie cervicale a une sensibilité de 76% (13), est peu coûteuse et non invasive. Cependant, elle est opérateur-dépendant, devient difficile à interpréter en présence d'un goitre multinodulaire (ce qui était le cas chez nos deux patients) et elle ne permet pas la détection d'un adénome parathyroïdien ectopique ou de petite taille. Notons également que selon la méta-analyse déjà citée (12), la sensibilité de l'échographie est de 79% chez les patients présentant un adénome unique mais seulement de 35% en cas de maladie multiglandulaire et de 16% en présence d'un double adénome. Finalement, l'asso-

ciation de ces deux examens permet la localisation d'un adénome solitaire dans 80 à 85 % dans cas et reste utile lors d'une nouvelle mise au point, en cas de récurrence ou de persistance de la maladie (3).

En cas de doute ou lorsque les examens précités sont négatifs, un CT scanner cervico-thoracique avec injection de contraste peut être réalisé. Il permettra parfois de mettre en évidence un adénome ectopique ou à localisation cervicale très postérieure. Malheureusement, cet examen a une sensibilité moins élevée (40 – 70%) (14). Des études récentes ont montré une amélioration de celle-ci avec l'utilisation du CT-4D ou spiralé, notamment en cas de récurrence ou persistance de la maladie. Mais, cet examen très irradiant n'est recommandé que dans ces cas difficiles (14-15). Enfin, une IRM peut également être utile mais sa sensibilité est très variable (sensibilité de 43-71%) (14). Comme pour le scanner, elle permet de donner des détails anatomiques et peut mettre en évidence un adénome ectopique. Elle doit également être réservée aux cas où les premiers examens de localisation sont négatifs ou discordants. Son coût est identique à celui du CT scan (Tableau 3).

Lorsque les examens de localisation sont positifs et concordants, le chirurgien peut généralement réaliser avec succès une approche chirurgicale mini-invasive, vidéo-assistée ou focale. Par contre, lorsque les examens de localisation sont négatifs ou discordants, lors de la suspicion d'un syndrome familial, lorsque l'approche mini-invasive échoue, ou encore en présence d'un goitre ou d'antécédents de chirurgie cervicale ou de radiothérapie, une exploration chirurgicale bilatérales des 4 glandes parathyroïdiennes est d'emblée indiquée, comme illustré dans

Tableau 3. Coût des principaux examens de localisation au 01.05.2014 en Belgique (euros)

Scintigraphie parathyroïdienne (^{99m} Tc-MIBI- ¹²³ I)	200,00
Echographie parathyroïdienne	75,00
CT cervical (+injection contraste)	232,50
IRM cervicale (+injection contraste)	304,00
SPECT/CT au ^{99m} Tc-MIBI- ¹²³ I	420,00
PET-CT (méthionine)	600,00
Cathétérisme veineux du cou avec dosages PTH	160,00

les deux cas rapportés (première intervention). Malheureusement, 5-10% des patients avec HPP ne sont pas guéris par la chirurgie initiale et le taux d'échec est nettement augmenté par l'absence de localisation préopératoire précise (12), ce qui était le cas chez nos deux patients. Ces échecs sont souvent dus à l'existence d'un adénome ectopique (aucune parathyroïde anormale n'est visualisée au cours de l'intervention) ou à la présence d'une maladie multiglandulaire (une ou plusieurs glandes ont été réséquées mais le tissu parathyroïdien résiduel est toujours hyperfonctionnel et trop abondant).

Une réintervention cervicale a un taux de succès d'environ 60 % en l'absence de localisation préopératoire. Cependant, dans de grands centres spécialisés et avec un bilan de localisation complet, ce taux se situe entre 85 et 95 % selon les séries (11). Elle est associée à une plus grande incidence de lésions du nerf récurrent, d'hypoparathyroïdie et d'échecs de l'intervention (16). En cas de persistance de l'hypercalcémie en postopératoire, il convient donc de reconfirmer d'abord le diagnostic puis de répéter les examens de localisation classiques. Si ceux-ci restent négatifs, d'autres examens non invasifs ont été récemment proposés pour tenter d'augmenter la sensibilité de détection des adénomes parathyroïdiens. La combinaison de la scintigraphie MIBI-SPECT et d'un CT améliore la précision de localisation de l'adénome. Néanmoins, son coût est plus important (Tableau 3) ainsi que l'irradiation du patient, et elle n'est recommandée qu'en cas de récurrence ou persistance de la maladie ou chez les patients ayant déjà subi une intervention chirurgicale cervicale (17-18). Chez notre premier patient, cet examen s'est avéré utile. En effet, le CT seul était négatif (adénome trop petit) mais en combinaison avec la scintigraphie et après orientation sur base du cathétérisme veineux, l'adénome a pu être localisé a posteriori dans une région très postérieure, devant les corps vertébraux C6 et C7, en situation para-oesophagienne gauche.

L'échographie avec contraste semble également apporter un intérêt supplémentaire. Dans une étude

récente sur 75 patients, Agha *et al.*, ont montré prospectivement que l'échographie avec contraste a une sensibilité de 97% pour identifier le bon quadrant de la glande parathyroïdienne affectée et de 99% pour la latéralisation correcte (par rapport à une sensibilité de seulement 70% pour l'échographie conventionnelle) (19). Ces mêmes auteurs rapportent aussi que l'échographie avec contraste est plus sensible en présence d'adénomes petits (0,5 – 1,5 cm²) et moyens (1,6 – 2,6 cm²) et que cette sensibilité ne semble pas affectée par le poids corporel ou la présence d'un goitre, contrairement à l'échographie conventionnelle. Malheureusement, cette technique reste encore actuellement peu utilisée et dépendante de l'expérience de l'opérateur. Enfin, la combinaison de la tomographie à émission de positrons (TEP) utilisant la ¹¹C-méthionine (marqueur de synthèse protéique) et d'un CT semble également capable de localiser avec précision l'adénome parathyroïdien et plus particulièrement en présence d'une maladie multi-glandulaire mais le coût est important et l'expérience reste actuellement très limitée (17, 20, 21).

Dans des cas sélectionnés, il peut être nécessaire de recourir à des examens invasifs. Le cathétérisme veineux sélectif des veines cervicales avec dosages étagés de la PTH peut apporter une contribution importante à la localisation de l'adénome. Chez les patients qui ont une hyperparathyroïdie confirmée et symptomatique ou compliquée et qui doivent donc bénéficier d'une nouvelle intervention, et chez lesquels les examens de localisation non invasifs sont restés non concluants, la sensibilité de cet examen est de 71 à 80% (5). Selon une revue de Seehofer *et al.*, portant sur 22 études réalisées entre 1974 et 2003, le taux de vrais positifs pour le cathétérisme veineux sélectif était de 71% et le taux de faux positifs de 9% (16). Cet examen a toutefois ses limites. Celui-ci peut être non contributif en cas d'hyperplasie de toutes les glandes, notamment en présence d'une maladie génétique (16). Une intervention chirurgicale cervicale préalable peut aussi modifier l'anatomie du retour veineux cervical, rendant l'interprétation

plus délicate. Cet examen est aussi plus invasif, bien que les complications soient très rares, étroitement liées à la procédure et l'injection de produit de contraste (anaphylaxie). Néanmoins, comme illustré par nos deux observations, le cathétérisme veineux cervical peut orienter le clinicien vers un adénome parathyroïdien de localisation inhabituelle, qui pourra ensuite être confirmé par des examens radiologiques centrés ou par le chirurgien lors de sa ré-exploration cervicale.

CONCLUSIONS

Le diagnostic de localisation d'un adénome parathyroïdien est parfois très difficile, surtout lorsque la tumeur est située en position inhabituelle ou ectopique. Les examens classiques (échographie cervicale, scintigraphie de soustraction et CT-scan ou IRM cervico-médiastinaux) ne permettent une localisation fiable que dans 90% des cas environ et d'autres examens non invasifs ont été récemment proposés pour tenter d'augmenter la sensibilité de détection des adénomes parathyroïdiens, telles la scintigraphie MIBI-SPECT combinée au CT, l'échographie avec contraste ou la combinaison de la tomographie à

émission de positrons (TEP)-¹¹C-méthionine et d'un CT scan. Comme bien illustré dans cet article, chez les patients avec une HPP symptomatique et/ou compliquée, chez lesquels les examens de localisation non invasifs sont restés non concluants, le cathétérisme veineux sélectif des veines cervicales peut aussi apporter une contribution importante à la localisation de la source anormale de PTH et guider ensuite le geste chirurgical curatif.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lorsqu'une hyperparathyroïdie primaire bien démontrée et symptomatique persiste après une première intervention chirurgicale et que de nouveaux examens de localisation non invasifs sont restés non concluants, la réalisation d'un cathétérisme veineux sélectif des veines cervicales peut contribuer de manière importante à la localisation d'un adénome parathyroïdien situé en position inhabituelle ou ectopique.

RÉFÉRENCES

1. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339.
2. Uldelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011; 253: 585-591.
3. Powell AC, Alexander HR, Chang R, Marx SJ, Skarulis M, Pingpank JF, et al. Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience. *Surgery* 2009; 146: 1144-1155.
4. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. What is the link between non localizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcaemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery* 2006; 140: 418-422.
5. Chan RK, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD Jr. Surgery for hyperparathyroidism in image-negative patients. *Arch Surg* 2008; 143: 335-337.
6. Kaplan EL, Yashiro T, Satti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg* 1992; 215: 300-317.
7. Yen TW, Wang TS, Doffek KM, Krzywda EA, Wilson SD. Reoperative parathyroidectomy: an algorithm for imaging and monitoring of intraoperative parathyroid hormone levels that results in a successful focused approach. *Surgery* 2008; 144: 611-619.
8. Albert U, De Cori D, Aguglia A et al. Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: A case-control cross-sectional study. *J Affect Disord* 2013; 151: 786-790.
9. Hendy GN, Cole DE. Genetic defects associated with familial and sporadic hyperparathyroidism. *Front Horm Res* 2013; 41: 149-165.
10. Bricaire L, Odou MF, Cardot-Bauters C, et al. Frequent large germline HRPT2 deletions in a French National cohort of patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E403-E408.
11. Yip L, Silverberg SJ, El-Hajj Fuleihan G. Preoperative localization for parathyroid surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *UpToDate* 2014.
12. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 à 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-372.
13. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 577-583.
14. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 902-912.

