

GROUPE DE PAIRS DE L'AMICALE CANEUM

Compte rendu de la séance du 16/02/2023

Secrétaire : Dr VERNIER

Modérateur : Dr BONFILS

1 - DOSSIERS PRESENTES PAR LE GROUPE :

Dossier 1 : Homme de 21 ans, diarrhée et vomissements, idem au travail, GEA, arrêt de travail, prescription de Vogalene

Dossier 2 : Femme de 45 ans, résultat de prélèvement vaginal pour pertes, Gardnarella et strepto B, traitement par Amox 3 jours, contrôle à 2 mois toujours gardnarella et mycoplasme. En plus anémie ferriprive. Traitement par Flagyl ovule et Zithromax pour mycoplasme, recharge en fer. Faut-il un PV de contrôle ?

Dossier 3 : Homme de 74 ans cancer pulmonaire et cancer de la prostate, toux suite à une grippe examen ras – Toux post-infection virale – Tamiflu aucun intérêt (HAS 2020)

Dossier 4 : Femme de 58 ans, profil particulier, IMC à 13, a été vue par un médecin pour asthénie et fièvre, bio infection, mise sous roxithromycine, patiente revue toujours pareil, demande de scanner TAP = pneumopathie, le lendemain plus de fièvre, prolongation de l'antibiotique, guérison – intérêt de la radio des poumons dans le diagnostic de foyer pulmonaire, interactions roxithromycine

Dossier 5 : Femme de 38 ans, renouvellement de traitement de lactulose – prise en charge de la constipation chronique (déféco IRM...)

Dossier 6 : Homme de 47 ans, coureur, douleur tendon d'Achille droit, idem en 2016, kiné, et troubles de la mémoire = demande de consultation mémoire

Dossier 7 : femme de 67 ans traitée par Telmisartan 80, renouvellement

Dossier 8 : Enfant de 2 ans, rhino et otites à répétition et départ à la montagne, otite séro-muqueuse bilatérale, traitement préventif de Solupred, paracentèse et audiométrie
Dossier 9 :
Dossier 10 :

Question(s) à traiter : Devant un adulte qui se plaint de troubles de la mémoire, quels sont les signes d'alerte qui doivent conduire à poursuivre les explorations ?

2 - REPONSES A LA QUESTION POSEE LORS DE LA SEANCE PRECEDENTE :

Traitement et cortisone

Has 2023 et Revus suisse (cf annexes)

Pour traitement de corticoïde de plus de 7,5mg pendant plus de 3 mois

Les preuves sont très faibles avec biphosphanates

3 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES APPORTEES PAR LE GROUPE :

Dans les allergies pédiatriques aux antibiotiques, 10% seulement sont des éruptions dues aux antibiotiques

Intérêt du traitement de la rhinite chronique chez l'enfant pour éviter des complications stomatologiques

Revue Cochrane : objectif des chiffres tensionnels en dessous de 16/10 pas mieux que 13/7 sur les complications cardiovasculaires sur 3,7 ans (cf annexe)

Age moyen diagnostic du cancer du poumons – plus bas chez cannabis +tabac (53ans), tabac seul 68 ans, non tabagique 73 ans – 6 fois plus de risque cannabis par rapport tabac

Endosleeve - intérêt, risque faible 2% de complications

Hépatite E – mortalité pour la femme enceinte élevée, forme chronique chez les immunodéprimés, 70.000 décès par an dans le monde, complication par Guillain barré, atteinte de Parsonage et Turner (cf annexe)

4 - ECARTS PAR RAPPORT A LA PRATIQUE RECOMMANDEE PAR HAS :

Vogalene dans la GEA

5 - SYNTHESE DES AMELIORATIONS PROPOSEES DU PARCOURS ET DE LA COORDINATION DES SOINS :

6 - SYNTHESE DES CAS COMPLIQUES :

7 - AUTRES QUESTION ET ECHANGES - DISCUSSION LIBRE :

Cas clinique à préparer pour la prochaine séance le 16/03/2023 : 13ème dossier du 13/02/2023

FICHE

Bon usage des médicaments de l'ostéoporose

Validée par le Collège le 5 janvier 2023

L'ostéoporose est une maladie osseuse caractérisée par une réduction de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture. L'objectif de son traitement est de prévenir la survenue de fractures.

L'essentiel

- ➔ Les médicaments utilisés en 1ère intention sont les bisphosphonates, le raloxifène, le romosozumab et le téraparatide. Les bisphosphonates se différencient entre eux notamment par leur tolérance, leur rythme et leur voie d'administration. Le dénosumab est un traitement de 2^e intention en relais des bisphosphonates chez les patientes ménopausées à risque élevé de fracture. Le raloxifène est réservé aux sujets à faible risque de fracture périphérique. Le romosozumab est à utiliser uniquement chez les patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère, avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisations pour angor instable). Le téraparatide est utilisé uniquement chez les patients ayant au moins 2 fractures vertébrales.
- ➔ Avant d'instaurer un traitement, il convient :
 - de corriger une éventuelle carence en calcium et/ou en vitamine D ;
 - de rappeler l'importance du sevrage tabagique ;
 - de rappeler l'importance de l'exercice physique et de la prévention des chutes.
- ➔ Un traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose (T-score ≤ -2,5) est indiqué uniquement devant un risque fracturaire élevé. Celui-ci dépend de la densité minérale osseuse (DMO) et des autres facteurs de risque de fracture.

Quelques rappels en bref

Densité minérale osseuse et T-score

La DMO est mesurée par ostéodensitométrie réalisée sur deux sites osseux (rachis lombaire, extrémité supérieure du fémur).

La DMO s'exprime en T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux :

- T-score supérieur à - 1 : densité normale.
- T-score inférieur ou égal à - 1 et supérieur à - 2,5 : ostéopénie.

- T-score inférieur ou égal à - 2,5 : ostéoporose

Ostéoporose sévère

L'ostéoporose sévère est définie par un T-score \leq - 2,5 en présence d'au moins un antécédent de fracture.

Fracture dites « sévères » : fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'extrémité supérieure de l'humérus, des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal. Ces fractures sont associées à un excès de mortalité.

Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :

- patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score $<$ -3) ou ayant un T score \leq -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier :
 - un âge $>$ 60 ans,
 - une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie \geq 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone,
 - un indice de masse corporelle $<$ 19 kg/m²,
 - un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère),
 - une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

Chez qui instaurer un traitement anti-ostéoporotique ?

