MAGAZINE MÉDICO-CHIRURGICAL

# K-KLINIK

www K-KLINIK.lu
Mai- Juin 2019
N° 10

EMPLACEMENT PUBLICITAIRE
NON ACCESSIBLE VERSION WEB

# EDITO

Dr MANAVI H.-R.
Médecin spécialiste en
Gériatrie à Esch-sur-Alzette
Rédacteur en chef

## K-KLINIK est « un magazine fait par les professionnels de la santé pour les professionnels de la santé »

Chères collègues et chers collègues,

C'est toujours avec autant de plaisir que je vous annonce le nouveau numéro de votre magazine : **K-KLINIK N° 10**.

Dans ce **K-KLINIK N° 10**, Mai-Juin 2019, nous avons choisi « **les cytochromes** » comme sujet du **DOSSIER K-KLINIK.**

Le but essentiel de ce dossier est de réactualiser nos connaissances professionnelles.

C'est pour cette raison que notre ami et collègue M. KUVUNA Dean, pharmacien, nous a fait un dossier complet sur les cytochromes dans ce numéro.

Je tiens toujours à vous rappeler, mes chères collègues et chers collègues, que vous pouvez, également, exposer vos **cas cliniques.**

Pour cela, il suffit de nous contacter afin que nous vous guidions et que nous vous aidions dans la rédaction et la mise en page. Nous sommes là pour faciliter votre travail.

Quant à moi, je vous souhaite une bonne lecture, et je reste à votre écoute pour améliorer et adapter à vos besoins les futurs numéros de **K-KLINIK**.

Rédacteur en chef, Dr MANAVI



**Mentions légales**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Éditeur : KKLINIK Sàrl** | N° TVA : LU29285949 | **N° d'Identité nationale :** | 20172418520 |
| **Rédacteur en chef :** | Dr MANAVI H.-R. | **Directrice éditoriale :** | Madame CLATOT Stéphanie |
| **Correction :** | M. HUGOT Denis | denishugot@aol.com | |
| **www.K-KLINIK.lu** | le site a été réactualisé en novembre 2018 | | mise à jour : juin 2019 |
| **Imprimeur :** | **Luxgeston** /www.luxgeston.com | | |

Les cas cliniques exposés dans le magazine **K-KLINIK** ne comportent pas de publicité.

Dans chaque **K-KLINIK,** les auteurs vous proposent un schéma diagnostique et thérapeutique sous leur propre responsabilité.

En aucun cas **KKLINIK Sàrl** ne peut être tenu pour responsable des opinions des auteurs.

Les publicités sont publiées sous la seule responsabilité des annonceurs (contrat).

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont interdits.

LUXGESTON

# Comment Publier votre Cas Clinique dans K-KLINIK

Cher(e)s Collègues

**K-KLINIK** est un magazine fait par les Professionnels de la Santé pour les Professionnels de la Santé.

Vos Cas Cliniques nous intéressent.
Venez les partager avec nous.



## Comment Publier votre Cas Clinique :

Pour cela, il suffit de nous contacter au **621 25 22 10** et de nous faire parvenir les éléments du dossier **(Cas réel)**

**Laissez-vous guider :**

Nous vous aidons à toutes les étapes de la réalisation.

Nous pouvons, même, soumettre votre Cas Clinique exposé à un expert de la discipline, si vous le souhaitez.

Nous sommes là pour vous aider.

Direction K-KLINIK

▼ 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 la notice complète pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Dénomination :** Cosentyx 150 mg solution injectable, en seringue préremplie / Cosentyx 150 mg solution injectable, en stylo prérempli **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 150 mg de sécukinumab* dans 1 ml / Chaque stylo prérempli contient 150 mg de sécukinumab dans 1 ml. *Le sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A. Le sécukinumab est un anticorps de classe IgG1/κ produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir la notice complète. **Forme pharmaceutique :** Solution injectable en seringue préremplie (injection). La solution est claire et incolore à jaune pâle / Solution injectable en stylo prérempli (stylo SensoReady). La solution est claire et incolore à jaune pâle. **Indications thérapeutiques** : Psoriasis en plaques : Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique : Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate. Spondylarthrite ankylosante : Cosentyx est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. **Posologie :** Cosentyx est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx est indiqué. *Psoriasis en plaques*. La dose recommandée est de 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg. *Rhumatisme psoriasique*. Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNFα (anti-TNFα-IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous- cutanées de 150 mg. Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg. *Spondylarthrite ankylosante*. La dose recommandée est de 150 mg par injection sous-cutanée avec une dose initiale aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 puis tous les mois en traitement d'entretien. Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. Populations particulières: *Patients âgés (65 ans et plus) :* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. *Insuffisance rénale / insuffisance hépatique :* Cosentyx n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité de Cosentyx chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Contre-indications :** Réactions d'hypersensibilité sévères au principe actif ou à l'un des excipients. Infection évolutive et cliniquement grave (par exemple une tuberculose active ). **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : voir notice complète. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables observés lors des études cliniques menées dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante ainsi que ceux observés au cours de la commercialisation sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes-organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur 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) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques[1)] et au cours de la commercialisation: *Infections et infestation :* Très fréquent : Infections des voies respiratoires hautes ; Fréquent : Herpès buccal ; Peu fréquent Candidose buccale ; Peu fréquent : Pied d'athlète (Tinea pedis) ; Peu fréquent : Otite externe ; Fréquence indéterminée: Candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses œsophagiennes). *Affections hématologiques et du système lymphatique :* Peu fréquent : Neutropénie. *Affections du système immunitaire:* Rare : Réactions anaphylactiques. *Affections oculaires :* Peu fréquent : Conjonctivite. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* Fréquent : Rhinorrhée. *Affections gastro-intestinales :* Fréquent : Diarrhée. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Peu fréquent : Urticaire. [1)]Études cliniques (phase III) contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de RP et de SA exposés à 300 mg, 150 mg ou à un placebo pendant une durée maximale de traitement de 12 semaines (psoriasis) ou 16 semaines (RP et AS). Description des réactions indésirables sélectionnées : voir notice complète. 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. **Mode de délivrance** : Médicament soumis à prescription médicale. **Titulaire et numéros de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlande. EU/1/14/980/001- EU/1/14/980/007. **Date de la mise à jour du texte :** 23.10.2018

1. Bissonnette et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb 14. doi: 10.1111/jdv.14878

BE1903982521 – 20/03/2019

NOVARTIS

# K-KLINIK

La Direction et toute l'équipe de **K-KLINIK** tiennent à remercier chaleureusement les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce numéro :

Dr COITO Sylvie

MME LOUVEL Sophie

Dr MAILLIET Georges

Dr MULLER Richard

Dr PEREIRA Bruno

Mme RAMOS Fernanda

M. SALLES Damien

ketterthill

LABORATOIRES D'ANALYSES MÉDICALES

# VALEURS DE REFERENCES

| | FEMMES | | HOMMES | |
|---|---|---|---|---|
| **Hématologie** | | | | |
| Erythrocytes | 3.80-5.30 | | 4.20-5.80 | T / l |
| Hémoglobine | 12.0-16.0 | | 13.0-17.0 | g / dl |
| Hématocrite | 34.0-47.0 | | 37.0-50.0 | % |
| Leucocytes | | 4.000-10.000 | | G / l |
| Plaquettes | | 150-400 | | G / l |
| **Biochimie hémato** | | | | |
| Ferritine | 10-205 | | 22-275 | ng / ml |
| Coefficient de Saturation de la transferrine | | 15.0-45.0 | | % |
| **Bilan rénal** | | | | |
| Créatinine | 0.6-1.1 | | 0.7-1.2 | mg / dl |
| DFG (MDRD) | | > 60 | | ml / min / m² |
| Urée | 15-40 | | 19-44 | mg / dl |
| Acide urique | 2.6-6.0 | | 3.5-7.2 | mg / dl |
| **Ionogramme** | | | | |
| Sodium | | 136-145 | | mmol / l |
| Potassium | | 3.5-5.1 | | mmol / l |
| Chlore | | 98-110 | | mmol / l |
| Calcium | | 8.4-10.2 | | mg / dl |
| Magnesium | | 1,7-2,2 **< 20 ans** | | mg / dl |
| | | 1,6-2,6 **> 20 ans** | | mg / dl |
| **Hémostase-Coagulation** | | | | |
| D-Dimères | | < 500 | | ng / ml |
| **Bilan glucidique** | | | | |
| Glycémie | | 70-105 | | mg / dl |
| Hb A1c | | 4.0-6.0 | | % |
| **Bilan lipidique** | | | | |
| Cholestérol total | | Pas de valeurs de référence. | | |
| Cholestérol H.D.L. | | A évaluer en fonction des autres facteurs de risque cardio-vasculaire. | | |
| Triglycérides | | < 150 | | mg / dl |
| **Protéines** | | | | |
| Protéines totales | | 64-83 | | g / l |
| Albumine | | 38.0-55.0 | | g / l |
| CRP | | < 5 | | mg / l |
| **Bilan hépato-pancréatique** | | | | |
| Bilirubine totale | | 0.3-1.2 | | mg / dl |
| G.G.T. | 9-36 | | 12-64 | UI / ll |
| G.O.T. | | 5-34 | | UI / l |
| G.P.T. | | < 55 | | UI / l |
| Lipase | | 8-78 | | U / l |
| **Enzyme musculaire** | | | | |
| C.P.K. Totale | < 170 | | < 300 | U / l |
| C.K. MB Massique | < 3.2 | | < 4.5 | ng / ml |
| **Enzymes cardiaques** | | | | |
| BNP | | < 100 | | pg / ml |
| Troponine I hs | < 16 | | < 34 | pg / ml |
| **Hormones** | | | | |
| TSH | | 0.35-4.5 | | mUI / l |
| T4 libre | | 0.7-1.5 | | ng / dl |
| T3 Libre | | 1.7-3.7 | | pg / ml |
| **Marqueurs tumoraux** | | | | |
| PSA | | | < 4.00 | ng / ml |

# Xolair® omalizumab

*Traitement anti-IgE pour les patients atteints* **D'ASTHME ALLERGIQUE PERSISTANT SÉVÈRE***[1]

**plus de 12 ANS d'expérience clinique en Belgique**

Nouveau

Xolair® Home Use[1]

| | | Intervention Patient | |
|---|---|---|---|
| | PP (€) | Bénéficiaires ordinaires | Bénéficiaires préférentiels |
| XOLAIR® 75 mg sol inject, 1 ser préremplie 0.5 ml | 207,87 | 12,10 | 8,00 |
| XOLAIR® 150 mg sol inject, 1 ser préremplie 1 ml | 365,60 | 12,10 | 8,00 |

**Dénomation :** Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie. Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères).**Forme pharmaceutique :** Solution injectable en seringue préremplie. Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle.**Indications thérapeutiques:** Asthme allergique (75 mg et 150 mg solution injectable). Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans).Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants .***Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)*** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS<80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. ***Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)*** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme Urticaire chronique spontanée (150 mg solution injectable). Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère ou de l'urticaire chronique spontanée. Asthme allergique *Posologie*. La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75-600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative in vitro (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau 1 (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 (dans la notice complète) pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. *Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques* Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair. Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme.L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un an après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesuré lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer.En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3). Urticaire chronique spontanée. *Posologie*. La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. L'expérience clinique dans le traitement à long terme au-delà de 6 mois dans cette indication est limitée. Populations particulières. *Sujet âgé (65 ans et plus).*Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients aldultes plus jeunes. *Insuffisance rénale ou hépatique.* La pharmacocinétique de Xolair n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence. *Population pédiatrique*. Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Dans l'urticaire chronique spontanée, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Mode d'administration. Réservé uniquement à l'administration par voie sous- cutanée. Xolair ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les doses supérieures à 150 mg doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection. Chez les patients sans antécédents connus d'anaphylaxie, l'injection de Xolair peut, à partir de la 4ème dose et si un médecin juge cela possible, être réalisée par le patient lui-même (auto-administration) ou par un aidant. Le patient ou l'aidant doit avoir été formé à la bonne technique d'injection et à la reconnaissance des premiers signes et symptômes de réactions allergiques graves.Les patients ou les aidants doivent être informés qu'ils doivent injecter la quantité complète de Xolair conformément aux instructions fournies dans la notice. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Asthme allergique. *Résumé du profil de sécurité.* Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100 , <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 , <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). ***Affections hématologiques et du système lymphatique :*** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. ***Affections du système nerveux :*** Fréquent : Maux de tête* ; Peu fréquent : syncope , paresthésies, somnolence , étourdissements. ***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*** Peu fréquent : bronchospasme allergique , toux, ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). ***Affections gastro-intestinales :*** Fréquent : douleurs abdominales hautes**, Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*** Peu fréquent : photosensibilité , urticaire, éruption cutanée, prurit, ; Rare : Angioedèmes ; Fréquence indéterminée : Alopécie. ***Affections musculo-squelettiques et systémiques***: Rare : Lupus érythémateux disséminé (LED). Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. ***Infections et infestations :*** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. ***Affections vasculaires :*** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*** Très fréquent : Fièvre**, Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, , prurit, ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras , prise de poids, fatigue. Urticaire chronique spontanée. La sécurité d'emploi et le profil de tolérance de l'omalizumab ont été étudiés aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg administrées toutes les quatre semaines chez 975 patients présentant une urticaire chronique spontanée, dont 242 recevaient un placebo. Au total, 733 patients ont été traités par l'omalizumab jusqu'à 12 semaines et 490 patients jusqu'à 24 semaines. Parmi eux, 412 patients ont été traités jusqu'à 12 semaines et 333 patients ont été traités jusqu'à 24 semaines à la dose de 300 mg. Un tableau (ci-dessous) présente de façon distincte les effets indésirables dans l'urticaire chronique spontanée, en raison des différences de posologie et de populations traitées (facteurs de risques, comorbidités, traitements concomitants et âges, significativement différents [exemple: les essais cliniques dans l'asthme ont inclu des enfants âgés de 6 à 12 ans]). Le tableau 4 ci-dessous décrit les effets indésirables (survenus chez ≥1% des patients quel que soit le groupe de traitement et ≥2% pour ceux plus fréquemment observés dans les groupes omalizumab qu'avec le placebo (après avis médical)) signalés à la dose de 300 mg dans les trois études de phase III regroupées. Les effets indésirables présentés sont divisés en deux groupes : ceux identifiés pendant la période de traitement de 12 semaines et ceux identifiés pendant la période de traitement de 24 semaines. Les effets indésirables sont décrits par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systems d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en commençant par les plus fréquents. La fréquence de chaque effet indésirable est établie selon la définition conventionnelle 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) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau : Effets indésirables issus de la base de données regroupées de tolérance dans l'urticaire chronique spontanée (du jour 1 à la semaine 24) à la dose de 300 mg d'omalizumab** *Bien que l'on n'observe pas une différence de 2% par rapport au placebo, les réactions au site d'injection sont mentionnées dans la mesure où tous les cas ont été considérés comme étant liés au traitement de l'étude. *Description de la tolérance ayant un intérêt particulier se rapportant aux indications asthme allergique et urticaire chronique spontanée* : Aucune donnée significative nécessitant une modification des rubriques ci- dessous n'a été rapportée lors des essais cliniques dans l'urticaire chronique spontanée. ***Affections du système immunitaire :*** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti- omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. * : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; ** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. ***Anaphylaxie***. Les réactions anaphylactiques rapportées lors des essais cliniques ont été rares. Toutefois, une recherche dans la base de données de Pharmacovigilance a permis d'identifier un total de 898 cas d'anaphylaxie rapportés depuis la commercialisation. L'exposition dans la population étant estimée à 566 923 patients-année, le taux de notification est d'environ 0,20 %. ***Evènements thromboemboliques artériels*** : Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des évènements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite « évènements thromboemboliques artériels »: accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91-1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des évènements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24-5,71). ***Plaquettes :*** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme ( patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. ***Infestations parasitaires :*** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. ***Lupus érythémateux disséminé :*** Des cas de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de Xolair, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère ou une urticaire chronique spontanée. Le mécanisme impliqué dans la survenue de LED n'est pas totalement établi. Déclaration des effets indésirables suspectés. La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlande- EU/1/05/319/005+008. **Délivrance** : sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte** 09/01/2019

| 12 semaines | Etudes avec l'omalizumab 1, 2 et 3 Regroupées | | Catégorie de fréquence |
|---|---|---|---|
| | Placebo N=242 | 300 mg N=412 | |
| **Infections et infestations** | | | |
| Sinusite | 5 (2,1%) | 20 (4,9%) | Fréquent |
| **Affections du système nerveux** | | | |
| Maux de tête | 7 (2,9%) | 25 (6,1%) | Fréquent |
| **Affections musculo-squelettiques et systémiques** | | | |
| Arthralgie | 1 (0,4%) | 12 (2,9%) | Fréquent |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | | | |
| Réaction au site d'injection* | 2 (0,8%) | 11 (2,7%) | Fréquent |
| **24 semaines** | **Etudes avec l'omalizumab 1 et 3 Regroupées** | | **Catégorie de fréquence** |
| | Placebo N=163 | 300 mg N=333 | |
| **Infections et infestations** | | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 5 (3,1%) | 19 (5,7%) | Fréquent |