RÉFÉRENCES

15. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-372.
16. Seehofer D, Steinmuller T, Rayes N, et al. Parathyroid hormone venous sampling before reoperative surgery in renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2004; 139: 1331-1338.
17. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 902-912.
18. Dasgupta DJ, Navalkissoor S, Ganatra R, Buscombe J. The role of SPECT/CT in localizing parathyroid adenoma. *Nucl Med Communications* 2013; 34: 621-626.
19. Agha A, Hornung M, Stroszczynski C, Schlitt HJ, Michael Jung E. Highly efficient localization of pathological glands in primary hyperparathyroidism using Contrast-Enhanced Ultrasonography (CEUS) in comparison with conventional ultrasonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2019-2025.
20. Schalén-Jäntti C, Ryhänen E, Heiskanen I, et al. Planar scintigraphy with ¹²³I/99mTc-sestamibi, ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT, ¹¹C-methionine PET/CT, or selective venous sampling before reoperation of primary hyperparathyroidism? *J Nucl Med* 2013; 54:739-747.
21. Caldarella C, Treglia G, Isgrò MA, Giordano A. Diagnostic performance of positron emission tomography using ¹¹C-methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis. *Endocrine* 2013; 43:78-83.

SUMMARY

ROLE OF SELECTIVE VENOUS CATHETERIZATION OF CERVICAL VEINS FOR EVALUATION OF PARATHYROID ADENOMAS: REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Primary hyperparathyroidism (PHP) is a common disease whose first-line treatment is still parathyroid surgery. Once the diagnosis and surgical indication have been confirmed, commonly used localization procedures can fail, especially when the adenoma is in an unusual or ectopic position or in the event of multiglandular disease. Conventional examinations (cervical ultrasound, parathyroid scintigraphy, and cervico-mediastinal CT scan or MRI) allow for a reliable localization of parathyroid adenoma in approximately 90% of cases. To increase the sensitivity of detecting parathyroid adenomas, other non-invasive tests (MIBI-SPECT scintigraphy combined with CT, contrast-enhanced ultrasound, or combined ¹¹C-methionine positron emission tomography [PET] and CT) have recently been proposed. Though an invasive procedure, cervical venous sampling with parathyroid hormone measurements can be very useful in patients with symptomatic or complicated PHP, in whom non-invasive localization procedures have been inconclusive and who are likely to benefit from a new surgical intervention.

KEY WORDS

primary hyperparathyroidism, surgery, diagnosis, selective venous sampling

NOTES

- ¹ Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires St-Luc, 1200 Bruxelles
- ² Service de Radiologie et Radiologie Interventionnelle, Cliniques universitaires St-Luc, 1200 Bruxelles
- ³ Service de Médecine Nucléaire, Cliniques universitaires St-Luc, 1200 Bruxelles
- ⁴ Service de Chirurgie et Transplantation Abdominale, Cliniques universitaires St-Luc, 1200 Bruxelles

Correspondance :
Dr. AURÉLIE LEFEBVRE

Cliniques universitaires St-Luc
Service d'endocrinologie et nutrition
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
Tel : 02/764.54.75
Fax : 02/764.54.18
e-mail : aurelielefebvre3@hotmail.com
ou dominique.maiter@uclouvain.be

LA MICROCOMPRESSION DU GANGLION DE GASSER DANS LA NÉVRALGIE DU TRIJUMEAU*

C. Gilliard

Après constat de l'échec ou de l'intolérance au traitement médical, la microcompression du ganglion de Gasser constitue une technique percutanée de choix, en particulier pour les patients âgés, en mauvais état général et/ou non collabornants, les maladies démyélinisantes, les névralgies bilatérales et de la première branche, les récidives. Les résultats de 70% de rémission à 10 ans sont similaires aux autres techniques, avec très peu de complications. Il s'agit d'une option incontournable dans l'arsenal thérapeutique à proposer au patient que nous avons réalisé dans plus de 200 cas en 25 ans.

INTRODUCTION

En 1953, Shelden observe qu'un traumatisme représente l'unique facteur commun de toutes les procédures efficaces dans le traitement de la névralgie du trijumeau (V). En 1955, il publie une série de vingt-neuf compressions directes par voie sous-temporale de la racine du V avec amélioration douloureuse [1]. Vingt ans après, Lichtor et Mullan réalisent une application percutanée de la même théorie [2] dont le succès mène en 1990 à la publication de plus de cent cas [3]. Depuis lors, la technique de microcompression du ganglion de Gasser par ballonnet est bien décrite et les cas de milliers de patients ont été publiés [4-7].

PHYSIOPATHOLOGIE

Selon Burchiel, la névralgie met en jeu une démyélinisation au niveau de la Root Entry Zone du V [8]. Ceci est confirmé par les augmentations de latence sur les potentiels évoqués somesthésiques trigéminés de courte latence (PETs) et par des études histologiques. Un influx afférent initie toujours le circuit douloureux. La synapse artificielle, créée par la démyélinisation, est à l'origine de décharges ectopiques d'influx afférents. Si ceux-ci sont synchrones, la désinhibition de la conduction centrale de l'influx nociceptif permet la perception corticale d'une douleur paroxystique. Les travaux de Preul et Brown, sur des ganglions de Gasser de lapins, confirment une dégénérescence

des larges fibres myélinisées sans lésion des cellules ganglionnaires [9,10]. L'hypothèse d'action de la microcompression serait donc la destruction d'axones anormaux et/ou de la myéline défectueuse, associée à une diminution sélective de l'activité de certains neurones pathologiques. L'absence de déficit sensitif permanent serait due à la régénération progressive de la myéline.

INDICATIONS CHIRURGICALES

Comme pour Chen, il s'agit des échecs du traitement médical ou de l'intolérance à celui-ci, auxquels s'ajoutent les patients refusant une chirurgie à ciel ouvert [11]. Dans les pathologies démyélinisantes, il s'agit d'un premier choix, comme dans les échecs des autres techniques et les récidives (Figure 1).

TECHNIQUE CHIRURGICALE

Elle est identique à celle de Belber et Bergenheim [12,13]. Une anesthésie générale avec intubation et accès veineux est nécessaire. Une aiguille de 14G (matériel de la firme Cook®, comparable à celui de Gerber [14]) pénètre la peau à 2 cm en dehors de la commissure labiale homolatérale. La scopie, en position de Hirtz, est tournée latéralement jusqu'à visualisation du trou ovale émergeant du rocher tel un soleil levant, à mi-chemin entre la paroi externe du maxillaire supérieur et la branche montante du maxillaire inférieur (Figure 2). Elle permet ainsi de suivre l'insertion de l'aiguille. Une bradycardie est fréquente à cette étape mais n'a jamais nécessité chez nous de « pacing » cardiaque externe, tel que suggéré par Brown [15].

Avec la scopie en profil, centrée sur la région sellaire, nous insérons un mandrin mousse qui prépare la pénétration d'un cathéter de Fogarty 4-F® court. Nous injectons 1 cc d'Omnipaque® — dilué à 50% avec du sérum physiologique — avec apparition progres-

*© Springer-Verlag France 2015 – « La névralgie du trijumeau : le traitement par ballonnet » C. Gilliard. Chirurgie de la douleur

MOTS-CLÉS ► Névralgie du trijumeau, ganglion de Gasser, microcompression, chirurgie percutanée

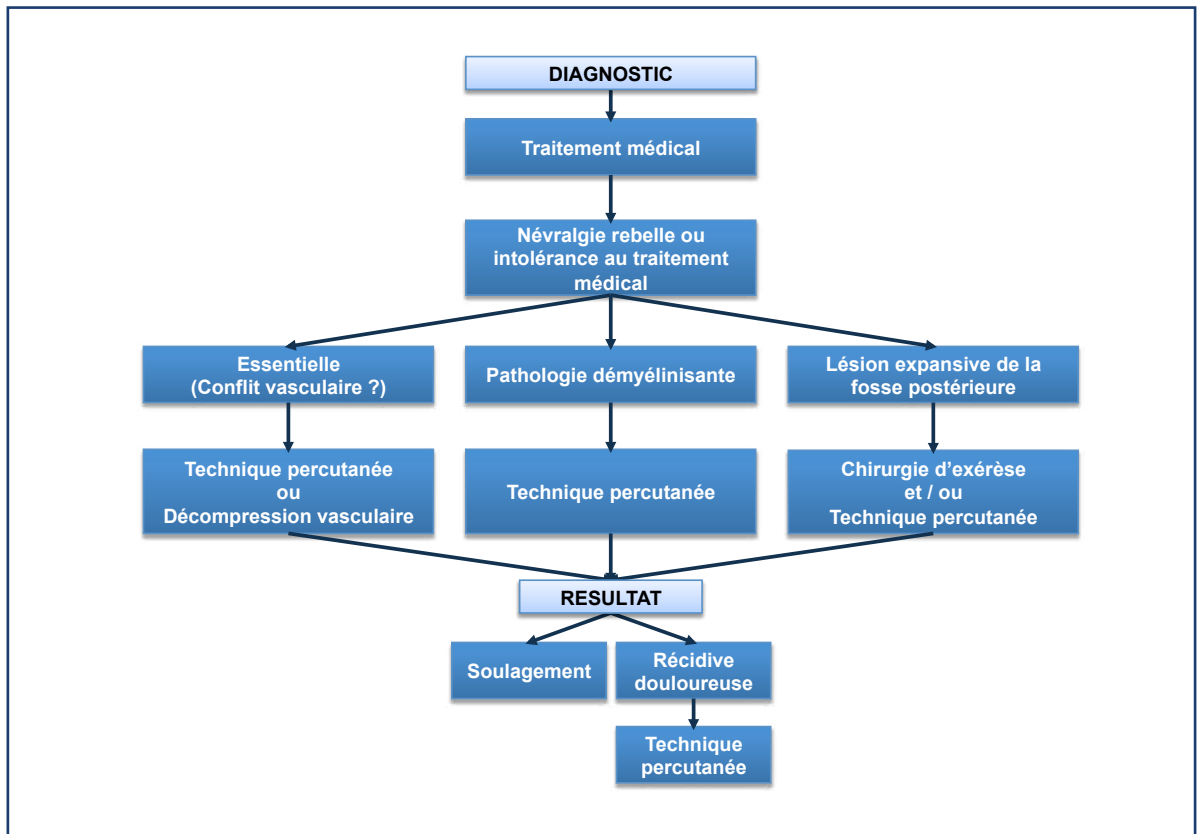


Figure 1 ► Arbre décisionnel : le traitement de la névralgie faciale par une technique percutanée

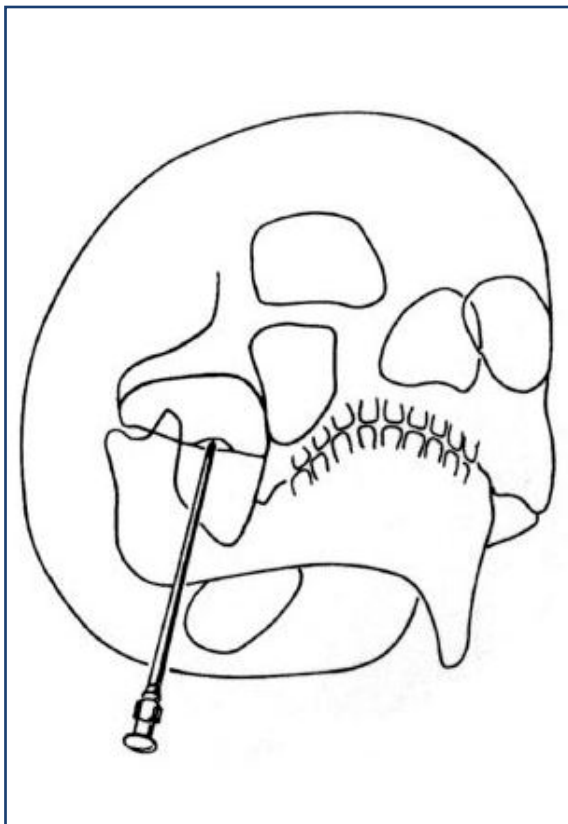


Figure 2 ► Voie d'abord de la ponction



Figure 3 ► Forme typique du ballon en poire inversée

sive d'un ballon d'aspect typique en poire inversée (Figure 3).