Un **traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose est indiqué uniquement devant un risque fracturaire élevé**. Celui-ci dépend de la **densité minérale osseuse (DMO)** et des autres facteurs de risque de fracture*, notamment l'existence d'un antécédent de fracture de fragilité.

Devant une DMO inférieure à la normale, un bilan biologique est nécessaire pour rechercher une affection maligne endocrinienne ou métabolique justiciable d'un traitement spécifique.

Dans la majorité des cas (T-score inférieur ou égal à - 2,5 et supérieur à - 3), une DMO inférieure à la normale isolée ne suffit pas pour décider de traiter. La décision thérapeutique (voir arbres décisionnels pages 4 et 5) dépend aussi de l'existence d'autres facteurs de risque de fracture*.

*Facteurs de risque de fracture (en dehors d'une DMO basse)

Chez l'ensemble des patients :

- fracture de fragilité, vertébrale ou périphérique, de décou-verte clinique ou radiologique (il faut rechercher une cause tumorale, une ostéoporose secondaire, etc.) ;
- corticothérapie systémique en cours (≥ 3 mois consécutifs, à une posologie $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone) ;
- autre traitement ou affection responsable d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (dont l'androgéno- ou l'estrogénoprivation chirurgicale [orchidectomie, ovariectomie] ou médicamenteuse [agonistes de la Gn-RH, anti-aromatases]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive ;
- âge > 60 ans ; tabagisme ;
- immobilisation prolongée.

De plus, chez la femme ménopausée :

- corticothérapie systémique passée (≥ 3 mois consécutifs, à une posologie $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone) ou en cours ;
- IMC < 19 kg/m² ;
- ménopause avant 40 ans ;
- fracture de fragilité du col fémoral chez un parent du premier degré.
- **Certains facteurs cliniques n'accroissent pas le risque d'ostéoporose, mais le risque de chute :**
 - alcoolisme ;
 - baisse de l'acuité visuelle ;
 - troubles neuromusculaires et/ou orthopédiques.

Comment instaurer un traitement de l'ostéoporose ?

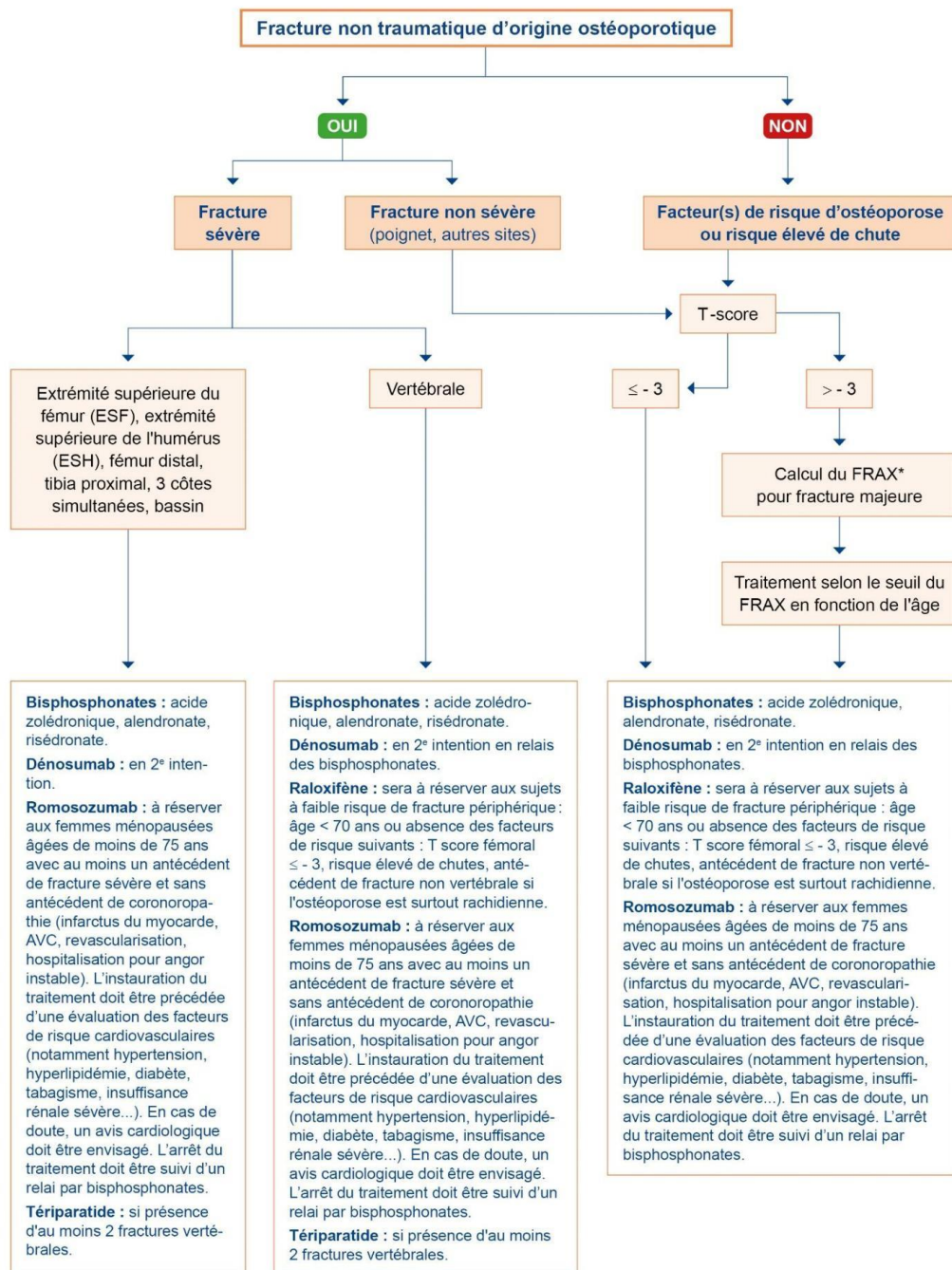
Avant tout traitement spécifique, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse.

On s'efforcera, le cas échéant, de rechercher le **sevrage tabagique**.

Par ailleurs, il faut rappeler que **l'exercice physique et la prévention des chutes** (conciliation médicamenteuse pour lutter contre le risque iatrogénique) font partie de la prise en charge globale des patients ostéoporotiques (Cf. [Haute Autorité de Santé - Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/osseuses/prevention-des-chutes-accidentelles)).

Les médicaments de l'ostéoporose appartiennent à plusieurs classes. Quel que soit le médicament utilisé, il faut tenir compte du fait qu'il s'agit d'un traitement de longue durée (plusieurs années) et dont l'efficacité ne se manifeste qu'à long terme. Il convient d'en tenir compte chez les patients dont l'espérance de vie est réduite. La décision médicale partagée est particulièrement importante pour ces traitements.