* qui présentent encore des symptômes malgré un traitement standard optimal; 1. SmPC Xolair®

BE1902967499 – 26/02/2019

NOVARTIS

# TABLE DES MATIÈRES

**Edito (Dr MANAVI H.-R.)** . . . . . PAGE 3

**Normes et valeurs biologiques (Laboratoires KETTERTHILL)** . . . . . PAGE 7

**Table des matières et table des matières des diagnostics** . . . . . PAGE 9

**Abréviations** . . . . . PAGE 11

**K-KLINIK-1-** Encore vous ! ! ! . . . . . PAGE 13

**K-KLINIK-2-** Souffle coupé . . . . . PAGE 19

**K-KLINIK-3-** Découverte fortuite . . . . . PAGE 23

**DOSSIER K-KLINIK par M. KUVUNA Dean. : → Les Cytochromes** . . . . . PAGE 26

**K-KLINIK-4-** Expectorations franchement purulentes . . . . . PAGE 31

**K-KLINIK-5-** Docteur, ça ne va plus à la maison ! . . . . . PAGE 35



# TABLE DES MATIÈRES DES DIAGNOSTICS

**K-KLINIK-1-** Enolisme, alcoolisation aiguë, TC, coma, HSD, œdème cérébral . . . . . PAGE 13

**K-KLINIK-2-** HTAP (HyperTension de l'Artère Pulmonaire) . . . . . PAGE 19

**K-KLINIK-3-** Thrombopénie . . . . . PAGE 23

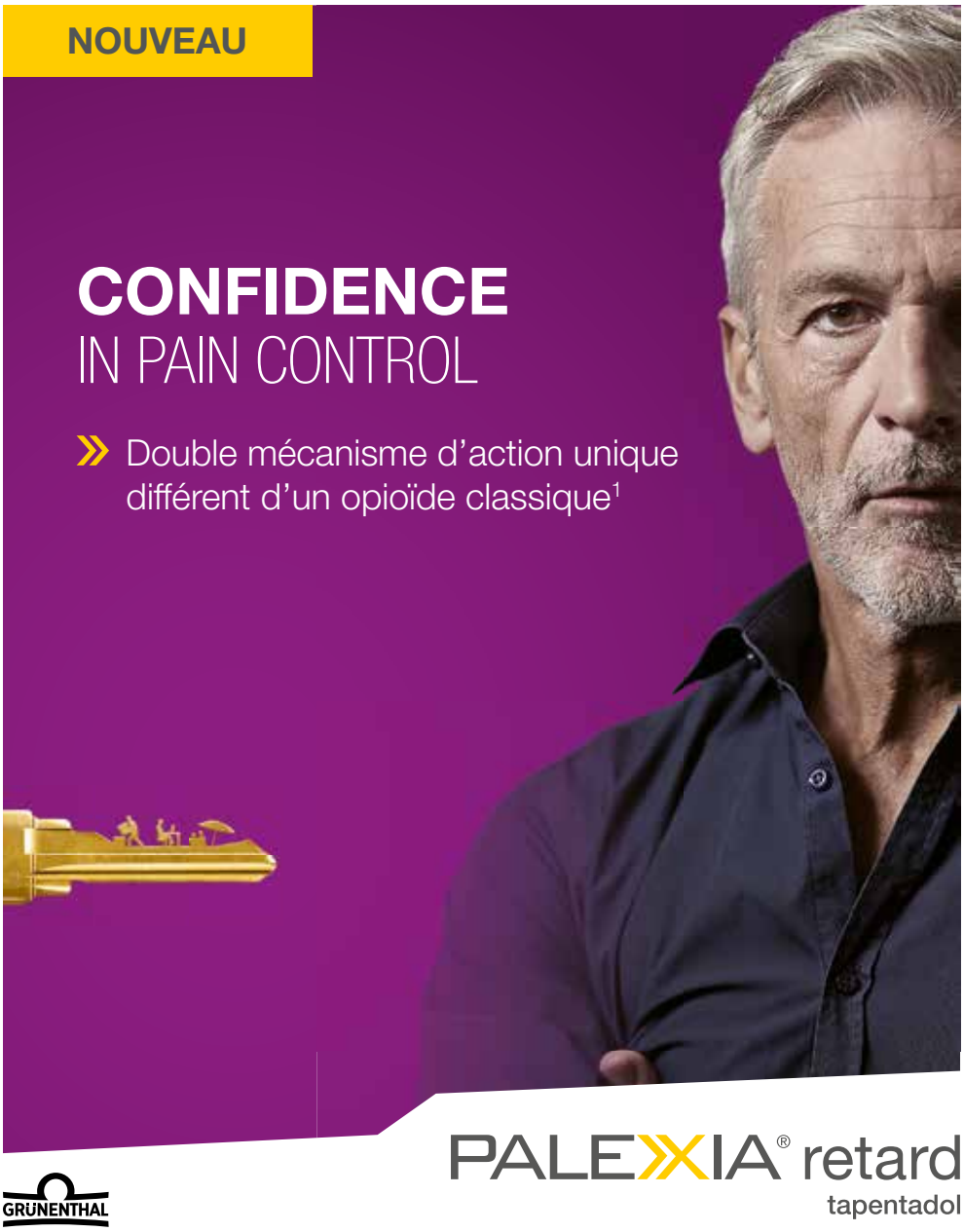
**DOSSIER K-KLINIK par M. KUVUNA Dean. : → Les Cytochromes** . . . . . PAGE 26

**K-KLINIK-4-** Pneumonie LSD. . . . . PAGE 31

**K-KLINIK-5-** Pneumopathie d'inhalation / Infection urinaire / syndrome sub-occlusif / fécalome . . . . . PAGE 35

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** : PALEXIA RETARD 25 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 50 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 100 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 150 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 200 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 250 mg comprimés à libération prolongée **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé à libération prolongée contient 25 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 50 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 100 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 150 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 200 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 250 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Excipients avec effet notoire : PALEXIA RETARD 25 mg contient 1,330 mg de lactose. PALEXIA RETARD 50 mg contient 3,026 mg de lactose. PALEXIA RETARD 100 mg contient 3,026 mg de lactose. PALEXIA RETARD 150 mg contient 3,026 mg de lactose. PALEXIA RETARD 200 mg contient 3,026 mg de lactose. PALEXIA RETARD 250 mg contient 3,026 mg de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération prolongée. [25 mg]: comprimés pelliculés légèrement brun-orangés et oblongs (5,5 mm x 10 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H9" de l'autre côté. [50 mg]: comprimés pelliculés blancs et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H1" de l'autre côté. [100 mg]: comprimés pelliculés jaune pâle et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H2" de l'autre côté. [150 mg]: comprimés pelliculés rose pâle et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H3" de l'autre côté. [200 mg]: comprimés pelliculés orange pâle et oblongs (7 mm x 17 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H4" de l'autre côté. [250 mg]: comprimés pelliculés brun-rouge et oblongs (7 mm x 17 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H5" de l'autre côté. **Indications thérapeutiques:** PALEXIA RETARD est indiqué pour le traitement des douleurs sévères et chroniques chez l'adulte qui ne peuvent être contrôlées adéquatement qu'avec des analgésiques de type opioïde. **Posologie et mode d'administration:** *Posologie :* Le schéma d'administration doit être ajusté à chaque patient en fonction de la gravité des douleurs à traiter, des traitements précédents et des possibilités de surveillance du patient. PALEXIA RETARD doit être pris 2 fois par jour, approximativement toutes les 12 heures. *Instauration du traitement* Instauration du traitement chez des patients ne prenant pas d'analgésiques morphiniques. Les patients doivent débuter le traitement avec la prise deux fois par jour d'un comprimé à libération prolongée de tapentadol à 50 mg. Instauration du traitement chez des patients prenant déjà des analgésiques morphiniques. Lors d'un transfert d'un morphinique à PALEXIA RETARD et du choix de la dose de départ, il faudra tenir compte de la nature, de l'administration et de la dose quotidienne moyenne du médicament précédent. Il se peut que des doses initiales plus élevées de PALEXIA RETARD soient nécessaires pour les patients qui prennent déjà des morphiniques, par rapport à ceux n'en n'ayant pas pris avant l'instauration du traitement par PALEXIA RETARD. *Titration de la dose et dose d'entretien* Après l'instauration du traitement, la dose sera titrée de façon individuelle sous la supervision étroite du médecin prescripteur pour atteindre un niveau d'analgésie adéquat et limiter au minimum les effets indésirables. L'expérience provenant des essais cliniques a montré qu'un schéma de titration par paliers de 50 mg de tapentadol, sous la forme d'un comprimé à libération prolongée administré deux fois par jour tous les 3 jours permet d'atteindre un contrôle adéquat de la douleur chez la majorité des patients. Pour un ajustement individuel de la dose adapté aux besoins du patient, les comprimés à libération prolongée de 25 mg de tapentadol peuvent être utilisés. Des doses quotidiennes totales de PALEXIA RETARD supérieures à 500 mg de tapentadol n'ont pas encore été étudiées et ne sont dès lors pas recommandées. *Arrêt du traitement* Des symptômes de retrait peuvent survenir après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubrique 4.8). Lorsqu'un patient ne nécessite plus de traitement par tapentadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter des symptômes de retrait. *Insuffisance rénale* Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients en insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). PALEXIA RETARD n'a pas été étudié dans le cadre d'essais d'efficacité contrôlés chez des patients en insuffisance rénale sévère; son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). *Insuffisance hépatique* Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). PALEXIA RETARD devra être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement devra débuter avec le dosage le plus faible, c'est-à-dire un comprimé à libération prolongée de tapentadol à 25mg, qui sera administré au maximum une fois toutes les 24 heures. Au début du traitement, une dose quotidienne supérieure à 50 mg de tapentadol sous forme de comprimé à libération prolongée n'est pas recommandée. La poursuite du traitement devra veiller au maintien de l'analgésie, avec une tolérance acceptable (voir rubriques 4.4 et 5.2). PALEXIA RETARD n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). *Patients âgés (personnes âgées d'au moins 65 ans)* En général, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, la dose sera déterminée avec prudence, selon les recommandations, étant donné que les patients âgés ont plus de chances de présenter une diminution de la fonction rénale ou hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2). *Patients pédiatriques* La sécurité et l'efficacité de PALEXIA RETARD chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'est pas établie. L'utilisation de PALEXIA RETARD n'est dès lors pas recommandée dans cette population. **MODE D'ADMINISTRATION** Les comprimés de PALEXIA RETARD doivent être pris en entier. Il ne faut pas briser ou mâcher les comprimés afin d'assurer que le mécanisme de libération prolongée soit maintenu. PALEXIA RETARD doit être administré avec sufisamment de liquide. PALEXIA RETARD peut être pris avec ou sans nourriture. Il se peut que la matrice du comprimé ne soit pas digérée complètement et soit donc éliminée et retrouvée dans les selles du patient. Toutefois, cette observation n'a aucune pertinence clinique, étant donné que la substance active du comprimé aura déjà été absorbée. **CONTRE-INDICATIONS** PALEXIA RETARD est contre-indiqué. *chez les patients présentant une hypersensibilité au tapentadol ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1. *dans les cas où des principes actifs possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques μ sont contre-indiqués, c'est-à-dire les patients souffrant d'une dépression respiratoire importante (dans un contexte sans monitoring ou en l'absence d'équipement de réanimation) et les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou sévère ou en hypercapnie. * chez les patients qui présentent ou chez qui on suspecte un iléus paralytique *chez les patients en intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale ou par des substances psychotropes (voir rubrique 4.5). **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables qui ont été observés par les patients lors d'essais cliniques contrôlés par placébo et pratiqués avec PALEXIA RETARD étaient principalement légers et modérés. Les effets indésirables les plus fréquents se rapportaient au système gastro-intestinal et au système nerveux central (nausées, vertiges, constipation, céphalées et somnolence). Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables qui ont été identifiés dans des études cliniques avec PALEXIA RETARD et après sa mise sur le marché. Ils sont listés par classe et par fréquence. Les fréquences sont définies par très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100) ; rare (≥1/10.000 à <1/1.000) ; très rare (<1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système immunitaire :** peu fréquent : Hypersensibilité Médicamenteuse* **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : fréquent : Perte d'appétit. Peu fréquent : Perte de poids. **Affections psychiatriques:** fréquent : Anxiété, Humeur dépressive, Troubles du sommeil, Nervosité, Agitation. Peu fréquent : Désorientation, Etat confusionnel, Agitation, Troubles de la perception, Rêves étranges, Euphorie. rare : Dépendance aux médicaments, Pensées anormales. **Affections du système nerveux** : très fréquent : Vertiges, Somnolence, Céphalées. Fréquent : Troubles de l'attention, Tremblements, Contractions musculaires involontaires. Peu fréquent : Diminution de l'état de conscience, Troubles de la mémoire, Déficience mentale, Syncope, Sédation, Troubles de l'équilibre, Dysarthrie, hypoesthésie, Paresthésie, rare : Convulsions, Présyncope, Coordination anormale. **Affections oculaires** : peu fréquent :Troubles visuels. **Affections cardiaques** : peu fréquent : Augmentation du rythme cardiaque, Diminution du rythme cardiaque, palpitations. **Affections vasculaires :** fréquent :Rougissements, peu fréquent : Diminution de la pression artérielle. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : fréquent : Dyspnée, rare : Dépression respiratoire. **Affections gastro-intestinales** : très fréquent :Nausées, Constipation. Fréquent : Vomissements, Diarrhée, Dyspepsie. Peu fréquent : Gêne abdominale. Rare : Troubles de la vidange gastrique. Affections de la peau et du tissus sous-cutané : fréquent : Prurit, Hyperhidrose, Eruption cutanée. Peu fréquent : Urticaire **Affections du rein et des voies urinaires** : peu fréquent : Hésitation urinaire, Pollakiurie **Affections des organes de reproduction et du sein** : peu fréquent : Dysfonction sexuelle. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fréquent :Asthénie, Fatigue, Sensation de changement de température corporelle, Sécheresse muqueuses, Œdème. Peu fréquent : Syndrome de sevrage de médicaments, Sensation étrange, Irritabilité. Rare : Sensation d'ivresse, Sensation de détente. * *Après commercialisation, des événements rares d'angio-œdème, anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportés.* Des études cliniques pratiquées avec PALEXIA RETARD pendant lesquelles les patients ont été exposés pendant 1 an ont démontré peu de signes de sevrage lors d'une interruption abrupte du traitement. Lorsqu'ils apparaissaient, ces effets étaient généralement classifiés de légers. Cependant, il est conseillé aux médecins d'être vigilants quant aux symptômes de sevrage (voir rubrique 4.2) et de traiter les patients en conséquence si ces symptômes devraient apparaître. Le risque de commettre un suicide ou d'avoir des idées suicidaires est plus élevé chez les patients souffrant de douleurs chroniques. En outre, les substances avec une influence prononcée sur le système monoaminergique ont été associées à un risque accru de cas de suicide chez les patients souffrant de dépression, en particulier au début du traitement. Pour le tapentadol, des données provenant d'études cliniques et de rapports post-marketing ne démontrent pas de risque accru. *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 Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Pour le Luxembourg: site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : SA Grünenthal NV, Lenneke Marelaan 8, 1932 St. Stevens-Woluwe, Belgique. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** 25 mg : BE425241, 50 mg : 100 mg : BE382846, 150 mg : BE382855, 200 mg : BE382864, 250 mg : BE382873, 50 mg : LU2010110042, 100 mg : LU2010110043, 150 mg : LU2010110044 **DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 01/2018. **Date de la publicité:** 02/2019.