Une poussée tensionnelle progressive et une tachycardie peuvent alors être notées, ce qui motive une attitude spécifique pour Dominguez [16]. La compression est divisée en trois périodes de 4', 3' et 2', soit un total de 9 minutes. Si le ballon se rompt et que du produit de contraste s'échappe dans les citernes, il n'y a pas d'effet secondaire significatif. La position parfaite est plus difficile à obtenir chez les patients qui ont déjà bénéficié d'une procédure.

Points pratiques de la microcompression
Objectifs de résultat sur les crises : 90% immédiat – 80% à 5 ans – 70% à 10 ans
Impératifs : Anesthésie générale brève mais profonde, pas d'anticoagulants
Modalité du geste : Percutané sous scopie
Durée d'hospitalisation moyenne : 48h post-opératoires

L'aspect du ballon est un important facteur de pronostic : « *ovalaire* » est le témoin d'un gonflement insuffisant et « *en diabololo* » résulte d'un gonflement excessif (Figures 4a et b) [17,18].

Lorsque le trou ovale n'est pas visible sur la radiologie standard, une neuronavigation sous CT-3D de l'aiguille de ponction peut être réalisée, qui ne permet

pas de s'affranchir d'une scopie pour le contrôle de la forme du ballon (Figure 5).

DIFFICULTÉS TECHNIQUES ET COMPLICATIONS

Les problèmes techniques proviennent des paramètres inconnus : volume, anatomie et compli-ance du Cavum de Meckel. Les difficultés rencontrées sont : l'introduction de l'aiguille dans le trou ovale dans moins de 20 % des cas — comme dans la maladie de Paget — le positionnement, la forme et la rupture du ballon du cathéter de Fogarty, l'absence de preuve d'efficacité durant la procédure et le caractère empirique de la durée de compression. Après les publications de Zanusso et Landi en 1991, nous avons validé deux techniques : le monitoring de pression du ballonnet et l'enregistrement des PETs [19,20]. Comme pour Lee et Chen, l'enregistrement de la pression dans le cathéter de Fogarty fournit une valeur située entre 1,4 et 2,4 bars [21]. Une pression inférieure à 1,4 bars se traduit souvent par une récurrence. Cette mesure, simple avec un transducteur électronique, nous a de plus permis de diminuer les ruptures. Les complications d'hémorragie méningée ou intra-parenchymateuse sont rarissimes [13]. Quelques complications vasculaires de type fistules artérielles ou artério-veineuses sont rapportées [22,23] et d'autres, plus fréquentes mais bénignes, telles un hématome jugal sur le trajet de l'aiguille et un inconfort transitoire à la mastication (atteinte de la branche motrice).

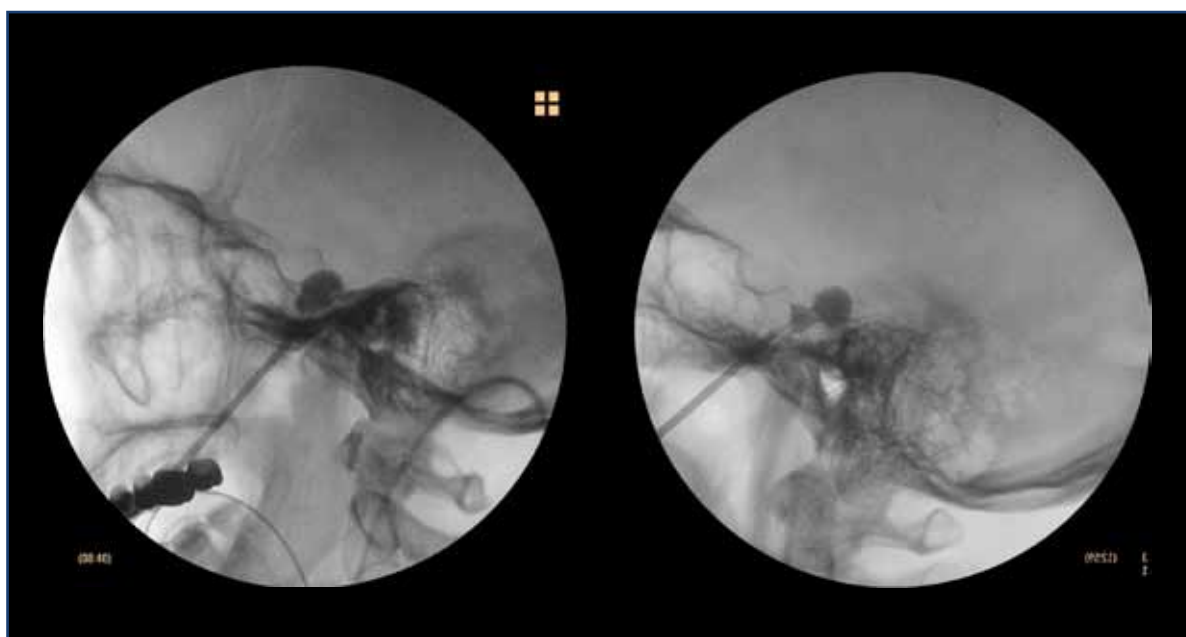


Figure 4 ► a) Forme ovulaire du ballon

b) Aspect en diabololo du ballon

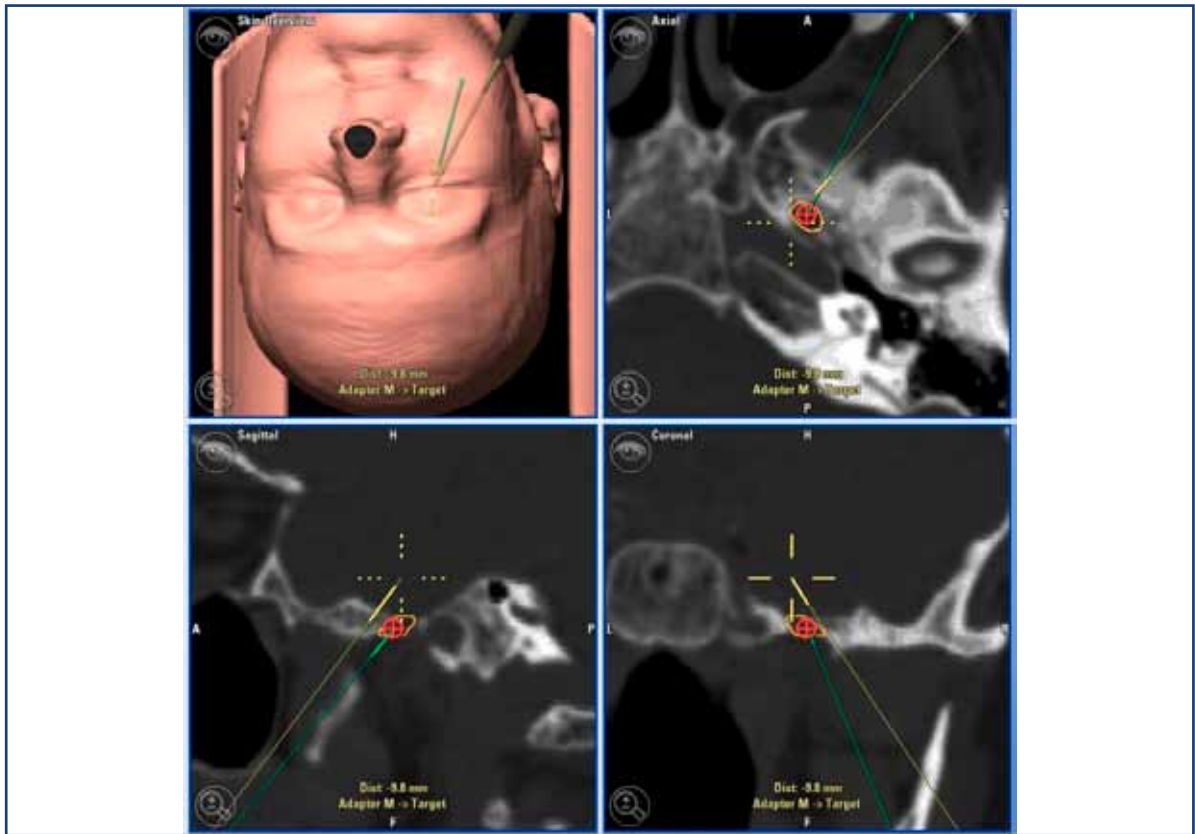


Figure 5 ► Neuronavigation de l'aiguille de ponction

Problèmes rencontrés

Difficultés d'introduction de l'aiguille dans le trou ovale

Positionnement, forme et rupture du ballon

Aucune preuve d'efficacité durant la procédure

Durée empirique de compression

MONITORAGE NEUROPHYSIOLOGIQUE

Après stimulation sous-orbitaire, voici la courbe typique des PETs (Figure 6). Les générateurs des ondes ont été étudiés par Léandri: les trois premiers pics (W1, W2, W3) sont extra-axiaux, les autres (N5 et N10) correspondent à la voie centrale trigéminal vers le cortex sensitif [24].