Stratégies dans l'ostéoporose post-ménopausique

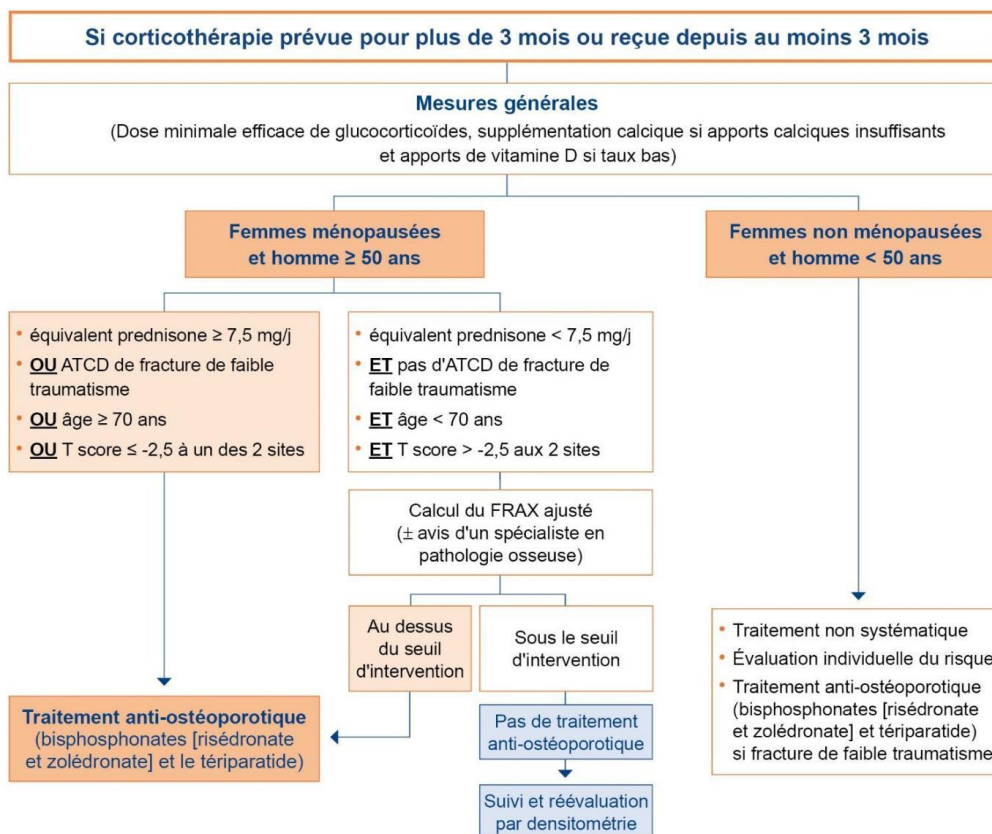


* Le FRAX est un outil développé par l'OMS qui permet de quantifier le risque individuel de fracture sous forme de probabilité de fracture à 10 ans. Son calcul est disponible sur le lien suivant : <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=12>

Conduite à tenir en cas de corticothérapie en cours

(à dose supérieure ou égale à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois)

La corticothérapie au long cours a pour conséquence une baisse rapide de la masse osseuse, maximale au cours de la première année de traitement. La perte osseuse liée à la corticothérapie résulte d'une augmentation précoce, mais transitoire, de la résorption osseuse et d'une diminution, plus tardive mais continue, de la formation osseuse. Ces perturbations du remodelage osseux aboutissent à des altérations caractéristiques de la microarchitecture osseuse pouvant influencer, conjointement à la baisse de la densité minérale osseuse, le risque de fracture. Le traitement préventif de l'ostéoporose cortisonique doit être envisagé dès lors que la dose quotidienne de corticoïdes atteint ou dépasse 7,5 mg d'équivalent prednisone et que la durée prévisible de la corticothérapie est supérieure à 3 mois.



Quelques particularités des médicaments de l'ostéoporose ¹

1. Les bisphosphonates

L'alendronate (Fosamax® et génériques, Steovess®, Bonasol®), le risédronate (Actonel® et génériques) et le zolédronate (Aclasta® et génériques) ont montré leur efficacité dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fracture vertébrale et de hanche chez les patientes à risque élevé de fracture, et sont remboursables dans cette indication. Ils se différencient entre eux par d'éventuelles autres indications (ostéoporose cortisonique, ostéoporose masculine, etc.), leur tolérance et leurs précautions d'emploi, leur rythme et leur voie d'administration. Ces différences, les caractéristiques cliniques et le choix du patient, permettent d'orienter la prescription vers l'un de ces médicaments.

Tous les bisphosphonates sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose masculine sauf l'association risédronate + calcium/ vitamine D3.

Chez les patients devant recevoir un bisphosphonate :

- il est recommandé d'effectuer un **bilan bucco-dentaire préalable**, suivi des soins nécessaires, en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose mandibulaire. Ce bilan devra être répété au moins une fois par an (comme dans la population générale) pendant toute la durée du traitement ;
- il faut informer le patient qu'un bisphosphonate par voie orale doit être pris **à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis** (sans se recoucher ensuite), et avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée (eau du robinet par exemple), pour réduire le risque de lésion œsophagienne. En revanche, Actonel® en comprimé gastro- résistant (risédronate) doit être pris immédiatement après le petit-déjeuner. Le comprimé doit aussi être avalé en position debout ou assise.

Bisphosphonates indiqués dans l'ostéoporose post-ménopausique

Dénomination commerciale	Dosage	Mode d'administration	Autres indications
Alendronate Fosamax® et génériques®, Bonasol® Steovess®	10 mg 70 mg	1 cp/j 1 cp/semaine	Traitement de l'ostéoporose masculine
Alendronate et vitamine D3 Fosavance® Adro- vance®	70 mg +2 800 UI ou 5 600 UI	1 cp/semaine	Traitement de l'ostéoporose masculine

¹ Seuls les médicaments ayant un service médical rendu sont présentés ci-dessous. Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de la transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

Risédrionate Actonel® et génériques	5 mg 35 mg 75 mg	1 cp/j 1 cp/semaine 1 cp/j x 2 j/mois	Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale, à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone. Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture
Risédrionate + calcium/ vitamine D3 ActonelCombi®	35 mg + 1 000mg/880 UI	1 cp 1 fois/semaine + 1 sachet les 6 jours suivants	
Zolédronate Aclasta® et génériques	5 mg	1 perfusion IV/an	Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture (notamment en cas de fracture de hanche récente lors d'un traumatisme modéré) Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie par voie générale au long cours chez la femme ménopausée