| PALEXIA® retard | Prix public | Taux |
|---|---|---|
| 60 x 50 mg | 39,77 € | 80% |
| 60 x 100 mg | 73,19 € | 80% |
| 60 x 150 mg | 105,37 € | 80% |
| 60 x 200 mg | 137,54 € | 80% |
| 60 x 250 mg | 169,72 € | 80% |




1. Langford RM et al. Br J Pain. 2016 Nov; 10(4): 217–221

M-PLX-LU-02-19-0001

# ABREVIATIONS

| | |
|---|---|
| **AEG** | Altération de l'État Général |
| **AINS** | Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien |
| **AMM** | Autorisation de Mise sur le Marché |
| **ARA2** | Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II |
| **ASP** | Abdomen Sans Préparation |
| **BAV** | Baisse de l'Acuité Visuelle |
| **BGN** | Bacille Gram Négatif |
| **BHA** | Bruit HydroAérique |
| **BMI** | Body Mass Index |
| **BNP** | Brain Natriuretic Peptide |
| **BPCO** | BronchoPneumopathie Chronique Obstructive |
| **BZD** | BenZoDiazépines |
| **CAE** | Conduit Auditif Externe |
| **CAT** | Conduite A Tenir |
| **CG** | Culot Globulaire (transfusion) |
| **CIVD** | Coagulation IntraVasculaire Disséminée |
| **cm** | centimètre |
| **CMOH** | CardioMyopathie Obstructive Hypertrophique |
| **CPRE** | CholangioPancréatographie Rétrograde Endoscopique |
| **CRP** | C-Réactive Protéine |
| **CS-Tf** | Coefficient de saturation de la transferrine |
| **DC** | Débit Cardiaque |
| **DEC** | Déshydratation Extra Cellulaire |
| **DFG** | Débit de Filtration Glomérulaire |
| **DIC** | Déshydratation Intra Cellulaire |
| **DID** | Diabète Insulino Dépendant |
| **DT** | Delirium Tremens |
| **DTS** | Désorientation Temporo-Spatiale |
| **DMLA** | Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age |
| **DNID** | Diabète Non Insulino Dépendant |
| **ECG** | ElectroCardioGramme |
| **ECBC** | Examen Cyto Bactériologique des Crachts |
| **ECBU** | Examen Cyto Bactériologique des Urines |
| **FA** | Fibrillation Atriale |
| **FC** | Fréquence Cardiaque |
| **FE** | Fraction d'Éjection |
| **FID** | Fosse Iliaque Droite |
| **FO** | Fond d'Œil |
| **FR** | Fréquence Respiratoire |
| **FV** | Fibrillation Ventriculaire |
| **GDS** | Gaz Du Sang |
| **GEP (PEG)** | Gastrotomie Endoscopique Percutanée |
| **GLW** | Glasgow (échelle de) |
| **HAS** | Haute Autorité de Santé |
| **Hb** | Hémoglobine |
| **HBPM** | Héparine de Bas Poids Moléculaire |
| **HDT** | Hopitalisation à la Demande d'un Tiers |
| **HEC** | Hyperhydratation Extra Cellulaire |
| **HIC** | Hyperhydratation Intra Cellulaire |
| **HNF** | Héparine Non Fractionnée |
| **HO** | Hospitalisation d'Office |
| **HTA** | HyperTension Artérielle |
| **HTAP** | Hypertension de l'artère pulmonaire |
| **IA** | Intra-Artériel |
| **IEC** | Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion |
| **IV** | IntraVeineux |
| **IMC** | Indice de Masse Corporelle |
| **INR** | International Normalized Ratio |
| **IPP** | Inhibiteur de la Pompe à Protons |
| **IPS** | Index de Pression Systolique |
| **IRA** | Insuffisance Rénale Aiguë |
| **IRM** | Imagerie par Résonance Magnétique |
| **IF** | ImmunoFluorescence |
| **kg** | kilogramme |
| **LDH** | Lactale DésHydrogénase |
| **MAV** | Malformation Artério-Veineuse |
| **MI** | Membre Inférieur |
| **mn** | minute |
| **MV** | Murmures Vésiculaires |
| **NACO** | Nouvelle AntiCoagulation par voie Orale |
| **NHA** | Niveau Hydro Arénique |
| **NLP** | NeuroLePtiques |
| **OMI** | Œdèmes des Membres Inférieurs |
| **PA** | Paquets-Années (Tabac) pneumologie |
| **PA** | Phosphatases Alcalines |
| **PA** | Pression Artérielle cardiologie |
| **PEEP** | Positive End-Expiratory Pressure |
| **PCR** | Polymerase Chain Reaction |
| **PIO** | Pression IntraOculaire |
| **PSNP** | Paralysie Supra-Nucléaire et Progressive |
| **PVC** | Pression Veineuse Centrale |
| **RAA** | Réticulaire Activateur Antérieur |
| **RRS** | Rythme Regulier Sinusal |
| **SAMS** | Staphylocoques Sensibles à la Méticilline |
| **SAM.** | Staphylocoques Résistants à la Méticilline |
| **Sat** | Saturation |
| **s** | seconde |
| **SDRA** | Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë |
| **SGOT** | Sérum Glutamo-Oxalate Transférase |
| **SGPT** | Sérum Glutamo-Pyruvate Transférase |
| **SLT** | Selective Laser Trabéculoplastie |
| **TACFA** | Tachyarythmie Complète par Fibrillation Atriale |
| **TDM** | TomoDensitoMétrie |
| **TDC** | Trouble Dépressif Caractérisé |
| **TFI** | Trouble Fonctionnel Intestinal |
| **TV** | Tachycardie Ventriculaire |
| **TVP** | Thrombose Veineuse Profonde |
| **UI** | Unité Internationale |
| **VGM** | Volume Globulaire Moyen |
| **VIH** | Virus de l'Immunodéficience Humaine |
| **VNI** | Ventilation Non Invasive |
| **VZV** | Virus Zona Varicelle |

# SEVÍKAR®

20 mg/5 mg
40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg

# SEVÍKAR/HCT®

20 mg/5 mg/12,5 mg
40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg
40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg

Daiichi-Sankyo

# Olmetec®

10 mg, 20 mg, 40 mg

# Olmetec® Plus

20 mg/12,5 mg, 20 mg/25 mg
40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg

LU-2018-016 : date de dernière révision : octobre 2018

Cas clinique présenté par :
K-KLINIK Magazine

# K-KLINIK-1

Cas clinique expertisé par :

Dr MULLER Richard
Médecin spécialiste en
Neurologie et Addictologie
Esch-sur-Alzette, Luxembourg

## *Encore vous ! ! !*

### *Anamnèse*

M. Emmanuel B., âgé de 56 ans, connu du service des urgences pour ses nombreuses alcoolisations aiguës (passées aux urgences), a été secouru par les pompiers volontaires qui l'ont trouvé allongé sur le sol devant le bar tabac habituel, et l'ont adressé aux urgences. Comme à l'accoutumée, il est installé dans une salle d'examen et confié à l'interne de garde.

Examen clinique, fait par l'interne de garde, révèle :

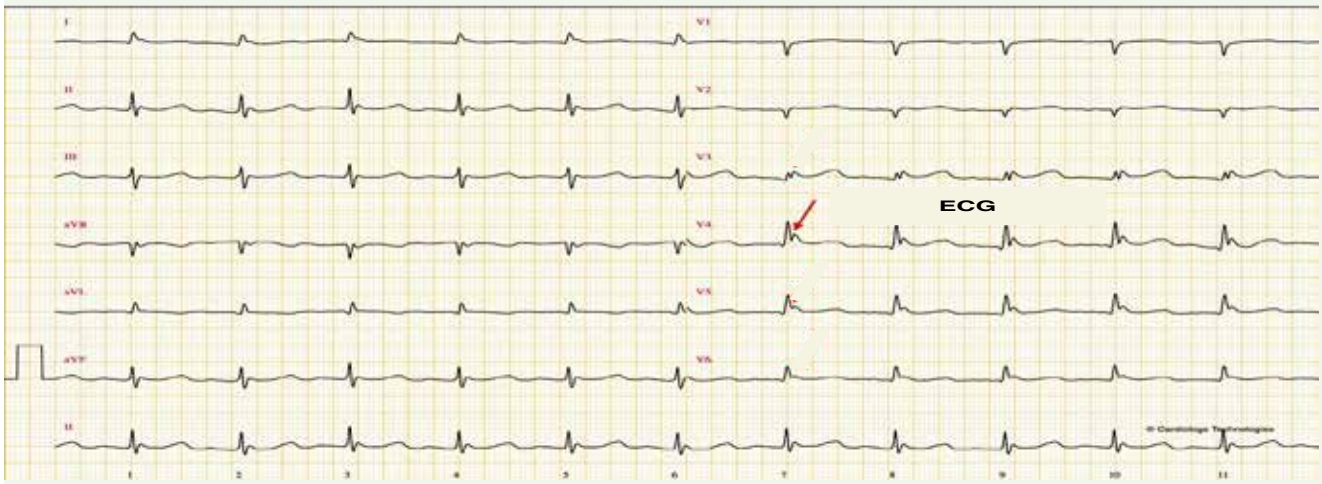
| | |
|---|---|
| TA : | 95 / 55 mmHg |
| Pouls : | 106 / mn |
| Glycémie : | 0,86 g / l |
| Sat : | 89 % |
| Température : | 34°C |
| Glasgow : | 13 / 15 |

Haleine énolique

Coma réactif (Coma stade I).

De même, l'interne de garde remarque une contusion circulaire frontale droite de 4 cm de diamètre.

ECG




1- Quelle est votre 1re hypothèse diagnostique ? Argumentez.
2- Comment expliquez-vous l'hypoglycémie ? Argumentez.
3- Comment interprétez-vous son état comateux ? Argumentez.
4- Que demandez-vous comme bilan biologique ?
5- Interprétez l'ECG :

Deux heures plus tard, l'interne de garde retourne examiner M. B

| | |
|---|---|
| Glycémie : | 0,80 g / l |
| Température : | 36,5°C |
| Pouls : | 126 / mn |
| Saturation : | 89 % sous air ambiant |
| TA | 100 / 55 mm Hg |

Coma stade II (réagit à la douleur)

Léger déficit du côté gauche (membres supérieurs et membres inférieurs)

BBK positif à gauche

Pupilles réactives.

Le bilan biologique que vous avez demandé vient tout juste d'arriver :

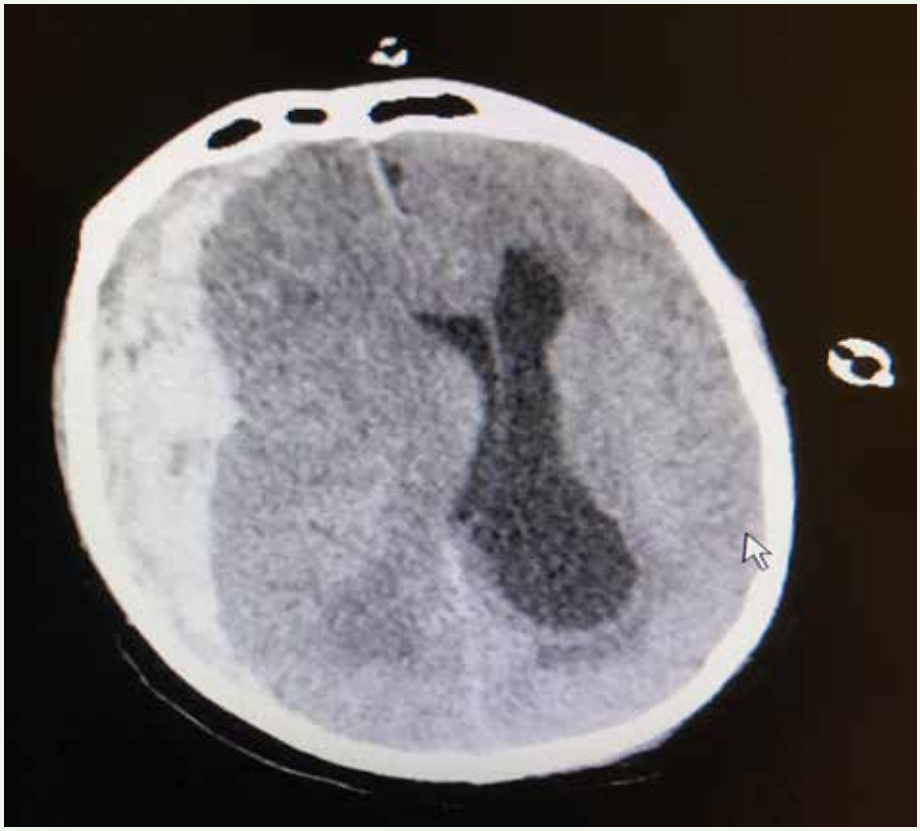
| | |
|---|---|
| Na+ : | 132 mmol / l |
| K+ : | 2,5 mmol / l |
| Plaquettes : | 50.000 G / l |
| Alcoolémie (il y a 2 heures) | 0,32 g / l |

6- L'état clinique du patient est-il compatible avec le taux d'alcoolémie (dosée il y a 2 heures) ?

7- Quelle sont votre CAT et la PEC immédiate ? Détaillez.

Voici l'imagerie demandée : TDM cérébrale sans PDC.

**TDM**





8- Quelle est votre PEC globale après cette épisode aiguë ? Détaillez.

**1- Quelle est votre 1re hypothèse diagnostique ? Argumentez.**

Comme on peut l'imaginer après la lecture de l'énoncé, on pense à une « énième » alcoolisation aiguë de M. Emmanuel B, alcoolique notoire, tristement connu des urgences.

Donc, la première hypothèse diagnostique est une **alcoolisation aiguë** chez un alcoolique connu.

Par contre, plusieurs indices vous mettent la puce à l'oreille :

- La première anomalie, c'est le score de Glasgow qui est à 13 / 15,
- La seconde anomalie est l'hypothermie à 34°C,
- La troisième anomalie est cette marque de contusion frontale droite de 4 cm de diamètre.

Dans ce contexte, où il y a des anomalies notables, il faut surveiller et ré-examiner le patient régulièrement.

D'après les anomalies notées ci-dessus, ce n'est pas qu'une simple « énième » alcoolisation.

**2- Comment expliquez-vous l'hypoglycémie ? Argumentez.**

L'alcool inhibe la libération de glucose hépatique, sous forme de glycogène dans le sang. Il faut savoir que ce dysfonctionnement hépatique consécutif à la consommation d'alcool est susceptible de se prolonger pendant plusieurs heures : c'est pourquoi, dans les services des urgences, on surveille la glycémie régulièrement (protocole de service).

**En résumé :**

- L'alcool inhibe la libération de glucose par le foie,
- La glycémie chute progressivement,
- Le « feed back » (rétro contrôle) est diminué, sinon supprimé momentanément,
- L'effet hypoglycémiant dure plusieurs heures et varie en fonction de la quantité et de la nature de l'alcool consommé,
- L'effet hypoglycémiant peut être tardif.

De même, une hypoglycémie nocturne peut s'installer chez un diabétique (peu importe, type 1 ou 2) qui a consommé quelques verres d'alcool avant de se coucher.

Il faut penser à compenser (en sucre) et / ou adapter ses doses d'insuline en fonction de sa consommation.

**3- Comment interprétez-vous son état comateux ? Argumentez.**

L'examen clinique de l'interne a trouvé un état comateux réactif, dans un premier temps : ce qui est rassurant pour le moment.

Le comma réactif, ou vigile ou stade I, est caractérisé par des réactions (inconstantes et non spécifiques) à des stimulis :

- Ouverture des yeux
- Grognements
- Retrait d'un membre
- Changement de positions…

A ce stade, le coma est généralement réversible, lorsque la cause est supprimée.

Dans ce cas clinique, la coma stade I peut être dû à :

- La forte consommation alcoolique (intérêt d'alcoolémie)
- L'hypoglycémie induite par la consommation d'alcool
- Un traumatisme crânien (TC), avec perte de connaissance (PC), (trace de 4 cm de diamètre sur le front).

En pratique, à ce stade, il ne faut pas hésiter à demander un bilan complet et satisfaisant pouvant expliquer l'état clinique du patient.