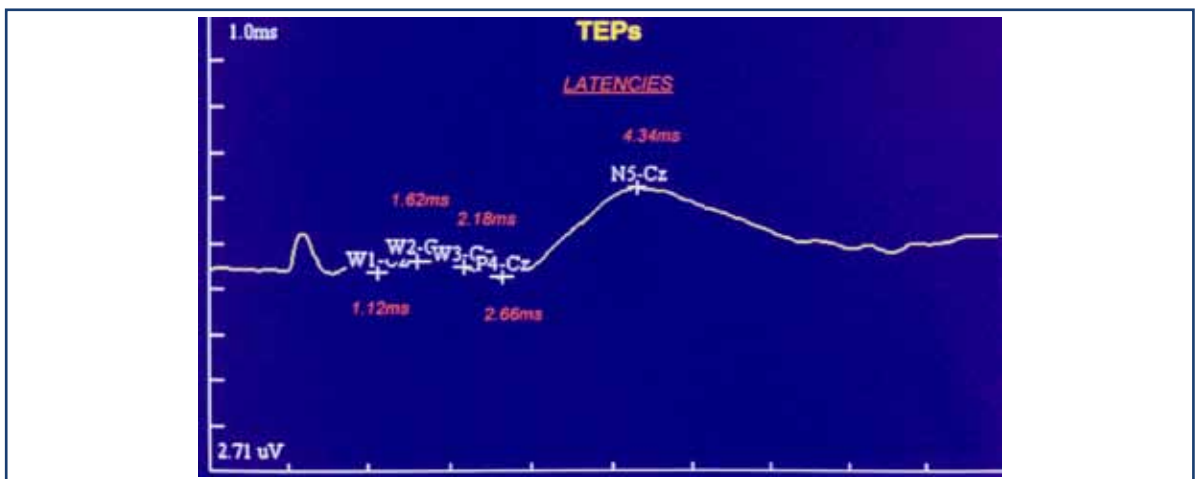


Figure 6 ► Courbe des PETs pré-opératoire (W1, W2, W3, N5)

En 1991, l'auteur avait rapporté que la moitié des patients avec une névralgie essentielle présentaient une altération pré-opératoire de la réponse [25]. Après minimum deux minutes de compression, les modifications habituelles sont l'augmentation de latence de W2 et W3 et leur diminution d'amplitude.

RÉSULTATS

Revue en 2002, notre série étudiait quatre-vingt-un patients en onze ans [26]. Dans 73% des cas on ne retrouvait pas de fond douloureux continu. Des troubles sensitifs étaient présents chez 25% et une zone gâchette chez 80%. Les facteurs étiologiques étaient, pour 23%, la sclérose en plaques. Près de 60% des cas y étaient classés « essentiels ». Les résultats immédiats sont de plus de 95 % de disparition de la douleur avec hypoesthésie partielle. Les patients conservent, dans 100% des cas, leur réflexe cornéen. Moins de 15% d'entre eux signalent des dysesthésies. Les échecs immédiats sont de seulement 5%. Pour les soixante et onze cas ayant deux ans de recul, le résultat favorable était de 75%, et 67% des cas étaient sans traitement médicamenteux. Une prolongation de la compression, suggérée par Landi et Chen [11, 19], permet d'éviter les échecs, bien que certains la limitent à soixante secondes [18]. Le bénéfice du monitoring par PETs serait uniquement la diminution du nombre de patients en échec temporaire. Cette technique nous a toutefois permis d'établir une bonne corrélation de la fonction extra-axiale et de la modulation de la durée de compression.

Nos résultats à long terme sont similaires à ceux de la littérature (Tableau 1) et des autres techniques : 70% de rémission à dix ans, sans anesthésie douloureuse, comme publié par Apfelbaum et confirmé par Skirving [7,27]. En 1998, nous avons réalisé une évaluation algopsychologique sur une série consécutive de vingt patients. L'analyse des réponses avait retrouvé une efficacité globale de 75%. Sur l'évaluation de certains aspects de la qualité de vie, pour lesquels les patients avaient exprimé un intérêt, nous pouvions noter que, en comparaison de l'état pré-opératoire, il existait une amélioration dans les différents items : sport, bricolage, loisirs, hobbies familiaux, jardinage et relations sociales, à un mois puis six (Figure 7).

La publication de Brown en 1993 est intéressante parce qu'elle apprécie les résultats de la microcompression à dix-huit mois avec un taux de rechute de 26%, similaire au nôtre, et que les courbes de Kaplan-Meier des patients sont comparables, qu'ils aient ou non déjà bénéficié d'une technique « destructive » au préalable [28]. Ceci vient d'être confirmé par Chen avec un recul de dix ans [29].

Recommandations pratiques

Premier choix pour : patients âgés, névralgies de la première branche, maladies démyélinisantes,

névralgies bilatérales, récidives, patients non collaborant

Technique simple avec peu de contre-indications

Absence de récurrence dans 70% des cas à 10 ans

Tableau 1. Revue de la littérature de séries (>= 50 cas) traitées par ballonnet

	Nombre de Patients	Suivi moyen			
		1 ^{er} jour	2-3 ans	5 ans	10 ans
Mullan S (1983)	50			80%	
Lichter T (1990)	100	97%		80%	70%
Lobato (1990)	144	94%	90%		
Peragut JC (1991)	70	96%		89%	
Brown JA (1993)	50	94%	74%		
Apfelbaum RI (1997)	100				72%
Skirving DJ (2001)	496	99%		81%	68%
Gilliard C (2002), non publié	81	95%	75%		70%
Keravel Y (2009)	121	94%			74%
Baabor MG (2011)	206	93%	85%		
Chen JF (2011)	185	94%	81%	70%	62%
Bergenheim AT (2013)	100	90%			

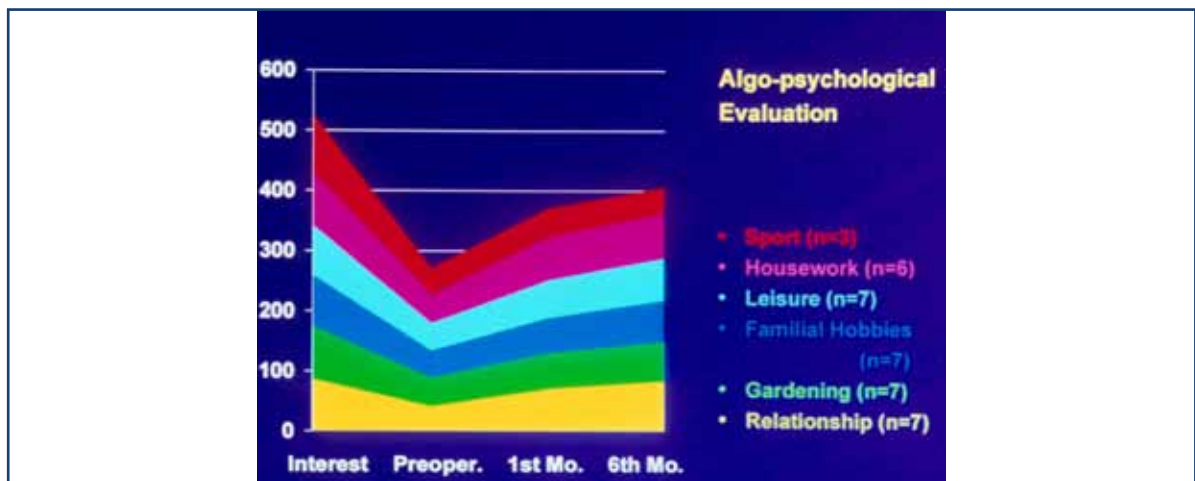


Figure 7 ► Évaluation algopsychologique de la qualité de vie en post-opératoire

CONCLUSIONS

La névralgie trigéminal est une indication de microcompression. Il faut bien sûr constater l'échec ou l'intolérance au traitement médical bien conduit et avoir présenté aux patients — jeunes — la possibilité d'une décompression vasculaire s'ils veulent éviter les séquelles sensitives. Il s'agit du premier choix pour les patients âgés et en mauvais état général, les névralgies de la première branche, les maladies démyélinisantes, les névralgies bilatérales, les récives douloureuses et les patients non collaborant [30,31]. Quant à la technique radiofréquence de Sweet, elle présente des résultats identiques à dix ans [32] et ses indications sont comparables, du moins si le positionnement de l'électrode ou la neurophysiologie donnent des garanties pour l'atteinte de la première branche. Pourquoi donc avoir choisi la microcompression ? Au départ, surtout par l'absence du matériel de radiofréquence, coûteux, en comparaison du prix d'un trocart à ponction hépatique de 14 G et d'un cathéter de Fogarty®, matériel de départ suffisant. Puis progressivement, par la conviction partagée par Baabor [33] d'avoir une technique simple, sûre, et dont l'efficacité, confirmée par Skir-

ving et Broggi [7,34], était stable, même dans les reprises et équivalente à celle des autres techniques. Un facteur intéressant à débattre est l'influence, soulignée par Apfelbaum, de la durée pré-opératoire des symptômes sur les résultats, seul facteur corrélé significativement sur la perte de résultat complet [27]. Il s'agit d'un argument important de décision thérapeutique chez des patients jeunes, une sensibilité faciale intacte étant, pour Steiger, le plus important facteur de pronostique [35]. On y retrouve aussi un argument en faveur d'un mécanisme physiopathologique d'atteinte myélinique encore inconnu mais que l'on retrouve dans de nombreuses publications, qui soulignent la fréquence des névralgies bilatérales dans les formes familiales, dans les maladies démyélinisantes et l'association avec le Charcot-Marie-Tooth [36]. Le facteur favorisant — par exemple vasculaire — pourrait donc n'agir que sur un terrain préexistant et la longueur d'évolution pourrait influencer l'importance de la neuropathie secondaire responsable de la névralgie et de son vieillissement — pour preuve l'atrophie du nerf visible en post-opératoire en IRM [37]—. Il paraît ainsi évident que la gestion pratique de ces patients nécessite des approches complémentaires : médicale, percutanée et à ciel ouvert.