2. Les autres médicaments

Dénosumab (anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes) – Utilisation à limiter à la deuxième intention - Prolia® 60 mg SC

- Indication remboursable : traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour **réduire le risque de fracture vertébrale, non vertébrale et de hanche** chez les patientes à risque élevé de fracture (cf. page 1).
- Précautions spécifiques d'emploi:
 - il existe un risque infectieux (urinaire et des voies respiratoires supérieures, cellulite infectieuse) et un risque allergique (éruption cutanée).
 - le risque d'ostéonécrose de la mâchoire est similaire à celui observé avec les bisphosphonates.
 - Un risque de rebond du remodelage osseux lors de l'arrêt du traitement peut conduire, avec une fréquence mal définie, à des fractures vertébrales multiples, ce qui implique une attention particulière sur l'observance et de prévoir un traitement antirésorbeur par bisphosphonates à l'interruption du traitement.
 - l'exposition préalable aux bisphosphonates limiterait l'effet rebond sur les fractures vertébrales. Le traitement par dénosumab est donc un traitement de deuxième intention à utiliser en relais d'un traitement par bisphosphonates,
- Compte tenu de la mise en évidence d'une non-conformité importante de la prescription au périmètre de remboursement établi par la Commission de la Transparence et au regard des spécificités du produit, la Commission de la Transparence a proposé que la prescription initiale soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose (notamment rhumatologues, gynécologues, gériatres et internistes).
- Administration : une **injection sous-cutanée (60 mg) tous les 6 mois**.
- Médicament d'exception : la prescription doit être en conformité avec la fiche d'information thérapeutique sur une ordonnance d'un modèle particulier.
- Coût du traitement journalier (CTJ) : 0,97 € (non compris/le coût de l'acte infirmier d'injection).

Raloxifène – Efficacité démontrée seulement sur les fractures vertébrales - Evista® et Optruma® 60 mg comprimés

- Indication remboursable : prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour **réduire le risque de fracture vertébrale**, chez les patientes ayant une ostéoporose rachidienne à faible risque de fracture du col du fémur, âgées de moins de 70 ans, sans facteur de risque thrombo-embolique veineux et dont la carence vitamino-calcique aura été corrigée.
- Précautions d'emploi spécifiques : tenir compte des symptômes de la ménopause, des effets sur l'utérus et le sein et des risques et bénéfices cardio-vasculaires. Le raloxifène :
 - est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident thromboembolique veineux ou en cas d'accident thrombo-embolique veineux en évolution ;
 - est contre-indiqué en cas d'antécédent de cancer de l'endomètre ou de saignement génital inexplicable ;
 - doit être utilisé avec précaution chez les femmes ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou des facteurs de risque importants d'AVC (accident ischémique cérébral transitoire, fibrillation auriculaire, etc.).
- Administration : **une prise par jour**.
- CTJ : 0,43 € (boîte de 28), 0,41 € (boîte de 84).

Romozosumab – utilisation limitée aux femmes ménopausées âgées de moins de 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie– Evenity® 105 mg, solution injectable

- Indication remboursable : traitement des patientes ménopausées d'âge < 75 ans atteintes d'ostéoporose sévère avec un antécédent de fracture sévère et sans antécédent de coronaropathie (incluant les revascularisations et hospitalisation pour angor instable).
- Précautions spécifiques d'emploi:
 - ce médicament est contre indiqué chez les patientes avec un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Une évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaires est à établir avant l'instauration du traitement (notamment hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme, insuffisance rénale sévère...). En cas de doute, un avis cardiologique doit être envisagé
 - l'arrêt du traitement doit être suivi d'un relais par bisphosphonates
 - la prescription est réservée aux gériatres et aux rhumatologues spécialisés dans la prise en charge de l'ostéoporose
- CTJ : médicament non remboursable à ce jour.

Tériparatide - Chez les patients ayant au moins deux fractures vertébrales - Forsteo® 20 µg/80 µL solution injectable

- Indications remboursables :
 - traitement de l'ostéoporose post-ménopausique **pour réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique, mais non de la hanche, chez les femmes présentant déjà deux fractures vertébrales** ;
 - traitement de l'ostéoporose chez les hommes avec déjà deux fractures vertébrales ;

- traitement de l'ostéoporose cortisonique compliquée d'au moins deux fractures vertébrales chez les femmes et les hommes recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.
- Administration : **une injection sous-cutanée par jour**.
- Médicament d'exception. La durée totale maximale du traitement est de 24 mois. Le remboursement est limité à 18 mois.
- CTJ : 7,52 € (boîte de 1 seringue préremplie).
- Quatre spécialités biosimilaires sont disponibles.

Coût de traitement journalier des bisphosphonates (sur la base du tarif forfaitaire de responsabilité) ayant montré leur efficacité pour prévenir les fractures de vertèbres et de la hanche

Dénomination commune	Génériques	Princeps	
Alendronate 10 mg	0,32 €	Fosamax® 10 mg	NR
Alendronate 70 mg*	0,31 €	Fosamax® 70 mg	0,31 €
Risédrionate 5 mg	0,33 €	Actonel® 5 mg	0,54 €
Risédrionate 35 mg	0,33 €	Actonel® 35 mg	0,53 €
Risédrionate 75 mg	0,34 €	Actonel® 75 mg	0,53 €
Zolédronate 5 mg I/V	0,36 €	Aclasta® 5 mg	0,52 €

* Steovess® 70 mg (alendronate), comprimé effervescent (coût de traitement journalier : 0,44 €) et Bonasol® 70 mg solution buvable ne sont pas des génériques de Fosamax.
NR : non remboursable

Les CTJ indiqués sont ceux des conditionnements les plus avantageux. Les formes associées à la vitamine D3 ne sont pas mentionnées, ni les médicaments n'ayant montré leur efficacité qu'en prévention des fractures vertébrales.

Ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence :
Bon usage des médicaments de l'ostéoporose, Fiche bon usage.
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social



Prophylaxie de l'ostéoporose cortisonique : qui, quand et quoi ?

Rev Med Suisse 2010; 6: 307-13

B. Aubry-Rozier
O. Lamy
J. Dudler

Drs Bérangère Aubry-Rozier
et Olivier Lamy
Centre des maladies osseuses
Dr Jean Dudler
Service de rhumatologie, médecine
physique et réhabilitation
Département de l'appareil locomoteur
Hôpital orthopédique
Avenue Pierre-Decker 4
CHUV, 1011 Lausanne
berengere.aubry@chuv.ch
olivier.lamy@chuv.ch
jean.dudler@chuv.ch

Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: who, when and what?