Sans hésiter, il faut impérativement demander un **scanner cérébral** sans produit de contraste (à blanc).

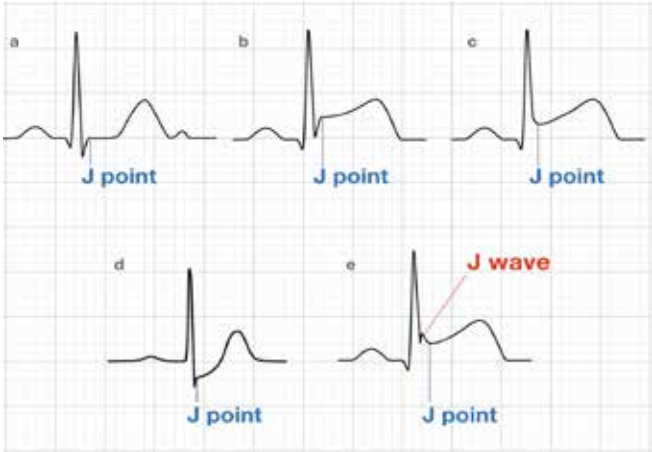
**4- Que demandez-vous comme bilan biologique ?**

A ce stade, il faut demander un bilan biologique assez complet :

- *NFS :* Recherche d'une hyperleucocytose (PNN-infection bactérienne, lymphocytes -infection virale)
- *Enzymes cardiaques* (CPKMB, troponine, BNP) : recherche d'Insuffisance cardiaque de souffrance myocardique
- *Ionogramme sanguin* : cherche un trouble ionique
- *Urée, créatinine, (DFG)* : Evaluer la fonction rénale (insuffisance rénale existante)
- CRP : Recherche d'un syndrome inflammatoire
- *D dimères* : Si <500 absence de thrombose et/ ou embolie pulmonaire
- *Bilan hépatique* : (ASAT, ALAT, Gamma GT) recherche de stase biliaire
- *Lipasémie* : recherche de pancréatite aiguë/ chronique
- *TSH–T4*: Recherche d'une hyperthyroïdie et/ou hypothyroïdie (dysthyroïdie)

**5- Interprétez l'ECG :**

- ECG de 12 dérivations
- FC à 72 / mn
- Axe normal (+ 90)
- Rythme régulier mais pas sinusal (on ne distingue pas d'onde P) : probablement jonctionnel.
- Onde J d'Osborn (J wave) qui montre les modifications électriques du cœur en fonction de l'hypothermie (c'est une façon indirecte de détecter une hypothermie).




Source Web

– La meilleure façon de diagnostiquer une hypothermie consiste à utiliser un thermomètre (thermomètre au Gallium spécifique pour l'hypothermie).

Source Web

**6- L'état clinique du patient est-il compatible avec le taux d'alcoolémie (dosée il y a 2 heures) ?**

Absolument pas !

Une alcoolémie à 0,32 g / l (il y a deux heures) ne peut, en aucun cas, expliquer l'état clinique dans lequel M. Emmanuel B se trouve aux urgences.

C'est trop faible pour provoquer un coma éthylique chez cet alcoolique notoire !

Aussi, dans l'éthylisme chronique, l'intoxication mixte benzodiazépines et alcool est très fréquente, donc il faut toujours penser à ce problème surajouté.

Et chez l'éthylique chronique consommateur quotidien tel que décrit ici, il n'est pas rare de le voir avec une alcoolémie importante de l'ordre du gramme sans trouble de la vigilance et à peine saoul, ceci est dû au phénomène de la tolérance.

La corrélation alcoolémie et coma est chez de tels sujets toujours à voir avec des valeurs nettement à la hausse. Le mix avec des benzos par contre mène chez eux plus vite aux troubles de la vigilance.

Dans ce cas particulier, l'état clinique du patient s'est franchement dégradé en deux heures :

* Du coma I, il est passé au coma II
  (il réagit à la douleur, en retirant le membre sollicité)
* Il y a un examen neurologique asymétrique :
  Il y a un hémisyndrome pyramidal gauche qui sur l'espace de quelques heures s'est dégradé sur l'échelle du coma. Donc, il y a une lésion hémisphérique droite évolutive. Ceci peut être un infarctus, une contusion à œdème large, voire un hématome récent sous-dural ou épidural.
* une hyponatrémie est découverte également
  mais à 132, il ne peut pas expliquer son état comateux.
* Une hypokaliémie est également retrouvée
  à corriger le plus rapidement possible.
* Une hypoplaquettose à 50.000 est également retrouvée de façon fortuite : ce qui favorise le saignement

Le scanner fait en urgence montre un HSD (Hématome Sous-Dural) avec une compression, une déviation et un œdème cérébral.

La plaie contusionnelle frontale droite évoque une origine traumatique.

Le fait qu'il n'y ait pas de pupille D plus large moins réactive montre que l'onde de pression intracrânienne pathologique n'a pas encore une extension rostro-caudale trop destructive, mais il y a déjà des signes débutants de choc, voire une hypothermie, donc une mobilisation hypothalamique. Paradoxalement, son hypothermie est protectrice contre les dégâts cellulaires.

**7- Quelle sont votre CAT et la PEC immédiate ? Détaillez.**

L'examen neurologique est asymétrique : demander une imagerie cérébrale en urgence (TDM cérébrale sans produit de contraste ou IRM cérébrale (toujours plus difficile à obtenir). On cherche « un foyer » : une zone hyperdense (sang frais / saignement / hémorragie) ou une zone hypodense (ischémie).

La conduite à tenir immédiatement est de demander un **avis neurochirurgical** en urgence.

Ceci peut se faire d'autant plus facilement que les images radiologiques peuvent être transférées de suite par fibre optique au CHL.

Par ailleurs, la correction des anomalies retrouvées fait partie de la prise en charge spécifique :

* Correction rapide de la kaliémie (apport du K+ potassium)
* Correction de l'hémostase par transfusion de poches de plaquettes / plasma frais congelé / …
* La correction de l'hyponatrémie peut provoquer un œdème cérébral
* Un EEG peut prouver une activité (intrinsèque) cérébrale : écarter le coma IV ou dépassé.

Pour des raisons juridiques et médicales, tout coma doit aussi avoir dans son apport intraveineux un supplément de thiamine.

A moyen terme, ce sera un patient à double spécialité. Neurologique par son atteinte hémisphérique et selon la rapidité de l'intervention pas ou quelques lésions rostrocaudales résiduelles hautes du tronc cérébral, voire peut-être aussi un léger hémi-syndrome G résiduel.

Il y aura aussi une prise en charge psychiatrique puisque cet épisode va entraîner une hospitalisation, plus longue, donc une fenêtre d'action pour l'addictologue face à un patient sevré et devant rester à l'hôpital, et qui peut reprendre un dialogue avec son entourage et les médecins.

**8- Quelle est votre PEC globale après cet épisode aigu ? Détaillez.**

Un patient souffrant d'éthylisme chronique hospitalisé est une occasion unique pour le confronter au diagnostic, donc à la vraie cause de ses maladies et ses malheurs. Ceci quel que soit le motif d'hospitalisation initial.

En Amérique du Nord et en Europe, des études où l'on épluche tous les dossier des patients hospitalisés, quel que soit le département ou la pathologie, montrent que 33 % des lits sont occupés par des événements et pathologies liés à l'alcool. Un tel regard est nécessaire, car si on se base uniquement sur les diagnostics, de sortie, on arrive seulement à 9 % de diagnostic d'éthylisme chronique, un chiffre assez stable. Ce qui qui montre que les médecins, et les patients sont tous les deux intéressés à ne pas voir ou nommer la vraie cause.

Compte tenu de cette réalité, en France et en Allemagne, il y a des équipes spécialisées qui ont le droit de regard sur tous les dossiers et qui vont alors aller d'eux-mêmes vers le patient pour prendre contact et l'informer de la situation et des possibilités d'aide.

À l'étranger il y a des spécialistes de l'addiction « addiction counsellors » formés aussi pour « l'intervention de crise ». Contrairement à d'autres maladies comme le diabète où le patient accepte rapidement le diagnostic, il y a tout un travail à faire chez l'alcoolique pour l'amener à faire lui-même le diagnostic réel de sa maladie. Dans une séance

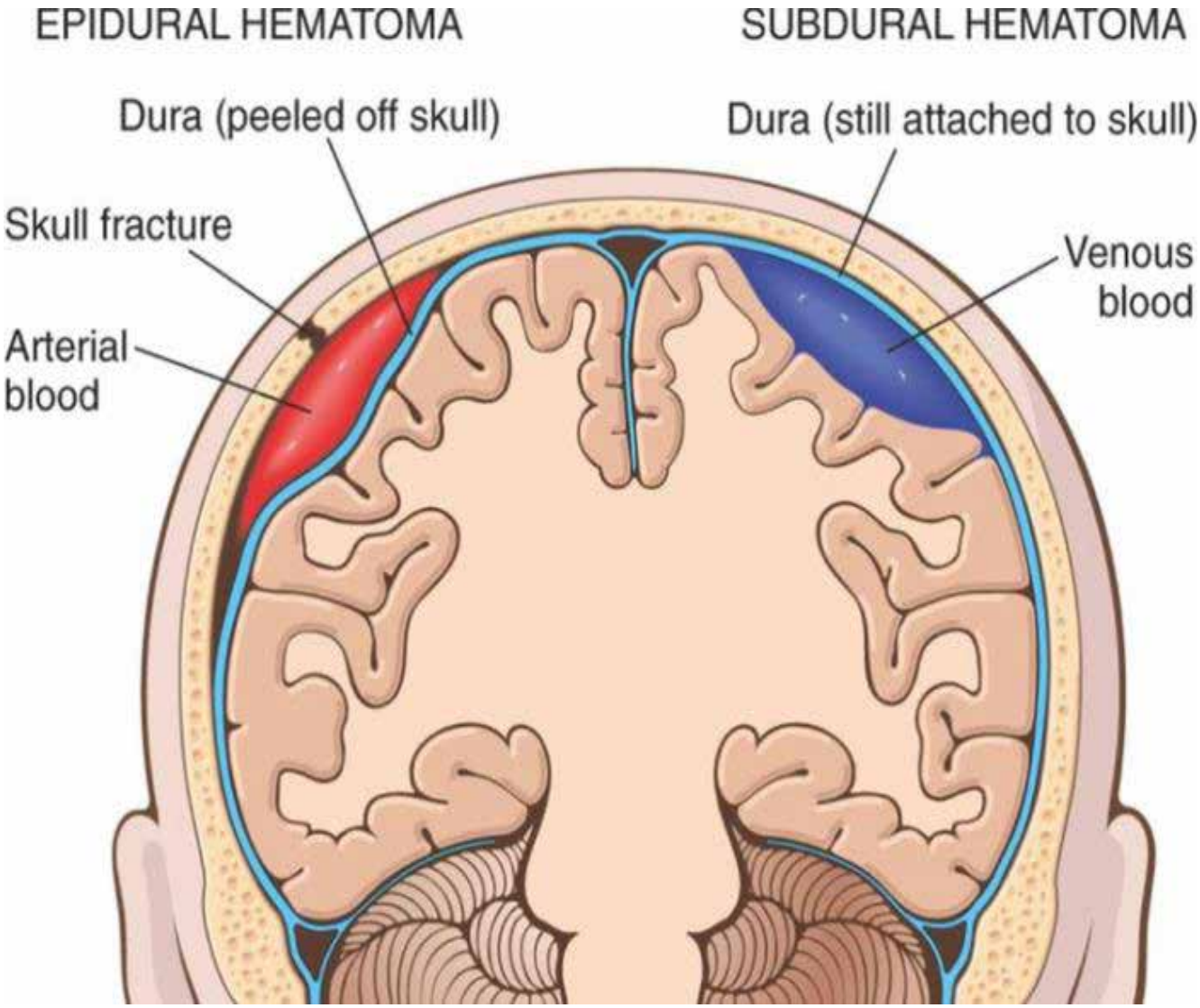
d'intervention, il y aura si possible toute la famille et autres proches, parfois les collègues du travail, tous réunis où chacun est amené à témoigner des difficultés et des souffrances qu'il a eues face a l'alcoolique. C'est un moment fort où il faut aller avec l'énergie du moment, et la séance est guidée par le conseiller en addiction. Pour faire ceci, il faut une formation spéciale qui varie selon les pays, mais qui est aussi ouverte à des patients devenus abstinents et ayant décidé de se lancer dans cette nouvelle carrière .

Je pense qu'à moyen terme il y a aura aussi de tels intervenants recrutés sur le terrain au Luxembourg. Les premiers contacts internationaux sont déjà en place.

Une fois sorti de l'hôpital, le chemin peut être celui d'une cure à l'étranger, ou le centre thérapeutique de Useldange. Pour la cure à l'étranger, nous avons uniquement la possibilité d'envoyer à des centres spécialisés allemands comme Bad Toenistein ou Munchwies ; la collaboration avec la Belgique et la France n'a finalement pas abouti pour des raisons administratives et pécuniaires transfrontalières. Il y a ici une grande lacune thérapeutique pour les francophones, et surtout notre population portugaise.

Du point de vue scientifique, il y a vraiment de bons résultats d'abstinence et une nouvelle vie après une assiduité hebdomadaire dans les groupes d'entraide, que ce soient les alcooliques anonymes ou d'autres formules, et ceci pendant trois ans. Je vois pendant cette période, le patient tous les quatre mois pour le soutenir, le guider, et maintenir sa motivation et l'aider à se rattraper rapidement dans des moment de crise.

## Pour rappel :




Source Web

Cas clinique présenté par :
K-KLINIK magazine

# K-KLINIK-2

Cas clinique expertisé par :
Dr PEREIRA Bruno
Médecin spécialiste en Cardiologie-Angiologie
Esch-sur-Alzette, Luxembourg

# *Souffle coupé*

## *Anamnèse*

Mme Francine C., âgée de 34 ans, vous a été adressée par son médecin traitant pour un avis cardiologique et diagnostic de son essoufflement au moindre effort, et ceci depuis 6 mois.

En effet, l'anamnèse de Mme C. révèle qu'elle est très fatiguée après un effort (même modéré), elle manque de plus en plus de « souffle ». Son entourage a même remarqué des lèvres bleues après un effort soutenu.

Elle aurait perdu connaissance brièvement sans témoin, il y a plus d'un mois, après un effort important.

Mme C. n'a pas d'antécédent notable, elle ne prend aucun traitement

L'examen clinique du MT montrait :

- Taille : 1 m 70
- Poids : 75 kg
- TA : 100 / 55 mmHg
- Température : 37,1°C
- Saturation : 98 % sous air ambiant au repos
- Pouls : 105 / mn
- Coloration des téguments : rose (RAS)
- Léger OMI bilatéral prenant le godet (mi-tibia)
- Auscultation cardiaque : bruits du cœur réguliers, mais le deuxième bruit « B2 » est très prononcé et sec
- Auscultation pulmonaire : murmures vésiculaires symétriques, quelques bruits surajoutés des deux bases
- Pas de douleurs thoraciques (DT)



1- Un avis cardiaque est-il justifié ? Argumentez.
2- Détaillez l'examen clinique et le bilan biologique et radiologique du cardiologue ? Justifiez.
3- Quels sont les grands diagnostics à évoquer chez cette jeune femme ?
4- Quel diagnostic retenez-vous ?
5- Quels examens demandez-vous pour confirmer votre diagnostic ?
6- Quelle est votre prise en charge (PEC) thérapeutique ?

**1- Un avis cardiaque est-il justifié ? Argumentez.**

Oui. Un avis cardiaque est justifié compte tenu des éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique suivants :

- Dyspnée d'effort grade III de la NYHA, s'aggravant, chez une jeune femme de 34 ans, sans antécédents notables.
- La présence de cyanose au décours d'un effort (même modéré)
- La syncope à l'effort
- La présence de signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes des membres inférieurs)
- Un « B2 » éclaté témoigne d'une hypertension (artérielle au foyer aortique et pulmonaire au foyer pulmonaire)

**2- Détaillez l'examen clinique et le bilan biologique et radiologique du cardiologue ? Justifiez.**

L'examen clinique consiste à découvrir l'origine de la dyspnée, avec la recherche :

- D'une pâleur cutanée et des muqueuses afin de découvrir une anémie
- De signes cliniques en faveur d'une pathologie thyroïdienne
- D'autres signes cliniques d'une insuffisance cardiaque droite (turgescence jugulaire, hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire)
- De signes d'insuffisance cardiaque gauche (gallop à l'auscultation, crépitants pulmonaires)
- D'un souffle cardiaque témoignant d'une pathologie valvulaire
- De signes cliniques d'une pathologie thrombo-embolique (induration Mollet, signe de Homans)
- Auscultation pulmonaire en faveur d'une pathologie pulmonaire (sibilants)

Une analyse de sang avec :

NFS, TSH, ionogramme sanguin, urée, creatinine, bandelette urinaire, NT proBNP, D-dimères en cas de suspicion de maladie thrombo-embolique récente.