RÉFÉRENCES

- 1 Shelden CH, Pudenz RH, Freshwater DB, Crue BL. Compression rather than decompression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1955; 12:123-126.
- 2 Mullan S, Lichtor T. Percutaneous micro-compression of the trigeminal ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1983; 59:1007-1012.
- 3 Lichtor T, Mullan JF. A 10-year follow-up review of percutaneous microcompression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg* 1990; 72:49-54.
- 4 Gilliard C, De Coene B, Bou Lahdou J. La microcompression du ganglion de Gasser dans le traitement actuel de la névralgie du trijumeau. *Louvain Med* 1995; 114 :515-522.
- 5 Lobato RD, Rivas JJ, Sarabia R, Lamas E. Percutaneous microcompression of the gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1990; 72:546-553.
- 6 Peragut JC, Gondin-Oliviera J, Fabrizi A, Sethian M. La microcompression du ganglion de Gasser. *Neurochirurgie* 1991; 37:111-114.
- 7 Skirving DJ, Dan. A 20-year review of percutaneous balloon compression of the trigeminal ganglion. *J Neurosurg* 2001; 94:913-917.
- 8 Burchiel KJ. Trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochir (Suppl)* 1993; 58:145-149.
- 9 Brown JA, Hoeflinger B, Long PB, et al. Axon and ganglion cell injury in rabbits after percutaneous trigeminal balloon compression. *Neurosurgery* 1996; 38(5):993-1004.
- 10 Preul MC, Long PB, Brown JA et al. Autonomic and histopathological effects of percutaneous trigeminal ganglion compression in the rabbit. *J Neurosurg* 1990; 72:933-940.
- 11 Chen JF, Tu PH, Lee ST. Long-term follow-up of patients treated with percutaneous balloon compression for trigeminal neuralgia in Taiwan. *World Neurosurg* 2011; 76(6):586-591.
- 12 Belber CJ, Rak RA. Balloon compression rhizolysis in the surgical management of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 1987; 20(6):908-913.
- 13 Bergenheim AT, Asplund P, Linderöth B. Percutaneous retrogasserian balloon compression for trigeminal neuralgia: review of critical technical details and outcomes. *World Neurosurg* 2013; 79(2):359-368.
- 14 Gerber AM. Needle for use during percutaneous compression of gasserian ganglion for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1981; 71:455.
- 15 Brown JA, Preul MC. Percutaneous trigeminal ganglion compression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1989; 70:900-904.
- 16 Dominguez J, Lobato RD, Rivas JJ et al. Changes in systemic blood pressure and cardiac rhythm induced by therapeutic compression of the trigeminal ganglion. *Neurosurgery* 1994; 34(3):422-427.
- 17 Asplund P, Linderöth B, Bergenheim. The predictive power of balloon shape and change of sensory functions on outcome of percutaneous balloon compression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2010; 113(3):498-507.
- 18 Kouzounias K, Schechtmann G, Lind G et al. Factors that influence outcome of percutaneous balloon compression in the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2010; 67(4):925-934.
- 19 Landi A, Zanusso M, Curri D et al. Trigeminal evoked potentials in patients undergoing percutaneous microcompression of gasserian ganglion. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 56:28-36.
- 20 Zanusso M, Curri D, Landi A et al. Pressure monitoring inside Meckel's cave during percutaneous microcompression of gasserian ganglion. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991; 56:37-43.
- 21 Lee ST, Chen JF. Percutaneous trigeminal ganglion balloon compression for treatment of trigeminal neuralgia – part I: pressure recordings. *Surg Neurol* 2003; 59:63-66.
- 22 Revuelta R, Nathal E, Balderrama J et al. External carotid artery fistula due to micro-compression of the gasserian ganglion for relief of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1993; 78:499-500.
- 23 Kuether TA, O'Neill OR, Nesbit GM, Barnwell SL. Direct carotid cavernous fistula after trigeminal balloon microcompression gangliolysis: case report. *Neurosurgery* 1996; 39(4):853-856.
- 24 Leandri M, Gottlieb A. Trigeminal evoked potential-monitored thermorhizotomy: a novel approach for relief of trigeminal pain. *J Neurosurg* 1996; 84:929-939.
- 25 Leandri M, Favale E. Diagnostic relevance of trigeminal evoked potentials following infra-orbital nerve stimulation. *J Neurosurg* 1991; 75:244-250.
- 26 Gilliard C. Le traitement percutané. In : *Round Table « La névralgie du Trijumeau »*, Joint Meeting des Sociétés Française et Belge de Neurochirurgie, Chamonix, 14.03.2002, Proceedings.
- 27 Apfelbaum RI. Trigeminal nerve and ganglion procedures. In: *Neurosurgical Management of pain*, North RB, Levy RM, Chap 14:227-231, Springer-Verlag, 1997.
- 28 Brown JA, McDaniel MD, Weaver MT. Percutaneous trigeminal nerve compression for treatment of trigeminal neuralgia: results in 50 patients. *Neurosurgery* 1993; 32(4):570-573.
- 29 Chen JF, Tu PH, Lee ST. Repeated percutaneous balloon compression for recurrent trigeminal neuralgia : a long-term study. *World Neurosurg* 2012; 77(2):352-356.
- 30 Kerauel Y, Gaston A, Ciampi de Andrade D et al. Balloon compression for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurochirurgie* 2009; 55(2):197-202.

RÉFÉRENCES

- 31 Montano N, Papcci F, Cioni B *et al.* Percutaneous balloon compression for the treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. Analysis of the potentially prognostic factors. *Acta Neurochir (Wien)* 2012; 154(5):779-783.
- 32 Taha JM, Tew JM. Comparison of surgical treatments for trigeminal neuralgia: reevaluation of radiofrequency rhizotomy. *Neurosurgery* 1996; 38(5):865-871.
- 33 Baabor MG, Perez-Limonte L. Percutaneous balloon compression of the gasserian ganglion for the treatment of trigeminal neuralgia: personal experience of 206 patients. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108:251-254.
- 34 Broggi G. Percutaneous retrogasserian balloon compression for trigeminal neuralgia. *World Neurosurg* 2013; 79 (2):269-270.
- 35 Steiger HJ. Prognostic factors in the treatment of trigeminal neuralgia. *Acta neurochir (Wien)* 1991; 113:11-17.
- 36 Coffey RJ, Fromm GH. Familial trigeminal neuralgia and Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Surg Neurol* 1991; 35:49-53.
- 37 Jawahar A, Kondziolka D, Kanal E *et al.* Imaging the trigeminal nerve and pons before and after surgical intervention for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2001; 48(1):101-107.

SUMMARY

MICROCOMPRESSION OF THE TRIGEMINAL GANGLION IN THE TRIGEMINAL NEURALGIA

Following medical treatment failure or intolerance, the microcompression of the Gasser's ganglion is considered the technique of choice among the percutaneous arsenal, in particular in the following conditions: old age, poor general state, lack of patient collaboration, demyelinating diseases, bilateral neuralgias, neuralgias of the first branch, as well as cases of recurrence. The 10-year remission rates of 70% are similar to those obtained with the other techniques, with only very few complications. This approach, performed in our center on more than 200 patients over 25 years, should not be denied to the patient and be discussed as a valid therapeutic option.

KEY WORDS

Trigeminal neuralgia, Gasserian ganglion, microcompression, percutaneous surgery

Correspondance :
Pr. Claude GILLIARD

CHU Dinant-Godinne - UCL Namur
Service de Neurochirurgie,
Avenue G. Therasse 1
B-5530 Yvoir, Belgique
E-mail : claud.gilliard@skynet.be

ENTEROPATHIE POSSIBLEMENT SECONDAIRE À LA PRISE D'OLMESARTAN

A. Mosseray ⁽¹⁾, E. Laterre ⁽²⁾, J.-C. Coche ⁽³⁾

Une patiente se présente pour diarrhées sévères perdurant depuis un mois sans étiologie évidente. Après exclusion des causes classiques et prise en compte de la littérature, un lien avec la prise d'olmesartan est alors envisagé. L'histologie des biopsies gastro-intestinales révèle une infiltration lymphocytaire T sur une grande partie de la muqueuse sans atrophie villositaire duodénale. La symptomatologie clinique s'avère totalement réversible à l'arrêt du médicament et la sérologie pour la maladie coeliaque est négative.

Ce cas illustre le risque d'entéropathie associée à la prise d'olmesartan. Il rappelle également l'importance de penser aux effets indésirables d'origine médicamenteux face à une situation clinique inexplicée.

INTRODUCTION

Les mises- au- point pour diarrhées chroniques (> 1 mois) sont fréquentes dans les services hospitaliers et les étiologies sous-jacentes sont diverses. Il est important de pouvoir distinguer une cause infectieuse, néoplasique, inflammatoire, endocrinologique ou malabsorptive par différents examens.

De nombreux médicaments sont également à l'origine de troubles gastro-intestinaux. Cette origine doit donc systématiquement être recherchée, en particulier chez les patients polymédiqués.

Dans la liste des médicaments récemment incriminés nous trouvons l'olmesartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Ce dernier est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, seul ou en association avec d'autres principes actifs.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 87 ans est envoyée par son médecin traitant pour déshydratation et perte de 5 kg en un mois. Depuis un mois, cette patiente présente des

diarrhées très abondantes, jusqu'à dix selles liquides par jour. Elle ne présente pas de douleur abdominale mais se sent extrêmement fatiguée. Elle n'a pas eu de fièvre, ni de frissons. Dans ses antécédents, on note une hypertension artérielle sévère, traitée par bisoprolol 5mg depuis quatre ans, amlodipine 5 mg et moxonidine 0,4 mg depuis deux ans ainsi que olmesartan 40 mg depuis seize mois. Elle est également traitée par amiodarone 200 mg et rivaroxaban 15 mg suite à un épisode de flutter auriculaire et prend 6 mg de bromazépan avant de dormir.

À l'examen clinique, la patiente est déshydratée. Le reste de l'examen est sans particularité. Les résultats biologiques (cf. Tableau 1 Résultats biologiques) confirment une insuffisance rénale prérenale associée à une hypokaliémie sévère et une acidose métabolique.

Devant ce tableau clinique, une réhydratation avec correction de l'hypokaliémie est instaurée, le traitement anti-hypertenseur habituel est suspendu et un bilan étiologique est entrepris.

Les coprocultures avec recherche de *Clostridium difficile* et de parasites restent toutes négatives. Le stéatorrhée acide est légèrement majoré à 16% (N < 10%).

L'oesogastroduodénoscopie est macroscopiquement normale. Les résultats histologiques (figure 1) révèlent une gastrite et une duodénite de type lymphocytaire. La muqueuse duodénale montre des villosités massuées mais revêtues d'un épithélium bien différencié. Le chorion, congestif et œdémateux, présente une inflammation où prédominent les lymphocytes et les plasmocytes. Le comptage des cellules lymphocytaires T (CD3 positives) s'élève au niveau du duodénum à 65 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales.

Une coloscopie avec biopsies est réalisée à la recherche d'une lésion villeuse ou d'une colite microscopique. Macroscopiquement, la muqueuse ne montre que très peu d'anomalies, seules quelques plaques érythémateuses éparses sont visibles. Les ré-

Tableau 1 : Résultats biologiques de la patiente

		Normes
Urée	117 mg/dl	15- 55 mg/dl
Créatinine	1,9 mg/dl	< 0,9 mg/dl
Potassium	1,8 mmol/L	3,5-5,5 mmol/L
Bicarbonates	19,0 mmol/L	24- 32 mmol/L
Hémoglobine	10.6 g/dl	12-16 g/dl
Volume globulaire moyen	86.5 μm^3	82-98 μm^3
Albumine	2.7 g/dl	3-5 g/dl
Transglutaminase tissul IgA	< 2 UR/mL	< 20 UR/mL : négatif
IgA gliadine	< 2 UR/mL	< 25 UR/mL : négatif
IgG gliadine	< 2 UR/mL	< 25 UR/mL : négatif
HLA DQ2	Positif	
HLA DQ8	Négatif	

sultats histologiques (cf. figure 1) objectivent cependant une colite de type lymphocytaire T également.

Le dosage du VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) et la sérologie coeliaque (IgA Ac anti-transglutaminase et IgA Ac-anti-endomysium) sont négatifs pour un taux d'Ig A total normal. Le typage HLA s'avère être l'haplotype HLA DQ2.

Un scanner abdominal à la recherche d'une éventuelle néoplasie ou d'une maladie pancréatique, s'avère lui aussi peu contributif.

Les étiologies classiques de diarrhées étant exclues, une cause médicamenteuse est ensuite envisagée sur base d'une publication récente parue dans Mayo Clinic Proceedings (1).

Les auteurs y rapportent 22 cas d'entéropathies de type « sprue-like » possiblement associés à la prise d'olmesartan.