Glucocorticoid-induced osteoporosis is a known phenomenon with already an increased fracture risk at 2.5 mg of prednisone daily over 3 months. This risk appears to be independent of bone densitometry results, in contradiction with published guidelines. With the creation of our Department of Musculoskeletal Medicine, we wanted to edict clear recommendations for the prevention of steroid-induced osteoporosis. In addition to the standard general measures to prevent osteoporosis and calcium and vitamin D supplementation, we advocate the use of a specific treatment for osteoporosis in all cases when the duration of corticosteroid therapy is not strictly limited and shorter than 3 months. Bisphosphonates are the treatment of choice, while the analogue of parathyroid hormone remains an alternative in cases with a very high fracture risk.

L'ostéoporose cortico-induite est un phénomène connu avec un risque fracturaire accru dès 2,5 mg/j de prednisone pour plus de trois mois. Ce risque est indépendant de la densité minérale osseuse, ce qui remet en question certains guidelines, et nous avons souhaité donner des recommandations claires pour sa prophylaxie dans le cadre de la création du Département de l'appareil locomoteur au CHUV. Nous préconisons, en plus de l'introduction des mesures générales de prévention de l'ostéoporose et d'une supplémentation vitaminocalcique, le recours à un traitement spécifique de l'ostéoporose dès que la durée de la corticothérapie ne sera pas strictement limitée à trois mois. Les bisphosphonates sont le traitement de choix, l'analogue de l'hormone parathyroïdienne restant une alternative dans les situations à très haut risque fracturaire.

Si pour le rhumatologue, la prescription de corticoïdes systémiques est presque un geste banal, leur utilisation par d'autres spécialistes et surtout par le généraliste ou l'interniste-généraliste est plus répandue que généralement estimée. Les corticoïdes sont des médicaments efficaces qui représentent souvent, malgré leurs risques, une alternative tout à fait raisonnable à d'autres traitements non dénués de risques chez les patients âgés et polymorbides.

L'ostéoporose fracturaire cortico-induite est certainement un risque majeur et précoce d'une corticothérapie à peine prolongée. Sa fréquence est élevée et elle peut être responsable d'une morbidité importante, voire d'une mortalité, avec une altération de la qualité de vie et des coûts économiques et sociaux loin d'être négligeables. Toutefois, il existe de nos jours des traitements prophylactiques adaptés et efficaces dont peuvent bénéficier les patients.

La difficulté, pour le praticien, réside dans l'utilisation judicieuse de ces moyens prophylactiques. Diverses sociétés savantes de rhumatologie ou d'ostéoporose ont établi des recommandations se basant sur les connaissances actuelles de la physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite et les résultats de plusieurs grandes études cliniques. Malheureusement, si ces recommandations sont particulièrement bien documentées, avec des bibliographies extensives, elles sont également vagues et très générales, et donc peu adaptées à l'utilisation quotidienne.

Dans ce contexte, et avec la création au CHUV d'un département de l'appareil locomoteur associant un centre des maladies osseuses et une policlinique de rhumatologie, la rédaction de recommandations claires et non équivoques sur les indications et les modalités d'une prophylaxie de l'ostéoporose cortico-induite nous est apparue comme une nécessité dans le cadre de l'intégration d'un tourneur d'internes en formation de généraliste ou d'interniste-généraliste, avec une volonté d'offrir une formation ciblée et adéquate aux futurs médecins de premier recours.

Après un rappel des bases physiopathologiques, des données sur le risque fracturaire et de l'apport de la densitométrie osseuse dans l'ostéoporose cortico-



induite, ainsi qu'un bref tour d'horizon des recommandations publiées et des traitements étudiés, reconnus et remboursés en Suisse pour prévenir cette complication, nous souhaitons mettre à disposition des recommandations simples pour la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite qui, nous espérons, pourront aussi aider le praticien dans sa pratique quotidienne chargée.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'OSTÉOPOROSE CORTICO-INDUITE (figure 1)

Les corticoïdes agissent sur l'os à plusieurs niveaux, tous délétères. Premièrement, ils diminuent la formation osseuse par une action directe sur les ostéoblastes en induisant leur apoptose. D'autre part, ils stimulent aussi la résorption osseuse par différents mécanismes. Les corticoïdes vont, par exemple, modifier le rapport entre l'ostéoprotégérine et le RANK-ligand (RANKL), puissant stimulateur de la formation et de l'activation de l'ostéoclaste, en faveur du RANKL. Ils stimulent également la résorption osseuse en diminuant la production gonadique de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone folliculo-stimulante (FSH), de testostérone et d'œstrogènes. Finalement, ils diminuent la force et l'endurance musculaires, atteinte musculaire qui pourra aussi diminuer la formation osseuse et favoriser la résorption. Pour terminer, les corticoïdes contribuent à l'ostéoporose en créant un déficit calcique par une diminution de l'absorption intestinale et une augmentation de l'excrétion rénale de ce dernier.¹

DOSES ET RISQUES FRACTURAIRES

A partir de quelle dose de corticoïdes faut-il prescrire un traitement prophylactique? Tous les auteurs s'accordent à dire que le risque fracturaire associé à la prise de corticoïdes est dose dépendant. Si le risque est certain à partir de 5 mg/j d'équivalent prednisone pour une durée de plus de trois mois, il est moins définitif pour des doses

inférieures. Une grande étude épidémiologique de Van Staa et coll.² a démontré que le risque est déjà présent avec une dose aussi faible que 2,5 mg/j pour trois mois ou moins. Dans cette étude rétrospective à grande échelle, près de 250 000 sujets de plus de dix-huit ans recevant des corticoïdes oraux ont été appariés pour l'âge, le sexe et les antécédents médicaux, à des patients ne recevant pas de corticoïdes oraux et évalués quant à leur risque fracturaire. Les corticoïdes topiques étaient autorisés dans le groupe contrôle et 78% de cette population y ont eu recours durant les 1,3 an qu'a duré l'étude. Finalement, l'analyse a été ajustée pour les antécédents et les traitements, dont les bisphosphonates, et trois catégories de doses ont été choisies a priori, < 2,5 mg/j, entre 2,5 et 7,5 mg/j et > 7,5 mg/j de corticoïdes. A noter une répartition inégale, en défaveur du groupe traité par corticoïdes oraux, de 4,1%, respectivement 0,9% dans le groupe placebo, de rhumatismes inflammatoires. Le pourcentage de fracture non vertébrale dans l'année précédant l'étude n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes (1,6% vs 1,3%).