**3- Quels sont les grands diagnostics à évoquer chez cette jeune femme ?**

- Insuffisance cardiaque droite
- Péricardite constrictive
- Valvulopathie
- Cardiopathie congénitale
- Maladie thrombo-embolique
- HTAP (HyperTension Artérielle Pulmonaire)
- Insuffisance cardiaque gauche

**4- Quel diagnostic retenez-vous ?**

Hypertension artérielle pulmonaire

Les arguments en faveur sont :

- Age (sujet jeune)
- Sexe féminin
- Présence des OMI bilatéraux, prenant le godet
- B2 éclaté au foyer pulmonaire
- Notion de cyanose à l'effort.

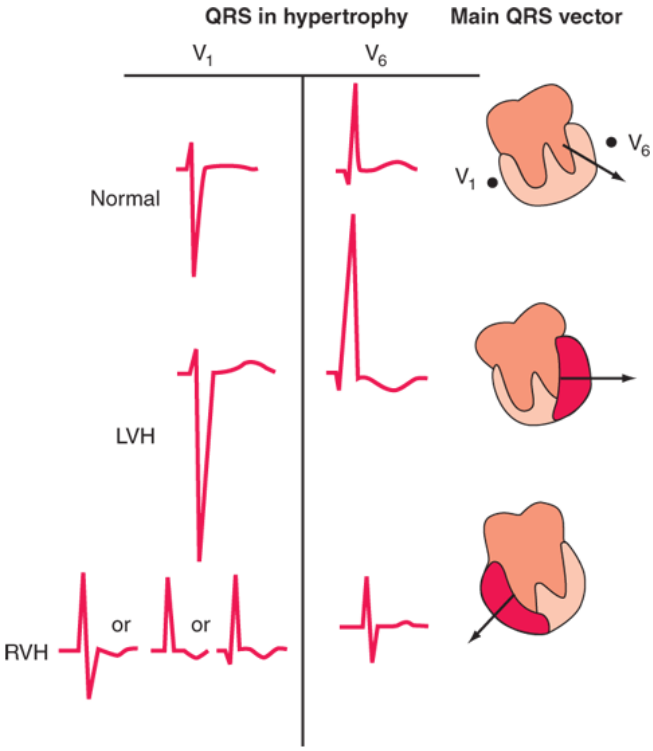
Il manque :

- Hépatomégalie
- Turgescence des veines jugulaires

**5- Quels examens demandez-vous pour confirmer votre diagnostic ?**

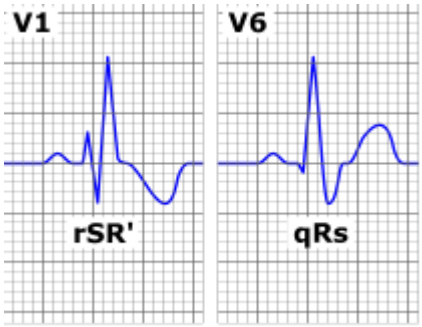
**ECG** :

- Déviation à droite de l'axe QRS.

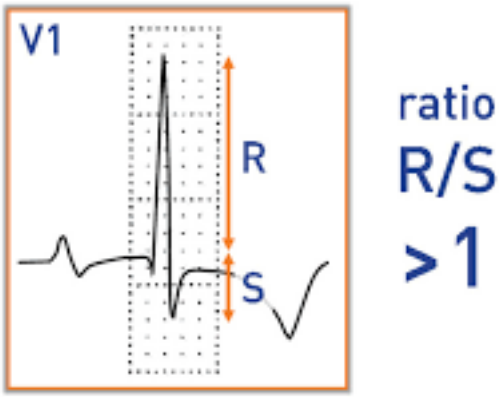



Source: J.L. Jameson, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, D.L. Longo, J. Loscalzo: Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

- Bloc de branche droit



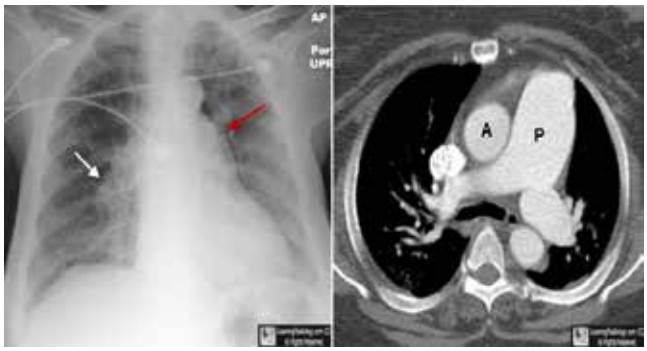

- Hypertrophie du ventricule droit (VD).
  Grande onde R ample de V1 à V3 (à droite) et Onde S de petite amplitude de V4 à V6 (à gauche).



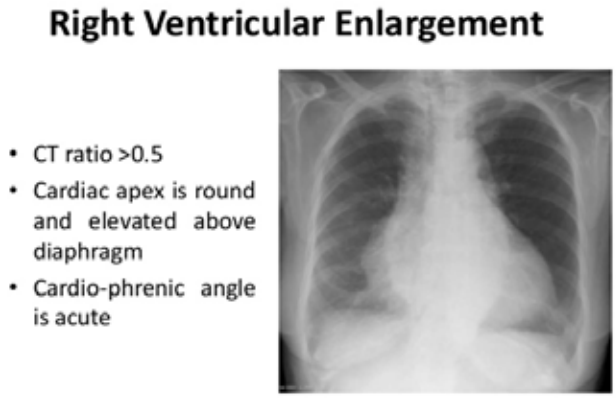

Images : Source Web

**Radiographie pulmonaire :**

- Absence d'anomalie du parenchyme
- Oreillette droite dilatée




- Hypertrophie du VD




Images : Source Web

**Echocardiographie :**

- Dilatation des cavités droites, de la veine cave inférieure et des veines sus-hépatiques
- Recherche d'une hypertrophie du VD
- Evaluation du gradient de pression VD-OD (= PAP systolique) > 30 mm Hg
- Recherche d'un shunt (CIA, CIV) pouvant expliquer la dilatation des cavités droites
- Absence de dilatation des cavités G ou de valvulopathie mitrale ou aortique

Cathétérisme cardiaque droit pour confirmer la présence d'une HTAP qui est précapillaire et évaluer la réversibilité de l'HTAP sous médicaments

**6- Quelle est votre prise en charge (PEC) thérapeutique ?**

La prise en charge thérapeutique dépendra de l'origine de HTAP qui, est classée en 5 catégories

1. HTAP (idiopathique, toxique, connectivite, VIH)
2. HTAP secondaire à une insuffisance cardiaque gauche
3. HTAP secondaire à une pathologie pulmonaire sous-jacente (BPCO, atteinte interstitielle…)
4. HTAP post-embolique
5. HTAP d'origine incertaine ou multifactorielle (pathologies hématologiques, maladie de système, troubles métaboliques…)

En fonction de l'origine, un traitement symptomatique et étiologique sera initié.



Eliquis®
apixaban

Il existe un plan de minimisation des risques (RMP) pour ce produit. Veuillez le consulter/télécharger sur le site de l'AFMPS :
https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma

Bristol-Myers Squibb Pfizer

432BE18PR07496/181309 • Janvier 2019

| Zurampic® 200 mg | Prix Public | Taux |
|---|---|---|
| 30 comprimés pelliculés | **33,46€** | **80%** |

GRÜNENTHAL

NOUVEAU

# Boostez le traitement contre la goutte

ZURAMPIC® ▼
lésinurad 200mg comprimés pelliculés

**UN CONTRÔLE COMPLET DE LA GOUTTE**

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Zurampic 200 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lésinurad. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 52,92 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés bleus, ovales, 5,7 x 12,9 mm. Les comprimés portent l'inscription « LES200 » sur une face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Zurampic, en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, est indiqué chez les adultes pour le traitement complémentaire de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'acide urique sérique avec une dose appropriée d'un inhibiteur de la xanthine oxydase administré seul. **Posologie et mode d'administration** ***Posologie*** La dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour, le matin. Il s'agit aussi de la posologie maximale. Les comprimés de Zurampic doivent être pris en même temps que la dose matinale d'un inhibiteur de la xanthine oxydase, à savoir l'allopurinol ou le fébuxostat. La dose minimale recommandée d'allopurinol est de 300 mg, ou de 200 mg pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30-59 ml min). Si le traitement par l'inhibiteur de la xanthine oxydase est interrompu, l'administration de Zurampic doit également être interrompue. Les patients doivent être informés que le non-respect de ces instructions peut accroître le risque d'événements rénaux. Les patients doivent être informés de rester bien hydratés (par exemple 2 litres de liquide par jour). Le taux cible d'acide urique sérique est inférieur à 6 mg/dl (360 µmol/l). Chez les patients avec des tophus ou des symptômes persistants, le taux cible est inférieur à 5 mg/dl (300 Regularmol/l). Le dosage du taux cible d'acide urique sérique peut être effectué dès 4 semaines après le début du traitement par Zurampic. Une prophylaxie de la crise de goutte par la colchicine ou par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est recommandée pendant au moins 5 mois au début du traitement. ***Populations particulières*** *Sujet âgé (≥ 65 ans)* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'âge; toutefois, les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée (voir les recommandations posologiques en cas d'insuffisance rénale). L'expérience chez les patients très âgés (≥75 ans) est limitée. ***Insuffisance rénale*** Zurampic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), une insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous dialyse. Compte-tenu de son mécanisme d'action, le lésinurad pourrait ne pas être efficace chez ces patients. Zurampic ne doit pas être instauré chez les patients transplantés rénaux. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr de 30-89 ml/min). Zurampic doit être utilisé avec précaution chez les patients avec une ClCr de 30 à moins de 45 ml/min. ***Insuffisance hépatique*** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Zurampic n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. ***Population pédiatrique*** La sécurité et l'efficacité de Zurampic chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. ***Mode d'administration*** Voie orale. Zurampic doit être pris le matin, avec de la nourriture et de l'eau. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients avec un syndrome de lyse tumorale ou un syndrome de Lesch-Nyhan. Insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), insuffisance rénale terminale, patients transplantés rénaux ou patients sous dialyse. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité La tolérance de Zurampic 200 mg a été évaluée dans des études cliniques d'associations thérapeutiques de phase III (y compris des études d'extension). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement avec Zurampic 200 mg sont la grippe, le reflux gastro- œsophagien, les céphalées et l'augmentation de la créatininémie. Les effets indésirables graves, insuffisance rénale, atteinte de la fonction rénale et néphrolithiase, sont survenus rarement (moins d'un cas pour 100 patients) (voir Tableau 1). Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus lors de la poursuite du traitement par Zurampic. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt de Zurampic était l'augmentation de la créatininémie (0,8 %). Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Le tableau 1 liste les effets indésirables identifiés dans les études cliniques conduites chez des patients recevant Zurampic 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'allopurinol ou le fébuxostat. **Tableau 1 Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Classe de systèmes d'organes.** *Infections et infestations.* **Fréquent :** Grippe. *Affections du système immunitaire.* **Rare :** Hypersensibiité*. *Troubles du métabolisme et de la nutrition.* **Peu fréquent :** Déshydratation. *Affections du système nerveux.* **Fréquent :** Céphalées. *Affections gastro-intestinales.* **Fréquent :** Reflux gastro-oesophagien. *Affections du rein et des voies urinaires.* **Peu fréquent :** Insuffisance rénale**, Atteinte de la fonction rénale, Néphrolithiase. *Investigations.* Augmentation de la créatininémie. * Photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire. ** Inclut les termes préférés : insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique et insuffisance rénale aiguë. Description d'effets indésirables sélectionnés Événements ***rénaux*** Zurampic entraîne une augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique, qui peut conduire à des augmentations transitoires de la créatininémie, des effets indésirables rénaux et des calculs rénaux. Même si d'autres doses ont été étudiées, la dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Dans trois études de 12 mois contrôlées *versus* placebo de Zurampic en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase *versus* un inhibiteur de la xanthine oxydase seul (placebo), des élévations de la créatininémie, entre 1,5 et 2 fois la valeur initiale, se sont produites chez 3,9 % des patients sous Zurampic 200 mg, 10,0 % des patients sous Zurampic 400 mg et 2,3 % des patients sous placebo ; des élévations de la créatininémie au moins 2 fois supérieures à la valeur initiale se sont produites chez 1,8 % des patients sous Zurampic 200 mg, 6,7 % des patients sous Zurampic 400 mg et 0 % des patients sous placebo. Ces élévations de la créatininémie se sont généralement résolues, la majorité sans interruption du traitement. Des effets indésirables rénaux ont été rapportés chez les patients traités par Zurampic 200 mg (5,7 %) et par Zurampic 400 mg (11,8 %) *versus* placebo (4,5 %), entraînant l'arrêt du traitement chez respectivement 1,2 %, 3,3 % et 1 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent au niveau rénal a été l'augmentation de la créatinine sérique (4,3 % avec Zurampic 200 mg et 7,8 % avec Zurampic 400 mg en comparaison à 2,3 % avec le placebo). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, l'incidence d'effets indésirables rénaux a été similaire dans tous les groupes de traitement : Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) et placebo (13,3 %). Des effets indésirables rénaux graves, par exemple, insuffisance rénale aiguë et dysfonction rénale, ont été rapportés chez des patients sous lésinurad 400 mg (1 %) et sous placebo (0,4 %) et chez aucun patient sous lésinurad 200 mg. Si l'on inclut les études d'extension à long terme sur des associations thérapeutiques, l'incidence d'effets indésirables rénaux graves (y compris l'insuffisance rénale aiguë) pour 100 patient-années d'exposition a été de 0,4 et de 1,4 avec respectivement Zurampic 200 mg et Zurampic 400 mg en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Les données jusqu'à 24 mois des études d'extension à long terme ont révélé un profil de tolérance rénale cohérent avec celui observé dans les études contrôlées *versus* placebo. Dans une étude de 6 mois du Zurampic en monothérapie, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, des effets indésirables rénaux et des effets indésirables rénaux graves (y compris une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez respectivement 17,8 % et 4,7 % des patients recevant Zurampic 400 mg seul et chez aucun des patients recevant le placebo. Parmi les effets indésirables rénaux graves, une insuffisance rénale, une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction rénale ont été rapportées chez respectivement 1,9 %, 1,9 % et 0,9 % des patients recevant le lésinurad 400 mg en monothérapie et chez aucun patient recevant le placebo. Comme l'incidence des événements indésirables rénaux sévères était augmentée avec la monothérapie par rapport à l'association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, Zurampic ne doit pas être utilisé en monothérapie. Les patients avec un antécédent de calculs rénaux ont été autorisés à entrer dans les études de 12 mois de Zurampic en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Dans ces études, des effets indésirables de type calculs rénaux (la néphrolithiase étant l'effet le plus fréquent) ont été rapportés chez les patients sous Zurampic 200 mg (0,6 %), Zurampic 400 mg (2,5 %) et placebo (1,7 %). ***La tolérance cardiovasculaire*** Dans les études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, d'associations thérapeutiques, les incidences de patients avec des évènements cardiovasculaires indésirables majeurs déclarés (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) pour 100 patients-années d'exposition étaient de : 0,71 (IC 95 % 0,23 ; 2,21) pour le placebo, 0,96 (IC 95 % 0,36 ; 2,57) pour Zurampic 200 mg, et 1,94 (IC95 % 0,97 ; 3,87) pour Zurampic 400 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Une relation de causalité avec Zurampic n'a pas été établie. Tous les patients avec des évènements cardiovasculaires indésirables majeurs traités avec Zurampic 200 mg avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde. Des analyses post-hoc dans un sous-groupe de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé à l'état initial (tel que défini par un accident ischémique transitoire, une angine de poitrine, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire périphérique, et / ou un accident vasculaire cérébral), ont montré que l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs était de 1/52 pour le placebo et de 4/53 pour Zurampic 200 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. ***Hypersensibilité*** De rares cas d'hypersensibilité (photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire) ont été rapportés avec le lésinurad pendant le programme clinique. Aucun d'entre eux n'était grave ou n'a nécessité une hospitalisation. Autres populations particulières ***Patients présentant une insuffisance rénale*** Aucune différence globale dans la sécurité d'emploi de Zurampic n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr estimée de 30-89 ml/min) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Grünenthal GmbH Zieglerstr. 6 52078 Aachen Allemagne Tel.: +49-241-569-0 **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/15/1080/001 10 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/002 28 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/003 30 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/004 98 comprimés pelliculés EU/1/15/1080/005 100 x 1 comprimé pelliculé (dose unitaire). **DELIVRANCE : Médicament soumis à prescription médicale DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 05/2017 **DATE DE LA PUBLICITE :** 02/2019