L'arrêt de l'olmesartan a donc été recommandé à la patiente, mais les autres anti-hypertenseurs ont été poursuivis. De plus, en raison de l'infiltration lymphocytaire retrouvée à l'histologie, un traitement par budésonide a été administré transitoirement. Cela a permis à la patiente de se rétablir et de rentrer rapidement à domicile. Deux mois après sa sortie d'hospitalisation, la patiente a repris du poids et est asymptomatique au niveau digestif.

DISCUSSION

Une étude rétrospective de 22 patients hospitalisés à la Mayo Clinic à Rochester (1) a permis de suspecter l'association d'olmesartan à la survenue d'entéropathie de type « sprue-like ». Nous allons comparer les similitudes et les différences de notre cas, à l'histoire clinique de ces 22 patients.

Les 22 patients présentaient des diarrhées depuis en moyenne 19.2 mois, à raison de 6 selles par jour, avant que le traitement par olmesartan ne soit arrêté (1).

Chez notre patiente, les symptômes se sont installés non seulement plus rapidement (en un mois) mais aussi de façon plus sévère, avec une fréquence de dix selles par jour. La sévérité des symptômes a justifié son hospitalisation.

La plupart des patients de l'étude prenait 40 mg d'olmesartan depuis plusieurs mois ou années (en moyenne 3,1 ans) (1).

L'olmesartan 40 mg a été pris dans notre situation depuis seulement seize mois.

Au niveau biologique, le dosage des IgA anti-transglutaminases s'avérait négatif chez tous les patients et les anticorps anti-endomysium étaient négatifs chez les neuf patients testés (1).

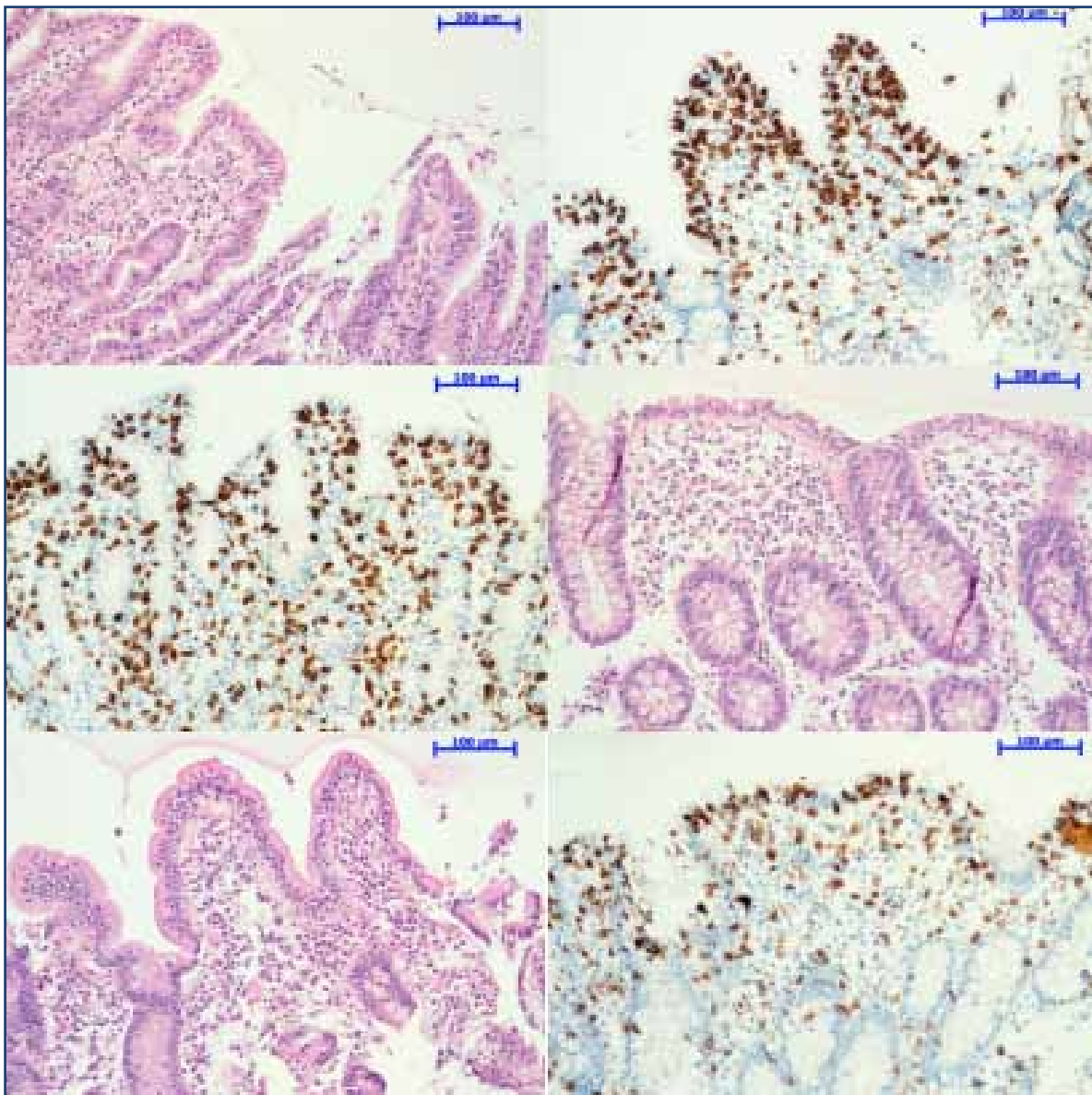


Figure 1 ► Photographies des biopsies des muqueuses gastrique, duodénale et colique, colorées à l'hématoxyline/eosine et par immunomarquage des lymphocytes T intraépithéliaux par l'anticorps anti-CD3.

Ces anticorps se sont également avérés négatifs dans le cas de notre patiente.

Le typage HLA fut réalisé chez 21 patients : 70% avec HLA DQ2, 10% avec HLA DQ8, le reste n'étant ni DQ2, ni DQ8 (1).

L'HLA DQ2 s'est aussi révélé positif chez notre patiente.

À l'analyse du reste de la biologie, on voit qu'un peu plus de la moitié des patients développaient une anémie normochrome normocytaire. Certains avaient une hypoalbuminémie ou des troubles électrolytiques.

Ces anomalies biologiques sont également retrouvées chez notre patiente.

En ce qui concerne l'analyse histologique des biopsies duodénales, tous les patients de l'étude présentaient une atrophie villositaire avec différents degrés d'inflammation. Chez sept patients on retrouvait en plus un dépôt important de collagène sous-épithélial et chez quatorze, une infiltration intraépithéliale lymphocytaire (1).

Comme déjà mentionné dans le cas clinique, la muqueuse duodénale a montré des villosités massées mais revêtues d'un épithélium bien différencié. Le chorion, congestif et œdémateux, présente une inflammation où prédominent les lymphocytes et les plasmocytes. Le comptage des cellules lymphocytaires T (CD3 positives) s'élève au niveau du duodénum à 65 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales, ce qui est fortement positif, puisque l'on parle d'une atteinte lymphocytaire si le nombre de lymphocytes

dépasse les 20% (7). Par ailleurs, une infiltration lymphocytaire pathologique a été également retrouvée au sein des muqueuses gastriques et coliques de notre patiente, tout comme chez certains patients de l'étude : 50 lymphocytes T pour 100 cellules épithéliales pour l'estomac et 45 lymphocytes T pour cent cellules épithéliales pour le colon (figure 1).

La plupart des patients de l'étude ont bénéficié de plusieurs essais thérapeutiques avant d'avoir un diagnostic. Chez la majorité d'entre eux, un régime sans gluten a été essayé ainsi qu'un traitement à base de corticoïdes systémiques ou de budésonide. Certains ont bénéficié d'un traitement additionnel par loperamide, enzymes pancréatiques, metronidazole et « chélateurs de sels biliaires ». Chez l'ensemble des patients, une réponse clinique a été observée après arrêt de l'olmesartan. Après cette réponse clinique, aucun médicament n'a été nécessaire pour la maintenir. Ils ont pu reprendre un régime normal, sans aucune rechute des symptômes (1).

Notre patiente a, elle aussi, reçu plusieurs traitements à visée symptomatique dans un premier temps : loperamide, enzymes pancréatiques (Créon®), octréotide, metronidazole et budésonide, mais tous ces traitements ont été arrêtés une fois l'étiologie trouvée. Nous avons uniquement continué le budésonide à doses dégressives pour une durée totale de trois semaines. Il est important de signaler que ce traitement est très efficace dans le traitement des colites collagène et lymphocytaire (6,8), ceci peut donc avoir favorisé la guérison en plus de l'arrêt de l'olmesartan. Néanmoins, la durée du traitement chez notre patiente était nettement plus courte que celle préconisée dans la littérature pour une colite lymphocytaire d'origine non-médicamenteuse (9 mg/j pendant 4 semaines puis une décroissance) (6).

Pour le suivi, des biopsies intestinales ont été réalisées chez 18 patients. Chez dix-sept d'entre-eux, une guérison *ad integrum* du duodénum a été observée (1).

Dans notre cas, un contrôle endoscopique n'a pas été jugé utile au vu de l'âge de la patiente et de l'amélioration clinique suite à l'arrêt du médicament.

L'hypothèse faite par les auteurs de l'étude est que le long délai entre le début de la prise d'olmesartan et l'apparition des plaintes plaide plutôt en faveur d'une atteinte de l'immunité cellulaire que d'une hypersensibilité de type I (1).

En effet, les Sartans sont des bloqueurs des récepteurs de l'Angiotensine II. Or celle-ci joue un rôle dans l'expression du gène du TGF β . Il a été montré que le TGF β joue un rôle de régulation au niveau de l'immunité intestinale, en maintenant un équilibre entre les facteurs pro- et anti-inflammatoires. Donc en inhibant l'action de l'angiotensine II, on interagit

également avec le gène du TGF β , ce qui peut avoir des conséquences au niveau intestinal.

En conclusion, le cas de notre patiente correspond au profil des patients qui sont décrits dans l'étude.

Néanmoins, un point diffère au niveau anatomo-pathologique : il s'agit de l'absence d'une réelle atrophie villositaire.

Nous pensons pouvoir expliquer cette observation par le fait que le diagnostic a été posé de façon assez précoce ici et donc que la réaction immunitaire n'a probablement pas encore eu le temps de provoquer cette atrophie villositaire.

Le diagnostic d'entéropathie associée à la prise d'olmesartan a été retenu après seulement un mois de diarrhées sévères alors que la durée moyenne avant le diagnostic des patients de l'étude était de 19 mois.

Depuis cette publication, quelques autres case-reports semblables ont été publiés, renforçant encore la probabilité d'une association entre la prise d'olmesartan et une entéropathie (2-4).