Les résultats et conclusions des auteurs sont intéressants et méritent que l'on s'y attarde. Le risque fracturaire sous corticoïdes est significativement élevé, tous sites confondus, dès 2,5 mg/j et même pour des doses < 2,5 mg/j pour les fractures vertébrales. On note également un effet visible du dosage, déjà pour des doses aussi faibles. Ce risque fracturaire s'établit rapidement en trois mois après l'introduction des corticoïdes, perdue durant toute la durée du traitement, mais diminue rapidement à l'arrêt des corticoïdes.² Ce risque est indépendant de la pathologie de base, du sexe et de l'âge du patient.³ Les résultats principaux sont résumés dans le **tableau 1**.

En conclusion, et contrairement à la croyance largement répandue, il n'y a pas de dose sûre de corticostéroïdes. S'il existe sans aucun doute une corrélation claire entre le risque, la dose de corticoïdes et la durée d'administration, il n'y a pas de dosage dépourvu d'effets délétères au niveau de l'os et les faibles doses entre 5 et 7,5 mg/j ne peu-

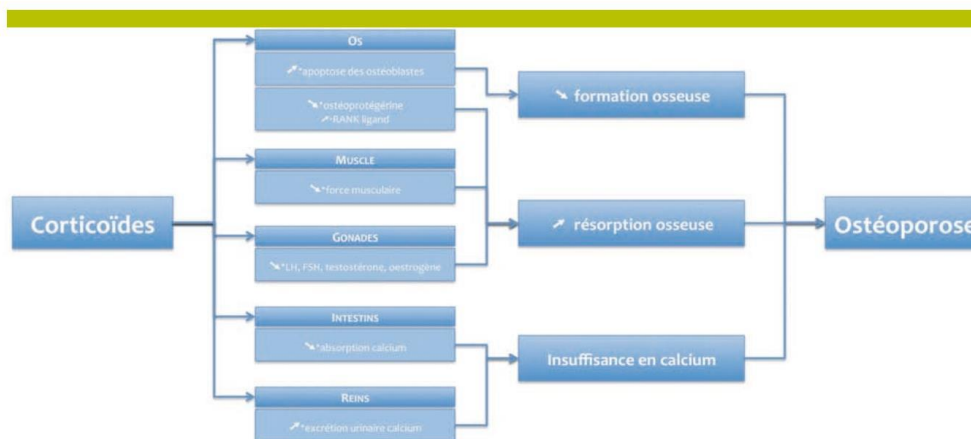


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques de l'ostéoporose cortico-induite
LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante.



Tableau 1. Risque relatif de fracture sous corticothérapie

(Selon Van Staa²).

RR = risque relatif du groupe traité par rapport au groupe témoin. IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

	Groupe corticoïdes %	Groupe contrôle %	RR ajusté	IC 95%
Fractures non vertébrales	2	1,3	1,33	1,29-1,38
Fracture de l'avant-bras	0,4	0,3	1,06	1,01-1,17
Fracture de la hanche	0,3	0,2	1,61	1,47-1,76
Fractures vertébrales	0,3	0,1	2,6	2,31-2,92
Selon la dose	< 2,5 mg/j	2,5-7,5 mg/j	> 7,5 mg/j	
Fractures non vertébrales	RR: 1,17 (1,10-1,25)	RR: 1,36 (1,28-1,43)	RR: 1,64 (1,54-1,76)	
Fracture de l'avant-bras	RR: 1,10 (0,96-1,25)	RR: 1,04 (0,93-1,17)	RR: 1,19 (1,02-1,39)	
Fracture de la hanche	RR: 0,99 (0,82-1,20)	RR: 1,77 (1,55-2,02)	RR: 2,27 (1,94-2,66)	
Fractures vertébrales	RR: 1,55 (1,20-2,01)	RR: 2,59 (2,16-3,10)	RR: 5,18 (4,25-6,31)	

vent pas être considérées comme anodines dès que la prescription dépasse trois mois. Il paraît donc peu raisonnable de définir une valeur seuil en deçà de laquelle on pourrait s'abstenir de prescrire une prophylaxie et c'est plutôt la durée du traitement qui devra servir de base à la décision de prescrire ou non une prophylaxie.

VALEUR PRÉDICTIVE DE LA DENSITOMÉTRIE OSSEUSE

Si un patient ou une patiente déjà ostéoporotique avant l'introduction d'une corticothérapie par voie systémique mérite sans aucun doute un traitement, les données de la littérature ne permettent pas vraiment de recommander cet examen pour décider ou non de l'introduction d'une prophylaxie. Dans une revue de la littérature comportant sept cohortes sous corticoïdes regroupant 42 542 patients, Kanis et coll.⁴ ont démontré que le risque fracturaire augmente significativement pour une dose de prednisone quotidienne $\geq 7,5$ mg/j, aussi bien chez les hommes que chez

les femmes dans cette population où la plus jeune était âgée de 50 ans, et qu'il est largement indépendant de la densité minérale osseuse (DMO) (tableau 2). Van Staa et coll.² avaient déjà abouti aux mêmes conclusions avec un risque fracturaire sous corticoïdes non expliqué par la seule variation de la DMO, tout en sachant que nous ne disposons de données fiables seulement pour les femmes postménopausiques.

Comme nous le verrons dans les diverses recommandations publiées, d'importantes divergences persistent sur l'utilité et l'utilisation de la DMO. Si l'on tient compte des résultats disponibles, on initiera d'emblée, et sans tenir compte de la valeur de la DMO, un traitement ostéotrope chez toute patiente postménopausique devant bénéficier d'une corticothérapie pour une durée de plus de trois mois. Chez les femmes préménopausiques, il n'existe pas de données fiables sur la DMO et le risque fracturaire sous corticoïdes. La prudence sera de mise avec les bisphosphonates chez une femme en âge de procréer mais, comme pour l'homme, aucune étude ne permet de recom-

Tableau 2. Risque relatif de toute fracture avec son IC à 95% dans l'utilisation des corticoïdes ajusté pour l'âge et la densité minérale osseuse (DMO)

(Selon Kanis⁴).