M-ZUR-LU-02-19-0001

# K-KLINIK-3

Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr Sylvie COITO
Médecin spécialiste en Biologie
Laboratoires Ketterthill

# *Découverte fortuite*

## *Anamnèse*

Une femme de 40 ans vient faire un bilan de routine :

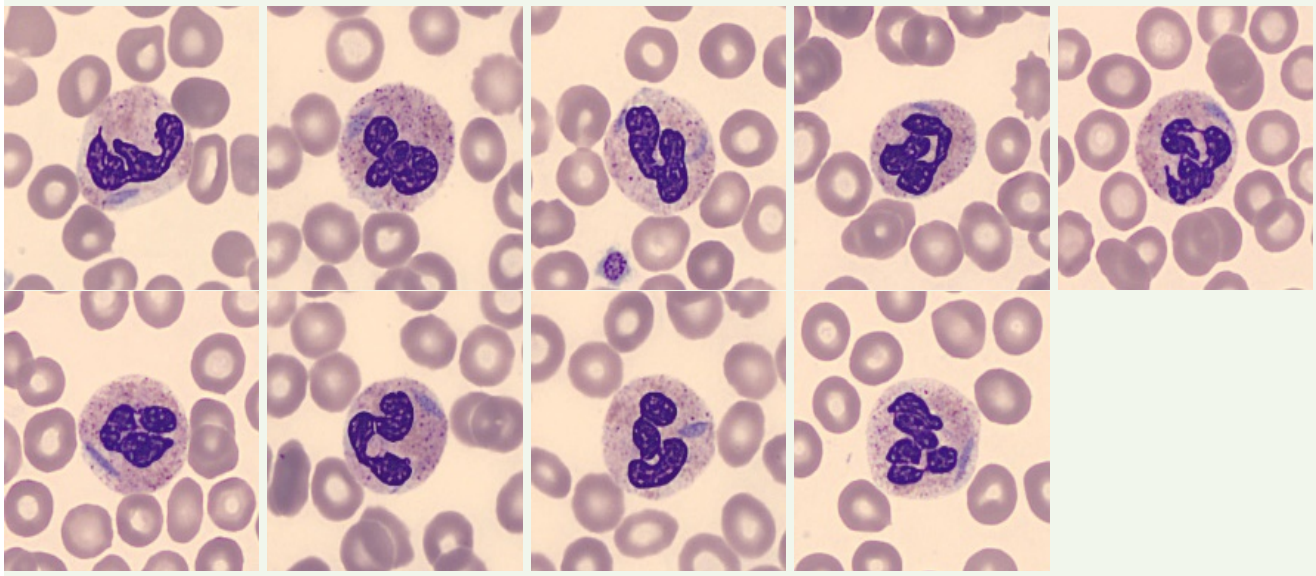
## *Biologie :*

Le bilan biologique montre :

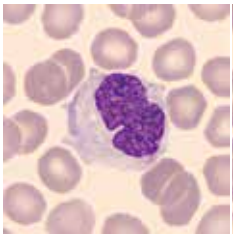
| NFS | |
|---|---|
| Leucocytes : | 4.280 G / l |
| Erythrocytes : | 5.16 T / l |
| Hémoglobine : | 12.3 g / dl |
| Hématocrite : | 39 % |
| MCV : | 75.6 fl |
| Plaquettes : | 28 G / l |

| Formule Normale | |
|---|---|
| Ferritine : | 8 ng / ml |
| Cholestérol total : | 259 mg / dl |
| Cholestérol HDL : | 57 mg / dl |
| Rapport HDL / cholestérol : | 23 % |
| Cholestérol non HDL : | 192 mg / dl |
| LDL : | 174 mg / dl |
| Triglycérides : | 89 mg / dl |
| GOT : | 48 UI / l |
| GPT : | 92 UI / l |
| GGT : | 159 UI / l |
| CRP : | 1 mg / l |

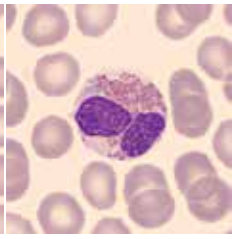
**Le frottis sanguin**



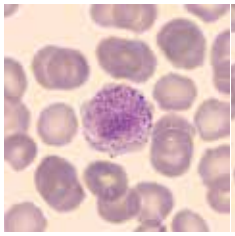
**Polynucléaires neutrophiles**

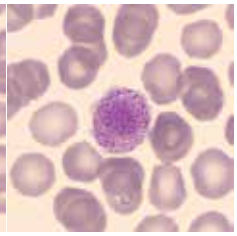


**Monocyte**



**Polynucléaire éosinophile**





**Plaquettes**

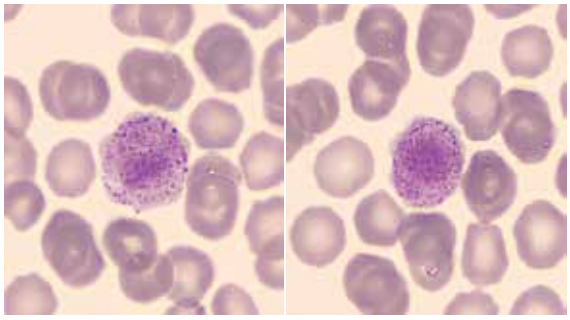
1- Que penser des plaquettes ?

2- Quelles sont les anomalies observées sur les cellules nucléées ?

3- Existe-t-il un risque hémorragique ?

## 1- Que penser des plaquettes ?

On observe une thrombopénie avec **macroplaquettes** sans agrégats plaquettaires.



## 2- Quelles sont les anomalies observées sur les cellules nucléées ?

On note des inclusions bleutées dans tous les polynucléaires neutrophiles ainsi que dans quelques polynucléaires éosinophiles, et monocytes.

Ces inclusions sont des corps de May-Hegglin caractéristiques de la maladie ou **syndrome de May-Hegglin**, correspondant à une mutation du gène MYH9.

Le syndrome MYH9 est une **thrombopénie constitutionnelle** avec présence de **plaquettes géantes**.

Une surdité est régulièrement rapportée, apparaissant entre la première et la sixième décennie, pouvant être légère à profonde. Environ 30 % des patients présentent une **néphropathie protéinurique** évoluant en quelques années vers une **insuffisance rénale terminale**.

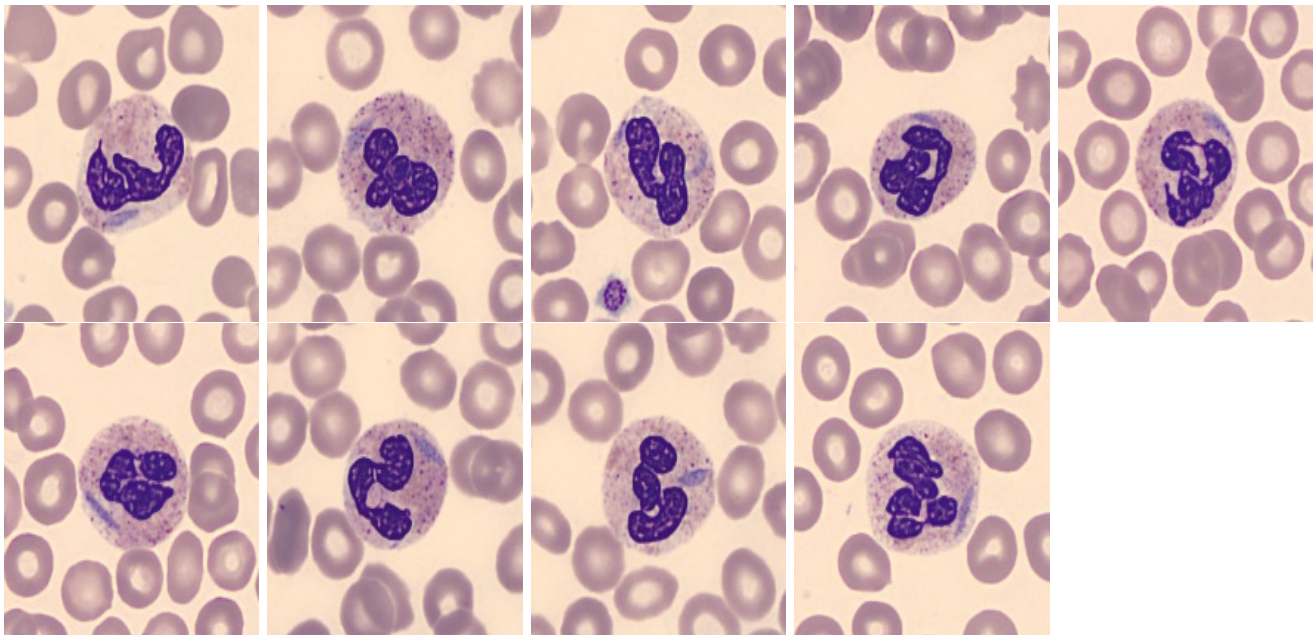
Une atteinte rénale tardive est souvent synonyme d'une progression plus lente. Des cataractes affectent environ 20 % des patients, sont souvent bilatérales et apparaissent habituellement en début de l'âge adulte.

## 3- Existe-t-il un risque hémorragique ?

La thrombopénie présente dès la naissance peut être associée à un saignement spontané (généralement léger ou modéré). Les symptômes hémorragiques incluent la formation d'un hématome spontané, une épistaxis, un saignement gingival et / ou des ménorragies. L'hémorragie met rarement en jeu le pronostic vital. Le risque hémorragique est accru après une chirurgie, une biopsie ou une grossesse.

L'espérance de vie globale n'est pas affectée. La qualité de vie peut être sérieusement affectée chez les patients développant une atteinte rénale et une surdité, ainsi que dans les rares cas d'hémorragie spontanée sévère.



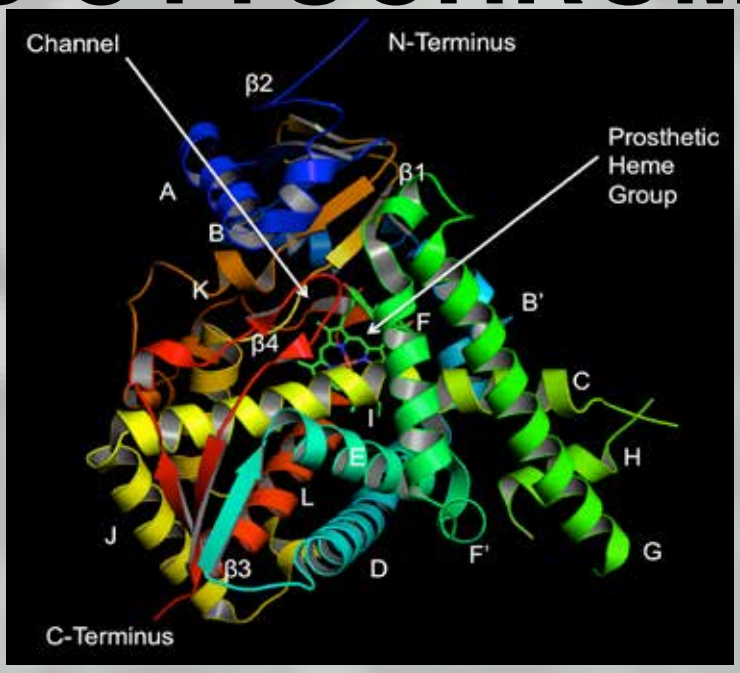


DOSSIER K-KLINIK

M. KUVUNA Dean
Pharmacien
Luxembourg / Italie

# LES CYTOCHROMES






## DEFINITION

Les **cytochromes P450** (communement appelées **CYP450**) sont des hé moprotéines, ces protéines, ayant une molécule d'hème comme cofacteur, interviennent dans les réactions d'oxydoreduction d'un grand nombre de grosses ou petites molécules, qu'il s'agisse de substrats naturels du métabolisme endogène ou de xénobiotiques. Ce sont généralement les oxydases finales d'une chaîne de transport d'électrons.

L'abréviation P450 provient de la spectrophotométrie. Lorsque ces enzymes sont à l'état réduit et complexées avec le monoxyde de carbone, le pic d'absorbance se situe à une longueur d'onde de 450 nm.

La réaction catalysée par les cytochromes P450 correspond à une activité monooxygénase :

$$RH + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow ROH + H_2O + NADP^+$$

# DOSSIER K-KLINIK

- un groupe hydroxyle est formé avec un atome d'oxygène provenant d'une molécule d'oxygène ($O_2$),
- l'autre atome d'oxygène étant réduit en eau ($O_2$) à l'aide du NADPH :

On connaît plus de 18 000 protéines differentes dans la famille des cytochromes P450. Ces enzymes ont été identifiées aussi bien chez des animaux que chez des plantes, des mycètes, des protistes, des bactéries, des archées et, même des virus.

## COMMENT FONCTIONNENT LES ENZYMES CYP450

Le cycle catalytique du CYP comprend sept phases :

**1re étape :** le substrat se lie à l'enzyme CYP, induisant un changement de conformation et un changement d'état de spin du fer hémique.

**2e étape :** la réaction de réduction initiale du groupe de l'hème (technicien d'assistance$^{3+}$).

Le NAD (P) H transfère un électron à l'hème via la chaîne de transfert d'électrons, formant ainsi le technicien de assistenza$^{2+}$.

**3e étape :** l'oxygène se lie au groupe$^{2+}$, formant $(FeO_2)^{2+}$, qui devient finalement $(FeO_2)^{3+}$ ; une molécule plus stable.

**4e étage :** C'est la deuxième réaction de réduction, qui forme$(FeO_2)^{3+}{}_2$.

**5e étape :** $(O_2)^{2-}$ réagit alors avec deux protons en coupant la liaison entre les deux molécules d'oxygène et les formations $(FeO)^{3+}$.

**6e étape :** L'atome d'oxygène direct de l'hème est ensuite transféré sur le substrat.

**7e étape :** le produit est libéré de l'enzyme et l'état enzymatique initial est rétabli.

## LES ENZYMES DE CYP450 CHEZ L'HOMME

Chez les humains, les enzymes CYP se trouvent principalement dans le réticulum endoplasmique et les mitochondries des cellules du foie. Ces protéines membranaires directes sont incluses dans le métabolisme de nombreux substrats nocifs, tels que les médicaments et les toxines.

Les enzymes CYP jouent un rôle tout aussi important dans la synthèse de nombreux substrats utiles, tels que les hormones stéroïdiennes (les œstrogènes et la testostérone), les acides gras et les stérols (cholestérol et les acides biliaires).

Jusqu'à présent, 57 gènes différents du CYP appartenant à 18 familles de protéines ont été identifiés dans le génome humain. Certaines de ces enzymes ont des objectifs très spécifiques, tels que l'aromatase, qui ne vise que les androgènes pour les convertir en œstrogènes. Cependant, certains gènes du CYP ont une large gamme de fonctions.

## ENZYMES DE CYP450 DANS LE METABOLISME DES MEDICAMENTS

L'un des rôles étudiés des enzymes CYP est leur participation au métabolisme des médicaments. Ces protéines gèrent la vitesse à laquelle les médicaments sont décomposés et la durée de leur présence dans l'organisme.