La FDA a d'ailleurs récemment publié un avertissement de pharmacovigilance concernant les risques d'entéropathie sévère suite à la prise d'olmesartan et rappelle cependant qu'à ce jour, aucun autre bloqueur des récepteurs à l'angiotensine II n'a été associé à ce type d'effet indésirable mais que la vigilance est de mise (5).

Ce cas clinique, nous rappelle une fois de plus l'importance de penser aux effets indésirables de médicaments, face à une plainte inexpliquée, en particulier chez des patients gériatriques ou polymédiqués.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En résumé, les caractéristiques cliniques communes des entéropathies associées à la prise d'olmesartan sont les suivantes (1):

1. symptômes gastro-intestinaux (ex. diarrhées chroniques, perte de poids, stéatorrhée) ;
2. anticorps anti-transglutaminases ou anti-endomysium négatifs ;
3. entéropathie évidente (atrophie villositaire) avec ou sans dépôts de collagène et lymphocytose intraépithéliale ;
4. manque de réponse clinique à un régime sans gluten ;
5. exclusions d'autres causes d'entéropathies (ex. maladie coeliaque) ;
6. amélioration clinique et histologique après l'arrêt de l'olmesartan.

RÉFÉRENCES

1. Rubio-Tapia A, Herman M, Ludvigsson J, Kelly D, Mangan T, Wu T-T *et al.* Severe Spruelike Enteropathy Associated With Olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (8): 732-738.
2. Nielsen J, Steephen A, Lewin M. Angiotensin-II inhibitor (olmesartan)-induced collagenous sprue with resolution following discontinuation of drug. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (40):6928-30.
3. Harrison G. Small Bowel Histopathologic Findings Suggestive of Celiac Disease in an Asymptomatic Patient Receiving Olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012; 87 (12): 1231-1232.
4. Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber N, Davison J, Sohnen A. Spruelike enteropathy associated with olmesartan medoxomil: an unusual case of severe diarrhea. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine* 2013; 2013:618071.
5. FDA Drug Safety Communication November 2013; www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm
6. Schneider SM, Rampal P. Le point sur les colites microscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: B48-B54.
7. Baert F, Wouters K, D'Haens G, Hoang P, Naegels S, D'Heygere F. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinic-pathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999; 45: 375-381.
8. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histological follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20-25.

SUMMARY

ENTEROPATHY POSSIBLY SECONDARY TO OLMESARTAN

We report the case of a patient with severe diarrhea of unknown origin, lasting for about a month. After excluding other common causes and reviewing the literature, a link with olmesartan administration was considered. The histology of gastrointestinal biopsies revealed T-lymphocytic infiltration over a large part of the mucosa without villous atrophy. Serologic tests for coeliac disease were negative. The diarrhea totally disappeared after drug discontinuation.

This case highlights the risk of enteropathy associated with olmesartan. Considering drug-related side-effects in unusual clinical situations appears crucial, as illustrated by this case report.

KEY WORDS

Diarrhea, Olmesartan, Enteropathy, Lymphocytic Colitis

NOTES

1. Assistante médecine interne, Clinique Saint Pierre Ottignies
2. Département d'anatomo-pathologie, Clinique Saint Pierre Ottignies
3. Département de gastro-entérologie, Clinique Saint Pierre Ottignies

Correspondance :
Dr. ASTRID MOSSERAY
Cliniques Saint-Pierre
Médecine Interne
Avenue Reine Fabiola 9
B-1340 Ottignies
E-mail : astridmosseray@hotmail.com

medical publishing

...our knowledge is your success!

CONTACTEZ-NOUS !

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

Nos services

Medical writing

Rédaction de publications médicales en anglais

Medical editing

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

Medical translation

Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

Quelques références

Facultés de médecine

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

Journaux

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



Dr Gabrielle

CREMER.CONSULTING

CREMER CONSULTING SARL

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

UNIFORMISATION DES UNITÉS EN BIOLOGIE CLINIQUE : NOUVELLE SÉRIE EN DÉCEMBRE 2014

P. Cammaert

En Belgique, on utilise des unités différentes pour de nombreux paramètres en biologie clinique (voir exemple pour la FT4 au tableau 1). Or, dans le cadre de l'échange électronique de données, il serait déraisonnable de continuer à employer différentes unités, vu le risque de confusion que cela entraînerait.

En aval de l'introduction réussie d'unités préférentielles pour le calcium, la CRP, etc., le service « Qualité des laboratoires médicaux » (Institut scientifique de santé publique) a organisé une enquête.

Celle-ci a démontré qu'une grande majorité des laboratoires belges avaient mis en place les unités préférentielles. Pour le calcium, ils étaient, par exemple, plus de 92 %.

Aucun incident grave n'a été signalé dans le cadre de la mise en œuvre de ces unités préférentielles. Les biologistes cliniques qui ont introduit ces unités ont apporté leur contribution essentielle.

En décembre 2014, une nouvelle série d'unités préférentielles sera introduite. Les unités préférentielles sont souvent déjà utilisées, parfois même par plus de la moitié des laboratoires pour certains paramètres.

Après la CRP, l'IgA, l'IgG et l'IgM, c'est au tour de **31 autres protéines** (notamment **l'haptoglobine, le C3, le C4,...**) d'être exprimées en L dans les rapports, ce qui impose une adaptation des valeurs de référence.

La valeur numérique et les valeurs de référence seront modifiées pour 14 hormones, notamment :

- **l'hormone de croissance, l'AFP et la prolactine**, qui seront exprimées en $\mu\text{g/L}$ dans les rapports ; (cf. *Eur. J. of Endocrinology starting from Jan. 1 2007 will publish papers on GH data only if expressed in mass units of IS98574* <http://www.eje-online.org/content/155/1/1.full#sec-2>)

- **l'insuline, le peptide-C et la pro-insuline**, exprimées en unités SI (mol) ; (cf. *Insulin Standardisation Workgroup* <http://care.diabetesjournals.org/content/33/1/205.full>)
- hormones thyroïdiennes : **la FT4 et la FT3**, exprimées en pmol/L.

Tableau 1 : unités utilisées et valeurs de référence pour la FT4 (dans le sérum) dans les laboratoires belges

Unité	Valeurs de référence (*)	Facteur de conversion en pmol/L
ng/dL	0.7 – 2.0	x 12.9
ng/L	7 – 20	x 1.29
pmol/L	9.0 – 25.8	x 1

(*) *N W Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests 4th Edition 2006.*

Vu que les médecins généralistes et spécialistes travaillent aussi en étroite collaboration dans le cadre des pathologies thyroïdiennes, l'uniformisation des résultats de laboratoire est primordiale.

Les hormones thyroïdiennes sont d'importants paramètres de suivi. Pour ces paramètres, il pourrait être opportun d'établir des rapports en utilisant les anciennes et les nouvelles unités et les valeurs de référence correspondantes pendant une période bien définie (par exemple d'un an).

L'introduction de ces unités préférentielles exigera une nouvelle fois tant des laboratoires cliniques que des médecins traitants d'importants efforts et adaptations. Mais le jeu en vaut clairement la chandelle s'il peut permettre de finalement uniformiser les unités de biologie clinique en Belgique.

Vous trouverez de plus amples informations, et notamment les résultats de l'enquête, sur le site web du service « Qualité des laboratoires médicaux » : https://www.wiv-isp.be/QML/uniformisation-units/_f/uniformisation.htm.

Ce texte est envoyé pour publication aux *Tijdschrift voor Geneeskunde* et *Revue Médical de Liège*.

Piet Cammaert, Groupe de travail « Chimie » – Commission de biologie clinique

Hilde Vanpoucke, Présidente du groupe de travail « Chimie » – Commission de biologie clinique

Christel Van Campenhout, Qualité des laboratoires médicaux (WIV-ISP)

Bob Braekevelt, président de la Commission de biologie clinique

Tableau 2 : unités préférentielles dans les laboratoires de biologie clinique belges à partir de décembre 2014

HORMONOLOGIE - sérum	
AFP	µg/L
Hormone de croissance	µg/L
Prolactine	µg/L
C-peptide	nmol/L
Insuline	pmol/L
Pro-insuline	pmol/L
FT3	pmol/L
FT4	pmol/L
T3 uptake	%
Total T3	nmol/L
Total T4	nmol/L
Reverse T3	nmol/L

HORMONOLOGIE- urine	
T4 - urine	pmol/24h
T3 - urine	pmol/24h

TDM - sérum	
Amiodarone	mg/L
Amitriptyline	µg/L
Clomipramine	µg/L
Clonazepam	µg/L
Clozapine	µg/L
Cyclosporine	µg/L
Ethosuximide	mg/L
Everolimus	µg/L
Gabapentine	mg/L
Lamotrigine	mg/L
Levetiracetam	mg/L
Mycophenolate	mg/L
Nortriptyline	µg/L
Oxcarbazepine	mg/L
Pregabaline	mg/L
Primidone	mg/L
Sirolimus	µg/L
Tacrolimus	µg/L
Tobramycine	mg/L
Topiramate	mg/L

Allergie sIgE	
	KU/L

PROTEINES - sérum	
Apolipoprotein A1	g/L
Apolipoprotein B	g/L
Alpha-1-antitrypsine	g/L
Alpha-1-glycoprotéine acide	g/L
Alpha-2-macroglobuline	g/L
Beta-2-microglobuline	mg/L
Céruleoplasmine	g/L
C1 esterase inh. antigène	g/L
Complément C1q	g/L
Complément C2	mg/L
Complément C3	g/L
Complément C3a	g/L
Complément C4	g/L
Complément C5	g/L
Haptoglobine	g/L
Hémopexine	g/L
IgD	mg/L
IgG1	g/L
IgG2	g/L
IgG3	g/L
IgG4	g/L
Kappa chaînes libres	mg/L
Lambda chaînes libres	mg/L
Kappa totales	g/L
Lambda totales	g/L
Préalbumine	g/L
Transferrine	g/L

PROTEINES - urine	
Alpha-1-microglobuline	mg/L
Beta-2-microglobuline	mg/L
Kappa	mg/L
Lambda	mg/L
Pour ces paramètres	
Rapport de créatinine	mg/g créat.

MARQUEURS TUMORAUX - sérum	
Chromogranine	µg/L
NSE	µg/L
SCC	µg/L

Directives aux auteurs....

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

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

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

www.louvainmedical.be



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

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

Il sera accompagné **d'un résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages-clés. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65

Fax. 32 2 764.52.80

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

Directives aux auteurs....

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

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

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

www.louvainmedical.be



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

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

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief
of Louvain Médical

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

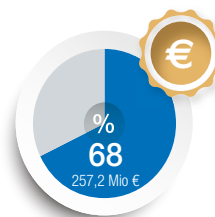
Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from
isabelle.istasse@uclouvain.be



Le médicament de **qualité** au **prix le plus bas**

68%
des médicaments Apotex
sont les moins chers
des génériques en Belgique ^{*,**}



■ Le moins cher en Belgique
■ Disponible en Belgique



www.apotex.com/be

* Marché générique dans lequel Apotex est présent - ** Prix des produits Apotex, effectifs au 1^{er} septembre pour les produits remboursés, en comparaison avec EG, Mylan, Sandoz et Teva (IMS MAT/Q2/2014).
Le moins cher = le prix le moins cher par comprimé, par dosage, par galénique et par conditionnement, extrapolé à la molécule totale.