RR: risque relatif; * utilisateurs vs non utilisateurs; ** utilisateurs vs population à risque; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

Age (ans)	Toute fracture		Fracture ostéoporotique		Fracture de hanche	
	RR*	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
50	1,98	1,35-2,92	2,63	1,68-4,13	4,42	1,26-15,49
55	1,83	1,35-2,47	2,32	1,63-3,30	4,15	1,50-11,49
60	1,67	1,33-2,09	2,00	1,52-2,62	3,71	1,67-8,23
65	1,56	1,29-1,88	1,81	1,43-2,27	2,98	1,55-5,74
70	1,55	1,30-1,86	1,76	1,42-2,19	2,44	1,37-4,36
75	1,64	1,37-1,97	1,70	1,36-2,11	2,22	1,35-3,63
80	1,62	1,31-2,00	1,59	1,26-2,02	2,13	1,39-3,27
85	1,66	1,26-2,17	1,71	1,29-2,28	2,48	1,58-3,89
Tout âge	1,57	1,37-1,80	1,66	1,42-1,92	2,25	1,60-3,15
Tout âge**	1,53		1,61		2,13	



mander une valeur seuil de DMO pour laquelle un traitement prophylactique n'est pas nécessaire.

RECOMMANDATIONS EXISTANTES

Les recommandations existantes pour la prophylaxie de l'ostéoporose cortico-induite sont nombreuses et diverses. La plus récente a été faite par l'EULAR en juillet 2007.⁵ Si ce travail résulte d'une revue extensive de la littérature à partir de plusieurs moteurs de recherche, les propositions sont le fruit d'un consensus de plusieurs experts par la méthode Delphi.

Le **tableau 3** résume les principales recommandations publiées ces dernières années. Si on analyse de plus près ces recommandations, on note bien sûr de nombreux points de convergence, mais aussi de divergence. Toutes recommandent la mise en place de mesures générales de prévention telles que l'arrêt du tabac, l'arrêt de la consommation d'alcool et la pratique régulière d'exercices physiques, en plus de la supplémentation vitamino-calcique, si un patient prend plus de 5 mg de prednisone par jour (pour la Dutch Society et l'EULAR, le seuil est fixé à 7,5 mg/j) et ce pour une durée supérieure à trois mois. Par contre, un traitement préventif de l'ostéoporose cortico-induite doit être

discuté selon les facteurs de risque retenus qui sont: diminution de la DMO, sexe féminin, âge avancé, postménopause, et un indice de masse corporelle bas.

Selon les groupes d'experts, la densitométrie est demandée sous certaines conditions, notamment si le traitement doit excéder six mois (ACR 2001), si les patients sont âgés de plus de 65 ans et n'ont pas d'antécédent fracturaire ostéoporotique (pour le Royal College of Physicians 2003), si les patientes sont préménopausées ou chez les hommes de moins de 70 ans (pour la Dutch Society of Rheumatology 2002 et l'EULAR). Enfin, les bisphosphonates seront initiés selon le T-score, qui varie entre -1 et -2,5.

TRAITEMENTS RECONNUS EFFICACES DANS L'OSTÉOPOROSE CORTICO-INDUITE

Si on se base sur la physiopathologie de l'ostéoporose cortico-induite, les stimulateurs de l'activité ostéoblastique seraient les molécules de choix pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite (ranélate de strontium ou analogue de la PTH).⁶ Il n'y a, à ce jour, aucune étude avec le ranélate de strontium. Saag et coll.⁷ ont évalué les effets du téraparatide versus l'alendronate dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite chez des patients à haut risque

Tableau 3. Recommandations cliniques

	EULAR 2007	American College of Rheumatology, 2001	Royal College of Physicians UK, 2003	Department of Veterans Affairs Medical Centers, 2003	Association suisse contre l'ostéoporose 2003	Dutch Society of Rheumatology 2002
A. Patients débutant des corticoïdes pour une durée > 3 mois	> 7,5 mg/j	> 5 mg/j	Non spécifié	5-7,5 mg/j	> 5 mg/j	7,5 mg/j
Mesures générales (arrêt tabac, diminution alcool, exercices physiques)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Introduction calcium + vitamine D	Oui	Oui	Oui ^a	Oui	Eventuellement	Non spécifié
Evaluation de la DXA avant de démarrer un BP	Oui ^b	Oui ^c	Oui ^d	Oui	Oui	Oui ^b
T-score limite pour commencer BP	Non spécifié	Non spécifié	< -1,5	Non spécifié	< -1,5 ^e	< -2,5 ^f
B. Patients déjà sous GC		5 mg/j	Oui	Non spécifié		Non spécifié
Mesures générales (arrêt tabac, diminution alcool, exercices physiques)		Oui	Oui	Oui		Non spécifié
Introduction calcium + vitamine D		Oui	Oui	Oui		Non spécifié
Evaluation de la DXA avant de démarrer un BP		Oui	Oui	Oui		Non spécifié
T-score limite pour commencer BP		< -1	< -1,5	Non spécifié		Non spécifié

^a Si alimentation pauvre en calcium et insuffisance en vitamine D; ^b Si dosage quotidien de prednisone entre 7,5 and 15 mg et femme préménopausée, homme < 70 ans; ^c Traitement glucocorticoïdes (GC) à long terme (> 6 mois ou plus); ^d Si patients > 65 ans et sans antécédent de fracture ostéoporotique; ^e Pas de valeur-seuil limite si autres facteurs de risque additionnels; ^f Sauf chez femme postménopausée et homme > 70 ans.
DXA: Densitométrie osseuse; BP: Bisphosphonates.



fracturaire. Cette étude randomisée, en double aveugle, regroupait 428 femmes et hommes de 22 à 89 ans sous corticoïdes depuis plus de trois mois à une dose de plus de 5 mg/j. Les patients avaient soit un T-score < -2 , soit un T-score < -1 mais avec un antécédent de fracture au cours d'un traitement par corticoïdes. Un peu plus de la moitié des patients dans les deux groupes étaient des femmes ménopausées, et la randomisation était de 1 pour 1 avec 214 patients dans chaque groupe. Les résultats à trois ans, portant à la fois sur la DMO et sur le risque fracturaire, confirment ceux retrouvés à dix-huit mois et démontrent une augmentation significativement plus élevée de la DMO de 11% sous PTH vs 5,3% sous alendronate. De même, les nouvelles fractures vertébrales étaient moins fréquentes dans le groupe PTH (1,7%) vs alendronate (7,7%). Ces résultats incitent les auteurs à proposer l'utilisation de téraparotide dans les populations à risque fracturaire élevé. Toutefois, si ces résultats sont encourageants, le téraparotide n'est pas enregistré en Suisse pour cette indication.

Les bisphosphonates restent donc aujourd'hui les molécules de premier choix pour prévenir l'ostéoporose cortico-induite, à travers leur activité sur les ostéoclastes, et les seuls enregistrés pour cette indication.