Une enzyme hyperactive du CYP 450 rendra un médicament inefficace et le patient ne ressentira aucun avantage à le capturer. Cependant, si ces enzymes ne sont pas suffisamment actifs, le médicament peut rester dans le corps pendant une durée prolongée, entraînant une toxicité.

Parmi toutes les différentes protéines du CYP présentes dans le corps humain, six d'entre elles sont incluses dans le métabolisme de 90% des médicaments.

Ces protéines sont le CYP1A2, le CYP2C9, le CYP2D6, le CYP3A4 et le CYP3A5.

Les plus importantes sont le CYP3A4 et le CYP2D6.

## VARIATIONS GENETIQUES AFFECTANT L'ACTIVITÉ DE L'ENZYME CYP450

La variabilité génétique au sein de ces enzymes influence grandement le taux de distribution des médicaments. Certains médicaments peuvent également inhiber ou activer l'enzyme, voire provoquer des interactions médicamenteuses néfastes et des effets indésirables. Par exemple, environ 1 personne sur 15 peut avoir une réponse trop réactive aux bêta-bloquants en raison de la variation génétique.

## FACTEURS NON GÉNÉTIQUES AFFECTANT L'ACTIVITÉ DE L'ENZYME CYP450

Outre la variabilité génétique, d'autres facteurs peuvent influer sur la fonction de ces enzymes. L'alimentation est un exemple. Le jus de pamplemousse contient une molécule appelée flavanol, qui a des effets inhibiteurs sur l'enzyme CYP et peut ralentir le métabolisme des médicaments, ce qui en renforce les effets.

# DOSSIER K-KLINIK

Les autres aliments qui activent les enzymes CYP comprennent les aliments crucifères grillés au charbon de bois et les légumes (par exemple le brocoli).

Le tabagisme est un autre facteur non alimentaire qui affecte la fonction de ces enzymes. Le tabagisme active le CYP1A2, augmentant la vitesse à laquelle les médicaments sont métabolisés.

## ENZYMES CYP ET MÉDECINE PERSONNELLE

Des recherches approfondies sont effectuées sur les enzymes CYP dans le domaine de la médecine personnelle. Avec l'analyse du changement du gène CYP450, une dose de médicament efficace peut être prescrite, augmentant les chances de succès du traitement.

Le gène CYP2C9, inclus dans le métabolisme de la warfarine, est un exemple de gène étudié comme cible potentielle en médecine personnelle.

Le produit protéique de ce gène gère la quantité de warfarine requise par chaque patient. En conséquence, il a été suggéré que, en identifiant la variante spécifique du gène que possède un patient, des décisions éclairées pourraient être prises concernant le dosage. Cela peut exclure la possibilité d'une hémorragie interne, d'un terrain d'entente et d'un effet secondaire potentiellement dangereux de la warfarine.



## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme des substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP 1-2-3) et sous-familles (CYP 1A - 2C - 2D - 3A) ; CYP1A2 ; CYP2C8 ; CYP2C9 ; CYP2C19 ; CYP2D6 et CYP 3A4.

Toutes ces CYP sont impliquées dans le métabolisme des médicaments suivants :

Le métabolisme des médicaments, essentiellement hépatique, fait intervenir le plus souvent plusieurs CYP.

Chez l'homme, le CYP3A4 est quantitativement le plus important : les 30 % et 50 % du contenu du CYP450, et est également présent au niveau intestinal (entérocytes). Les médicaments métabolisés sont notamment inclus dans l'intermédiaire du CYP3A4. Quand le médicament est neutralisé par une ou plusieurs enzymes, sur le substrat de cette enzyme.

Une liste de medicaments, non exhaustifs (principes actifs) métabolisés préférentiellement par un CYP, et donnant lieu à une interaction cliniquement signifiante, est présentée dans le tableau ci-dessous.

### Modifications d'activité des enzymes du CYP450

Ces modifications peuvent être induites par des substances exogènes, souvent des médicaments.

### Augmentation de l'activité enzymatique

Elle est le fait de substances inductrices, majorant la synthèse et l'activité des CYP

- certains médicaments, surtout des anti-infectieux et des anti-convulsivants,
- le millepertuis, à la fois plante et médicament,
- le tabac,
- l'alcool (en prise chronique).

L'augmentation de la quantité d'enzymes augmente le métabolisme, et donc l'élimination des médicaments, ce qui réduit leur temps de présence dans l'organisme.

L'induction n'est pas spécifique d'une seule enzyme, mais concerne principalement les CYP 2C, et 3A.

L'induction est progressive et atteint son maximum en 10 à 15 jours.

De la même façon, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

### Diminution de l'activité enzymatique

Elle est le fait de substances inhibitrices, principalement médicamenteuses :

- antifongiques azolés, certains macrolides, inhibiteurs de protéases, antagonistes des canaux calciques bradycardisants
- pamplemousse (fruit ou jus).

L'inhibition, à l'inverse de l'induction, s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP, et répond schématiquement à deux mécanismes :

- une inactivation irréversible du CYP par l'inhibiteur,
- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances
  - administrée simultanément,
  - fixées et métabolisées par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquent, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice, pour l'enzyme considérée, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. En fonction de leur degré d'affinité pour une enzyme, certains médicaments vont inhiber le métabolisme des médicaments moins affines, et, de la même façon, voir leur métabolisme inhibé par des médicaments plus affines qu'eux sur cette enzyme.

## CONSÉQUENCES PRATIQUES

- Dans l'AMM, les principales voies métaboliques et les enzymes impliquées dans le métabolisme du médicament doivent être identifiées (information précisée dans la rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Ceci définit de quelle(s) enzymes le médicam ent est un substrat.
- Mais l'AMM doit également préciser le potentiel inhibiteur et / ou inducteur d'un médicament, c'est-à-dire son potentiel à entraver ou accélérer sa capacité de métabolisation.
- L'inhibition et l'induction enzymatiques sont deux propriétés distinctes, qui peuvent exister pour une même substance.
- En cas d'association médicamenteuse, il convient de vérifier la présence d'inducteurs ou d'inhibiteurs :
  - Leur association à des médicaments à risque doit être prise en compte, et se révèle d'autant plus

# DOSSIER K-KLINIK

délicate que la marge thérapeutique du médicament associé est étroite, voire impose un suivi des concentrations (TDM - Therapeutic Drug Monitoring).

- Les inducteurs, en accélérant le métabolisme de certains médicaments, peuvent, par diminution de leurs concentrations plasmatiques, entraîner des diminutions notables d'efficacité aux conséquences graves (par exemple, rejet de greffe avec des immunosuppresseurs, échec d'une contraception orale, déséquilibre d'un traitement anticoagulant, échec du traitement antirétroviral, etc.).
- Les inhibiteurs, en ralentissant le métabolisme de certains médicaments, peuvent, par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables avec des conséquences parfois graves (par exemple, torsade de pointes en présence de pimozide, ergotisme en présence d'ergotamine, ou rhabdomyolyse en présence de certaines statines).

– Dans certains cas, pour contrebalancer l'effet de l'interaction, il est recommandé de modifier la posologie du médicament associé à un inducteur ou à un inhibiteur :
  - augmentation avec un inducteur
  - diminution avec un inhibiteur

Les recommandations d'adaptation posologique font en général l'objet d'une précaution d'emploi, plus rarement d'une association déconseillée.

– L'adaptation posologique préconisée peut parfois être guidée :
  - par la mesure des concentrations plasmatiques du médicament associé, en cas de médicaments à marge thérapeutique étroite : immunosuppresseurs, anticonvulsivants, digoxine, clozapine, lithium...
  - par le suivi d'autres paramètres : INR et antivitamines K, ECG et antiarythmiques, statines et CPK

Dans tous les cas, ces contrôles ne dispensent pas d'un suivi clinique.

L'arrêt d'un inducteur ou d'un inhibiteur doit s'accompagner :

- d'un retour à la posologie initiale du médicament associé
- d'un suivi d'autant plus rigoureux que le médicament associé a une marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire un maniement délicat, avec suivi biologique.



**Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.**

| CYP | Principes actifs (substrats) | Inhibiteurs | Inducteurs |
|---|---|---|---|
| 1A2 | • clozapine*<br>• ropirinole<br>• méthadone*<br>• théophylline*<br>• caféine | • fluvoxamine<br>• énoxacine,<br>• ciprofloxacine | Induction du CYP1A2 :<br>• tabac |
| 2C8 | • paclitaxel<br>• répaglinide | • gemfibrozil<br>• clopidogrel<br>• triméthoprime | |
| 2C9 | • antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluindione | • iconazole | |
| 2C19 | • phénytoïne*<br>• diazépam | • voriconazole<br>• ticlopidine | |
| 2D6 | • tamoxifène métoprolol dans *l'insuffisance cardiaque* flécaïnide, propafénone | • fluoxétine, paroxétine divers (bupropion quinidine, terbinafine, cinacalcet) | |
| 3A4 | • rivaroxaban, apixaban<br>• inhibiteurs de la tyrosine kynase | • inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir<br>• cobicistat | |

# DOSSIER K-KLINIK

| CYP | Principes actifs (substrats) | Inhibiteurs | Inducteurs |
|---|---|---|---|
| | • pimozide | • cobicistat | |
| | • immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) | • antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) | Induction des CYP 2C / 3A (CYP2D6 non inductible) : |
| | • IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) | • macrolides (érythromycine, clarithromycine, | • millepertuis<br>• anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) |
| | • ergotamine, *dihydroergotamine* | télithromycine, josamycine) | • anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, |
| | • amiodarone, disopyramide | • amiodarone<br>• diltiazem, vérapamil | |
| | • midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone | • pamplemousse (jus ou fruit) | (griséofulvine ) |
| | • simvastatine, atorvastatine | | |
| | • vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide | | |

## CONCLUSION



Comme déjà mentionné, les cytochromes ont été décisifs au cours de l'évolution, y compris chez l'homme. Les cytochromes sont réputés pour leur polyvalence, car ils catalysent différents substrats, ajoutant de l'oxygène et apportant des modifications métaboliques, telles que l'hydroxylation de chaînes aliphatiques ou de cycles aromatiques, la formation d'époxydes, la désalkylation ou des réactions d'oxydation.

Ils peuvent également être impliqués dans la biosynthèse des hormones stéroïdiennes, dans l'élimination de ces hormones après conjugaison avec des substances hydrophiles, dans la biosynthèse de certains eicosanoïdes, dans l'activation / inactivation de médicaments, et dans la production de substances mutagènes, et carcinogènes.

Il est bon de se rappeler que ces réactions surviennent principalement dans le foie et qu'elles font partie du processus de détoxification. Une autre caractéristique est leur induction. En présence de certains stimulants, administrés à plusieurs reprises, ils peuvent être synthétisés.

Les cytochromes P450 sont les principaux acteurs de la détoxification de l'organisme, pouvant agir sur un grand nombre de substrats différents, à la fois exogènes (médicaments et toxines d'origine externe) et endogènes (déchets de l'organisme). Ils participent souvent à des complexes jouant le rôle de chaîne de transport d'électrons, appelés systèmes contenant du P450.

Cas clinique présenté par :
K-KLINIK Magazine

# K-KLINIK-4

Cas clinique expertisé par :
Dr MAILLIET Georges
Médecin spécialiste en Pneumologie
Esch-sur-Alzette, Luxembourg

# *Expectorations franchement purulentes*

## *Anamnèse*

M. D. Jean-Pierre, âgé de 75 ans, vous est adressé par son médecin traitant, pour une prise en charge hospitalière de son infection broncho-pulmonaire traitée par Ciproxine 500® (Ciprofloxacine) pendant 15 jours, sans grand succès.

A l'examen clinique, vous trouvez :

| | |
|---|---|
| Température : | 37°C |
| Saturation : | 90 % sous air ambiant |
| TA : | 150 / 75 (mm Hg) |
| Pouls : | 95 / mn |

Signes fonctionnels :

- Toux grasse et productive
- Expectoration jaune verdâtre
- Majoration de sa dyspnée d'effort
- Absence de cyanose
- Absence de fièvre et / ou frissons
- Absence de douleur thoracique

Biologie à l'entrée :

| | |
|---|---|
| Hb | 11,3 g / dl |
| Leucocytes | 18.570 G / l |
| PNN | 14.380 G / l |
| Plaquettes | 749 G / l |
| CRP | 181 mg / l |
| DFG | 65 ml / mn / m² |



1- Quelle est votre conduite à tenir (CAT) ? Argumentez.

2- Quel est votre diagnostic ?

3- Quels examens demandez-vous pour confirmer votre diagnostic ? Justifiez.

Voici votre imagerie demandée. TDM

4- Interprétez.

**Vous avez demandé un ECBC et son antibiogramme.**

Examen bactériologique (LNS) :

- nombreuses colonies de Pseudomonas aeroginosa
- nombreux polynucléaires
- nombreuses hématies
- culture mycologique : négative

5- Interprétez.

6- Quelle est la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse ?

**1- Quelle est votre conduite à tenir (CAT) ? Argumentez.**

Il faut revoir l'histoire du patient avec ses traitements, ses ATCDs, les allergies. Y a-t-il eu des séjours hospitaliers récents. Dans le cas présent, le sujet est porteur d'une BPCO post-tabagique sévère, il a bénéficié récemment d'une chirurgie de l'épaule suivie d'une pneumonie, il a bénéficié d'une lobectomie pour cancer 9 ans auparavant. Le bilan sanguin nous montre un syndrome inflammatoire majeur avec CRP 181 mg / l. Le scanner montre une foyer de pneumopathie LSD, une pleurésie droite, un aspect remanié de l'hémichamp thoracique gauche. La culture de l'expectoration montre un Pseudomonas, quelle est la sensibilité aux antibiotiques ?

**2- Quel est votre diagnostic ?**

Pneumonie LSD, pleurésie soit secondaire à l'infection soit dans le cadre d'une insuffisance cardiaque associée. Remaniements post-opératoires de l'hémichamp pulmonaire gauche. Les images CT plus basses montrent des bronchectasies gauche en grappe assez importantes.

**3- Quels examens demandez-vous pour confirmer votre diagnostic ? Justifiez.**

On réalise une analyse de l'expectoration et une bronchofibroscopie après arrêt de la ciproxine. Evaluation de la fonction cardiaque par échographie. Bilan sanguin pour évaluation de la NFS, CRP…

**4- Interprétez.**

L'expectoration montre un Pseudomonas multisensible. L'analyse du crachat ne renseigne pas sur le nombre de cellules épithéliales, il y a de nombreux leucocytes (combien ?). Dans le doute, on réalise un nouveau prélèvement quantitatif.

**5- Interprétez.**

Dans ce cas, le patient a bénéficié d'un traitement antibiotique IV (Intra-Veneuse) avec guérison de l'infection. Cependant, malgré ce traitement, le patient continue d'avoir des expectorations purulentes avec des épisodes de surinfection récurrente en rapport avec les bronchectasies.