Nouveau

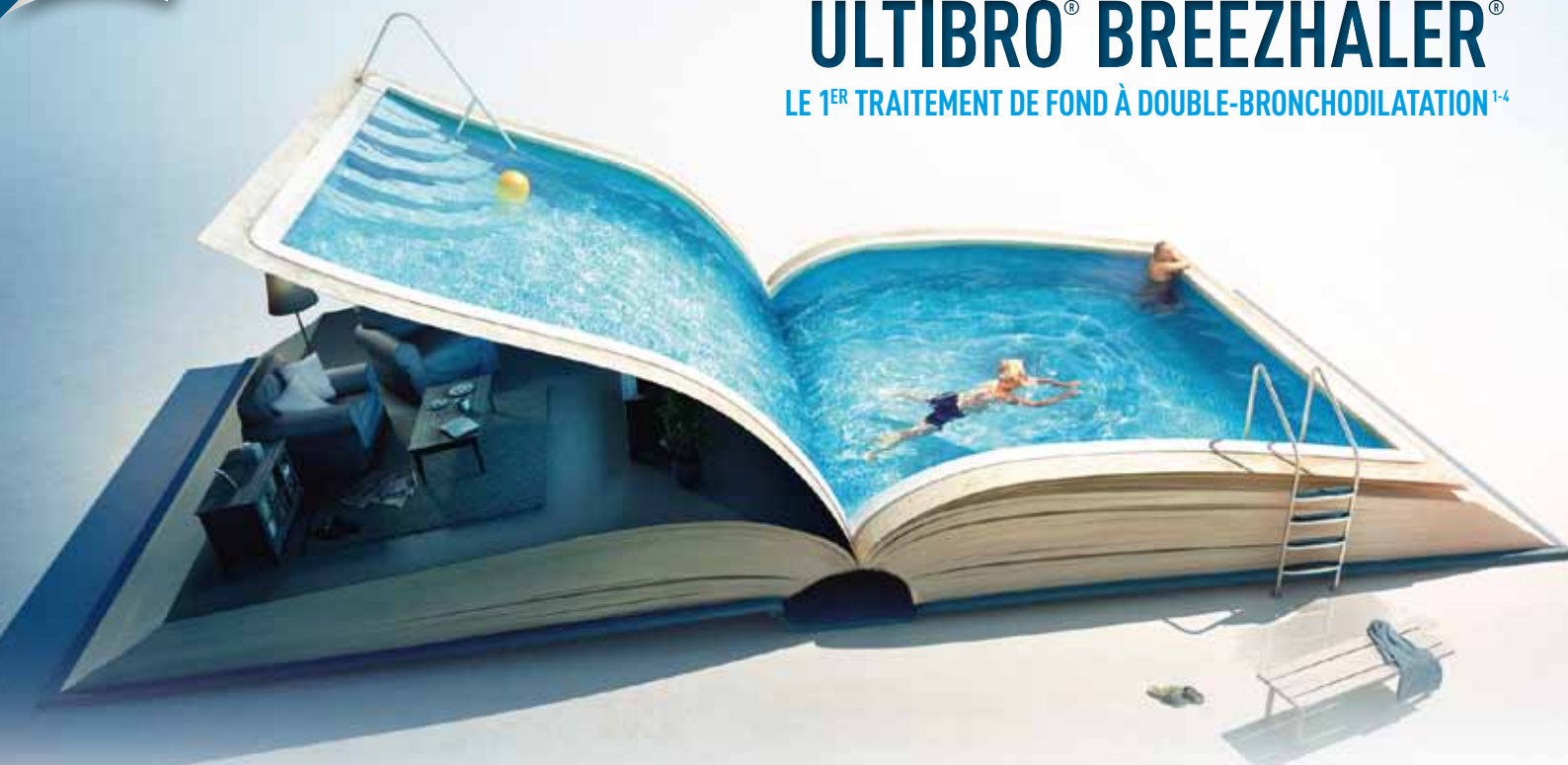
Formulaire de remboursement
aussi disponible sur WWW.MYBF.BE

Conditionnements	Prix public	Intervention patient
110/50 µg (30 gél.)	€ 72,80	€ 11,80
110/50 µg (90 gél.)	€ 172,90	€ 14,70

UN NOUVEAU CHAPITRE S'OUVRE DANS LA BPCO

ULTIBRO® BREEZHALER®

LE 1^{ER} TRAITEMENT DE FOND À DOUBLE-BRONCHODILATATION¹⁻⁴



ULTIBRO® BREEZHALER® est le 1^{er} double-bronchodilatateur 1x/jour, indiqué comme traitement de fond à prise 1x par jour pour soulager les symptômes de la BPCO chez les patients adultes. Ne pas le prendre comme médication de secours.¹

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Ultibro Breezhaler 85 microgrammes/43 microgrammes, poudre pour inhalation en gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 143 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 110 µg d'indacatérol et 63 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 50 µg de glycopyrronium. Chaque dose délivrée au travers de l'embout buccal de l'inhalateur contient 110 µg de maléate d'indacatérol équivalant à 85 µg d'indacatérol, et 54 µg de bromure de glycopyrronium équivalant à 43 µg de glycopyrronium. **Excipients à effet notoire:** Chaque gélule contient 23,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre pour inhalation en gélule. Gélules avec une coiffe jaune transparente et un corps naturel transparent contenant une poudre blanche à presque blanche et portant le code produit « IGP110.50 » imprimé en bleu sous deux lignes bleues sur le corps de la gélule et le logo de la société (L) imprimé en noir sur la coiffe. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.** Ultibro Breezhaler est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.** **Posologie.** La dose recommandée est l'inhalation du contenu d'une gélule une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Il est recommandé d'administrer Ultibro Breezhaler à la même heure chaque jour. En cas d'omission d'une dose, celle-ci doit être prise dès que possible le même jour. Les patients seront avertis qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose par jour. **Populations particulières. Sujets âgés.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les sujets âgés (75 ans et plus). **Insuffisance rénale.** Ultibro 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, il ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque potentiel. **Insuffisance hépatique.** Ultibro Breezhaler peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'Ultibro Breezhaler chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, il conviendra donc d'être prudent chez ces patients. **Population pédiatrique.** Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'Ultibro Breezhaler dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication de la BPCO. La sécurité et l'efficacité d'Ultibro Breezhaler chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Voie inhalée. Les gélules ne doivent pas être avalées. Les gélules doivent être exclusivement administrées à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Les patients doivent recevoir les instructions adaptées pour une utilisation correcte du dispositif d'inhalation et l'administration du médicament. En l'absence d'amélioration des symptômes respiratoires, il convient de vérifier que le patient inhale correctement le produit. **CONTRE-INDICATIONS.** Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES.** La présentation du profil de sécurité est basée sur l'expérience acquise avec Ultibro Breezhaler et ses composants individuels. **Synthèse du profil de sécurité.** L'expérience en matière de sécurité d'emploi d'Ultibro Breezhaler repose sur une exposition allant jusqu'à 15 mois à la dose thérapeutique recommandée. Ultibro Breezhaler a entraîné des effets indésirables similaires à ceux observés avec les composants individuels de l'association. Comme il contient de l'indacatérol et du glycopyrronium, les effets indésirables du même type et de la même sévérité que ceux associés à chacun des composants peuvent être attendus avec l'association. Le profil de sécurité est caractérisé par des symptômes anticholinergiques et bêta-2-adrénergiques caractéristiques des composants individuels de l'association. Les autres effets indésirables (EI) les plus fréquents liés au produit (rapportés chez au moins 3 % des patients avec Ultibro Breezhaler et également plus souvent qu'avec le placebo) ont été la toux et la douleur oropharyngée (incluant irritation de la gorge). **Résumé tabulé des effets indésirables.** Les effets indésirables rapportés pendant les 6 premiers mois des deux études pivots de phase III conduites séparément sur une durée de 6 et 12 mois (base de données de tolérance principale à 6 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 de données de tolérance principale à 6 mois.** **Infections et infestations.** Infection respiratoire haute² : Très fréquent. Nasopharyngite² : Fréquent. Infection urinaire² : Fréquent. Sinusite² : Fréquent. Rhinite² : Fréquent. **Affections du système immunitaire.** Hypersensibilité² : Peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition. Diabète et hyperglycémie² : Peu fréquent. **Affections psychiatriques.** Insomnie² : Peu fréquent. **Affections du système nerveux.** Vertiges² : Fréquent. Céphalée² : Fréquent. Paresthésies² : Peu fréquent. **Affections oculaires.** Glaucome¹ : Peu fréquent. **Affections cardiaques.** Cardiopathie ischémique² : Peu fréquent. Fibrillation auriculaire² : Peu fréquent. Tachycardie² : Peu fréquent. Palpitations² : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Toux² : Fréquent. Douleur oropharyngée incluant irritation de la gorge² : Fréquent. Bronchospasme paradoxal³ : Peu fréquent. Epistaxis² : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales.** Dyspepsie² : Fréquent. Caries dentaires² : Fréquent. Gastro-entérite³ : Fréquent. Sécheresse buccale² : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Prurit/éruption cutanée² : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Douleur musculo-squelettique² : Fréquent. Contractions musculaires² : Peu fréquent. Myalgie² : Peu fréquent. Douleurs des extrémités³ : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires.** Obstruction vésicale et rétention urinaire² : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fièvre¹ : Fréquent. Douleur thoracique² : Fréquent. Œdème périphérique² : Peu fréquent. Sensation de fatigue² : Peu fréquent. ²Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler mais pas avec les composants individuels. ³Effet indésirable observé avec Ultibro Breezhaler et au moins l'un des composants individuels. ⁴Effet indésirable observé avec au moins l'un des composants individuels, mais pas avec Ultibro Breezhaler, catégorie de fréquence de survenue en accord avec la rubrique « Effets Indésirables » du Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun des composants individuels. **Description spécifique des effets indésirables.** La toux est fréquente, mais habituellement d'intensité légère. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Voir la notice complète pour plus de détails. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Royaume-Uni. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/13/862/001-006. **MODE DE DÉLIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 23.01.2014. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

BE1409239454 - 01/09/2014

¹ Ultibro® Breezhaler® SmPC, 23/01/2014. ² Bateman ED et al., ERJ 2013; 42:1484-1494. ³ Vogelmeier A. et al., Lancet Respir Med 2013; 1: 51-60. ⁴ Wedzicha J, et al., Lancet Respir Med. 2013; 1:199-209



ONCE DAILY
ultibro®
breezhaler®
indacaterol maleate/glycopyrronium bromide
inhalation powder