**6- Quelle est la prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse ?**

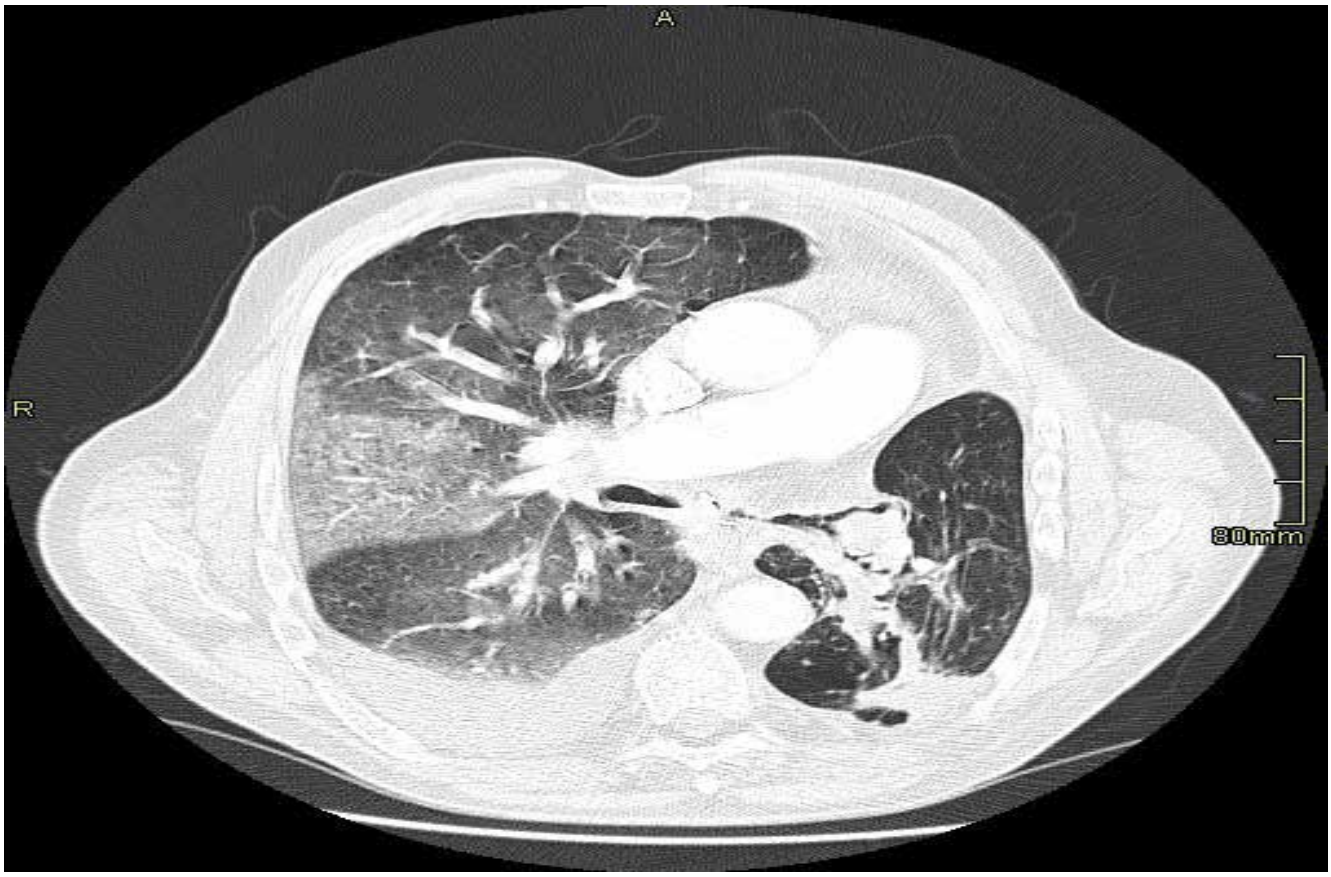
Dans la prise en charge globale, au long cours, on distingue la prise en charge (PEC) médicamenteuse et la prise en charge non médicamenteuse.

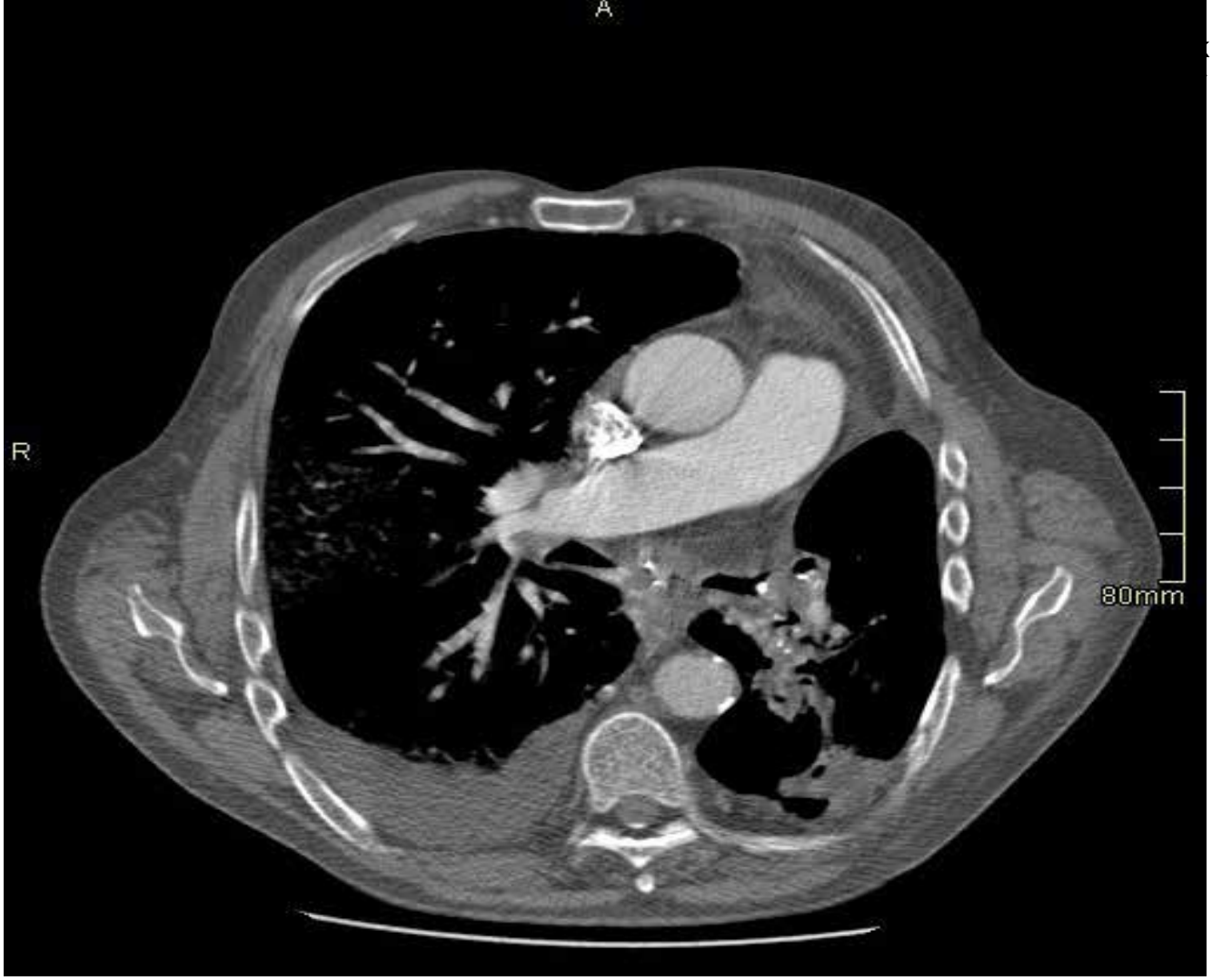
**Dans la prise en charge médicamenteuse :**

- Pour diminuer le nombre d'infections et pour diminuer la charge bactérienne, il fut décidé d'ajouter un traitement par **Tobramycine** en inhalation.
- Revoir et réadapter le traitement de base selon les nouvelles recommandations.
- Vaccination contre la grippe saisonnière tous les ans.
- Vaccination contre pneumocoque selon la nouvelle procédure.

**Dans la prise en charge non médicamenteuse :**

- La kinésithérapie respiratoire, une fois par jour, permet d'évacuer les secrétions, et surtout de dégager les voies respiratoires.
- Un séjour en rééducation et / ou en revalidation respiratoire permet également d'augmenter les capacités physiques du patient, donc son confort de vie.




A
R
80mm

A
R
80mm

EMPLACEMENT PUBLICITAIRE
NON ACCESSIBLE VERSION WEB

Cas clinique présenté par :
K-KLINIK Magazine

# K-KLINIK-5

Cas clinique expertisé par :
Dr MANAVI H-R
Médecin spécialiste en Gériatrie
Esch-sur-Alzette, Luxembourg

# *Docteur, ça ne va plus à la maison !*

## *Anamnèse*

Mme J. Fernanda, âgée de 72 ans, a été adressée, par son médecin traitant, aux urgences pour une prise en charge.

En effet, il y a 48 heures, lors du repas du soir, elle aurait fait une fausse route alimentaire, d'après sa sœur qui s'occupe d'elle à domicile.

Dans ses antécédents, on note : maladie de Parkinson (très avancée) / maladie d'Alzheimer (sévère) / Etat grabataire / ACFA / HTA / Hypothyroïdie

## *Examen clinique*

A l'examen clinque, votre trouvez l'abdomen très sensible avec un fécalome au toucher rectal.

Auscultation pulmonaire : crépitants à droite

Par ailleurs, les urines prélevées pour un ECBU sont troubles et très mal odorantes.



1- Vous êtes de garde aux urgences, quelle est votre conduite à tenir ? Détaillez.

2- Que suspectez-vous ? Argumentez.

3- Quels examens complémentaires demandez-vous ?

Le bilan sanguin que vous avez demandé vient d'être imprimé :

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Hb | 14,3 | g / dl | $Na^+$ | 142 | mmol / l |
| Leucocytes | 17.920 | G / dl | $K^+$ | 3,6 | mmol / l |
| PNN | 15.390 | G / dl | $Cl^-$ | 105 | mmol / l |
| Dimères | 1310 | ng / ml | DGF > | 60 | ml / mn / $m^2$ |
| CRP | 139 | mg / l | | | |

Le résultat de l'ECBU montre : la présence, en nombre, de E.Coli. Sensible aux antibiotiques.

ANTIBIOGRAMME

| | | |
|---|---|---|
| **Penicilline** | | |
| Ampicilline | Totapen® | Sensible |
| Amoxicilline + Ac. clavulinique | Augmentin®, Clavucid® | Sensible |
| Pipéracilline + Tazobactam | Tazocin® | Sensible |
| Méropénème | Meronem® | Sensible |
| **Céphalosporines** | | |
| G2 : Céfoxitine | Méfoxin® | Sensible |
| G2 : Céfuroxime | Zinacef® | Sensible |
| G3 : Céfotaxime | Claforan® | Sensible |
| G3 : Ceftazidime | Fortum®, Glagidim® | Sensible |
| G4 : Céfépime | Maxipime® | Sensible |
| **Aminosides** | | |
| Gentamicine | Géomycine® | Sensible |
| **Quinolones** | | |
| Ciprofloxacine | Ciproxine® | Sensible |
| Norfloxacine | Zoroxin® | Sensible |
| Lévofloxacine | Tavanic® | Sensible |
| **Divers** | | |
| Triméthoprime + Sulfaméthoxazole | Bactrim®, Eusaprim® | Sensible |
| Furanes | Furadantin®, Urfadyn® | Sensible |
| Fosfomycine | Monuril® | Sensible |
| Triméthoprime | | Sensible |

4- Interprétez l'ECBU et son antibiogramme.

5- Choisissez l'antibiotique en 1re intention et en cas d'allergie.

6- Interprétez l'imagerie.

**1- Vous êtes de garde aux urgences, quelle est votre conduite à tenir ? Détaillez.**

Vous êtes de garde aux urgences, et Mme J. Fernanda est une patiente typiquement gériatrique (caricaturalement !) : âgée, grabataire, polypathologique, complètement dépendante…

Bien sûr, ce cas clinique traite, d'une façon générale, une rupture brutale d'un maintien à domicile d'une patiente complètement dépendante.

Donc, vous n'avez pas d'autre choix possible que de l'hospitaliser, de préférence de courte durée pour faire le bilan complet, trouver l'étiologie et / ou le facteur déclenchant, afin de traiter le plus rapidement possible.

- Hospitalisation en gériatrie aiguë sinon en médecine,
- Examen clinique (neurologique) complet
- Bilan sanguin complet
- ECBU (antibiogramme)
- Rx Pul.
- ASP

**2- Que suspectez-vous ? Argumentez.**

Compte tenu des éléments à notre disposition, nous pouvons évoquer trois hypothèses diagnostiques :

1. **Pneumopathie d'inhalation**

   Arguments en faveur du diagnostic : notion de fausse route.

2. **Infection urinaire**

   Arguments en faveur du diagnostic : urines malodorantes et troubles.

3. **Syndrome sub-occlusif / fécalome**

   Arguments en faveur du diagnostic : présence de fécalome au TR (Toucher Rectal)

Bien sûr, on peut avoir un seul diagnostic, deux ou les trois à la fois (c'est typiquement de la gériatrie !)

**3- Quels examens complémentaires demandez-vous ?**

Examens complémentaires :

**Biologie sanguin**

- NFS :
  - Recherche d'une hyperleucocytose (PNN : infection bactérienne // lymphocytes : infection virale)
  - Anémie
  - Hyperplaquettose (syndrome inflammatoire)
- Ionogramme sanguin : Eliminer un trouble électrolytique
- Urée
- Créatinine
- DFG

  } évaluation de la fonction rénale
- D dimères : Si < 500 absence de thrombose et/ ou embolie pulmonaire
- CRP : recherche d'un syndrome inflammatoire
- Bilan nutritionnel : albumine / pré-albumine / perte de poids
- Bilan hépatique : (ASAT, ALAT, Gamma GT) recherche de stase biliaire
- Lipasémie : recherche de pancréatite aiguë/ chronique
- Enzymes cardiaques (CPKMB, troponine, BNP) : recherche d'insuffisance cardiaque et / ou souffrance myocardique
- Hormones thyroïdiennes : TSH et T4 à la recherche de dysthyroïdie
- Acide urique
- Calcium

**Urines**

- ECBU et bandelette urinaire : recherche d'infection urinaire (prostatite chronique chez l'homme)

**Imageries**

- ASP : transit, surcharge stercorale, calcification, fécalome, calcul radio-opaque (urinaire/ vésiculaire).
- Radio pulmonaire face + profils (radiographie pulmonaire) : recherche d'un foyer, un épanchement, une tumeur, une masse suspecte…)
- TDM cérébrale
- TDM abdomino-pelvienne

**4- Interprétez l'ECBU et son antibiogramme.**

L'ECBU est positive à E Coli, avec un nombre supérieur à 100 000 000 (> $10^8$).

Le germe, E. Coli, est sensible à tous les antibiotiques : c'est un germe de ville ! (Contrairement à un germe hospitalier)

De façon générale, un ECBU positif ne signifie pas une infection urinaire.

De même, les urines malodorantes ne donnent pas, non plus, le feu vert pour commencer les antibiotiques !

Pour pouvoir introduire les antibiotiques, il est nécessaire d'avoir :

- Signes cliniques urinaires (pollakiurie / dysurie / brûlures urinaires) …
- Température : fièvre / frissons
- Nombres des bactéries superior à $10^6$ (> 1000 000)

**5- Choisissez l'antibiotique en 1re intention et en cas d'allergie.**

D'une façon générale, le choix initial d'un antibiotique est fonction de certains critères :

- La bactérie

  l'antibiotique doit inclure dans son spectre la bactérie (sensibilité)
- Le foyer infectieux (site infectieux)

  il est impératif que l'antibiotique diffuse et se concentre dans le site infectieux
- Le coût écologique

  toute antibiothérapie, même de courte durée, va sélectionner des bactéries résistantes. Pour éviter où diminuer ce phénomène, il faut choisir un antibiotique à spectre le moins étendue.
- Le coût économique

  A effets comparables, prescrire l'antibiotique le moins cher.

- Le patient

  l'état clinique et immunologique du patient peut modifier le choix classique d'antibiotique.

- Allergie

  en cas d'allergie, ne pas prescrire l'antibiotique concerné.

- La voie d'administration

  la voie orale est la voie d'administration préférentielle.

  Les voies intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire sont des voies en cas d'urgence et / ou cas grave.

Donc, ici, dans ce cas concret, le meilleur choix peut être :

**Totapen®** (Ampicilline) 2 g / 24 h à dose efficace, per os

et en cas d'allergie à la **Penicilline :**

**Bactrim® fort** (matin et soir) à dose efficace, per os

ou

**Furadantin®** 300 mg / jour à dose efficace, per os

Pour des raison déjà énumérées ne pas prescrire Augmentin® ou Géomycine® seule.

**6- Interprétez l'imagerie.**

Il s'agit d'une TomoDensitoMétrie **(TDM)**

Une **coupe frontale**

Qui montre les **3 étages :**

**Thoraco – Abdomino – Pelvien**

A l'étage pelvien, on note la présence d'un fécalome géant qui écrase, littéralement, la vessie.

Ceci provoque une stase urinaire, secondaire à un obstacle (fécalome), qui est un élément fondamental dans les infections urinaires.

De même, le fécalome constitue à lui seule une occlusion (sub-occlusion) digestive.

EMPLACEMENT PUBLICITAIRE
NON ACCESSIBLE VERSION WEB

EMPLACEMENT PUBLICITAIRE
NON ACCESSIBLE VERSION WEB

EMPLACEMENT PUBLICITAIRE
NON ACCESSIBLE VERSION WEB