Des divers bisphosphonates disponibles, on retiendra que le pamidronate a été étudié⁸ dans cette indication à la dose de 90 mg IV tous les trois mois, mais seulement pour son action sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux. De même, il existe des données positives pour l'alendronate hebdomadaire,⁹ sans données sur le risque fracturaire, ou le risédronate quotidien.¹⁰ Seul ce dernier a démontré, mais il s'agissait d'un critère de jugement secondaire, une diminution du risque fracturaire vertébral de 70%.

Il n'y a pas encore de nos jours d'études démontrant une diminution du risque fracturaire dans cette indication avec les nouveaux bisphosphonates (ibandronate ou zolédronate). Toutefois, Roux et coll.¹¹ ont déjà rapporté les résultats d'une perfusion unique d'acide zolédronique (5 mg) sur la DMO. Dans une population de 833 hommes et femmes traités par plus de 7,5 mg/j de prednisone depuis plus de trois mois, l'augmentation de la DMO a été significativement plus élevée dans le groupe zolédronate que dans le groupe contrôle traité par risédronate quotidien.

Finalement, la prescription d'un produit est non seulement liée à son efficacité et sa sécurité, mais également à son enregistrement auprès des autorités sanitaires et son remboursement. En Suisse, l'indication «prévention de l'ostéoporose cortico-induite» a disparu de la liste des spécialités (LS) et, dorénavant, tous les bisphosphonates, à l'exception du Fosamax 70 mg hebdomadaire ou des génériques correspondants, ont la limitation «ostéoporose documentée». Pratiquement, cela veut dire que seul le Fosamax 70 mg hebdomadaire ou un générique correspondant peut être prescrit pour la prévention de l'ostéoporose cortisonique. En effet, il s'agit du seul bisphosphonate sans limitation dans la liste des spécialités. L'utilisation de tout autre produit: bisphosphonate oral, bisphosphonate intraveineux, ou analogue de la PTH, est liée à une demande préalable au médecin-conseil. D'un point de vue pratique, il faut aussi noter que le Fosavance hebdomadaire

est soumis à la même limitation que les autres bisphosphonates, et ne peut donc être prescrit dans cette indication sans demande de garantie préalable. Le zolédronate (Aclasta) vient d'obtenir une extension d'indication comprenant la prévention de l'ostéoporose cortico-induite, toutefois cette indication ne figure pas à l'heure actuelle dans les limitations de la LS.

RISQUES LIÉS À LA PRESCRIPTION D'UNE PROPHYLAXIE DE L'OSTÉOPOROSE CORTICO-INDUITE

De nos jours, seuls les bisphosphonates sont reconnus et utilisés dans cette indication. Les risques liés à la prévention de l'ostéoporose cortico-induite sont ceux des bisphosphonates. Leur profil de sécurité est excellent et seulement deux complications potentielles peuvent nous retenir de les prescrire sans réflexion préalable, l'ostéonécrose de la mâchoire et le risque sur les grossesses.

Il n'existe pas actuellement de recommandations concernant l'ostéonécrose de la mâchoire. On ne peut pas à l'heure actuelle proposer un dépistage systématique avec contrôle de l'état buccodentaire avant un traitement de bisphosphonates prescrit pour une ostéoporose. A ce jour, en dehors du domaine oncologique, les patients à risque ne sont pas individualisés, mais la corticothérapie semble être un risque supplémentaire d'ostéonécrose. Qu'en est-il chez ceux qui cumulent rhumatisme inflammatoire, traitements immunomodulateurs, corticothérapie et bisphosphonates? Dans un pays où les soins dentaires sont peu, ou simplement pas pris en charge par les assurances, nous avons besoin de davantage d'informations avant de proposer cette évaluation systématique de l'état buccodentaire, toutefois il semble raisonnable de déconseiller des soins dentaires majeurs en cours de traitement par bisphosphonates.

La deuxième précaution à prendre concerne la femme en âge de procréer. Actuellement, les recommandations concernant les bisphosphonates préconisent une fenêtre thérapeutique de six à douze mois avant une grossesse. En effet, la longue demi-vie de ces molécules fait craindre une mauvaise minéralisation du squelette de l'enfant. Les expériences sur le rat ont démontré que les bisphosphonates traversent le placenta, et seraient responsables d'un faible poids du fœtus et de complications squelettiques. Néanmoins, les cas rapportés chez l'être humain dans la littérature récente ne semblent pas aller dans ce sens. En effet, chez 24 femmes enceintes ayant reçu de l'alendronate juste avant leur grossesse, Ormoy et coll.¹² ne retrouvent aucune anomalie chez les enfants. Par contre, ils notent un retard de croissance significatif par rapport à une population contrôle, et un taux plus élevé de 20% d'avortements spontanés, sans observation de malformation. Concernant les effets osseux à plus long terme, Chan et coll.¹³ rapportent, chez quatre enfants nés de mamans traitées pendant plusieurs années par pamidronate, des densitométries osseuses, radiographies du squelette et remodelage osseux normaux jusqu'à quatre ans de vie. La crainte d'une altération de la croissance osseuse au troisième trimestre de grossesse par relargage des molécules de bis-



phosphonates à partir du squelette de la mère, n'est donc pas vérifiée. Néanmoins, dans ces deux rapports, toutes les mères avaient arrêté leur traitement de bisphosphonate avant le deuxième trimestre de la grossesse, et il reste recommandé de prescrire une contraception chez toutes les patientes en âge de procréer sous bisphosphonate, et ce idéalement jusqu'à six à douze mois après la fin du traitement.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE

(figure 2)

Les recommandations pour la pratique déjà publiées préconisent généralement un traitement prophylactique si l'on sait qu'un patient va bénéficier d'une corticothérapie prolongée. S'il existe toujours des cas où clairement l'on s'engage dans une corticothérapie prolongée à haute dose, il est aussi fréquent d'introduire des corticoïdes en espérant que ceux-ci pourront être interrompus assez rapidement. Malheureusement, l'expérience nous a démontré que nombreux sont les sujets traités qui finissent par bénéficier d'une corticothérapie plus prolongée que souhaitée, sans prescription d'une prophylaxie, l'échéance étant continuellement repoussée dans l'espoir d'un arrêt prochain des corticoïdes.

A la lumière des données publiées, il nous semble important de renverser le fardeau de la preuve. Il est certain que le médecin doit éviter de nuire à son patient, mais l'abstention et l'omission thérapeutique peuvent être aussi délétères qu'un effet secondaire. La morbidité associée à une ostéoporose fracturaire est dramatique. Le profil de sécurité des bisphosphonates est, somme toute, excellent, et il nous paraît préférable de recommander l'utilisation

systématique d'une prophylaxie, en l'absence de contre-indication, chez tout patient dont on ne sait pas avec certitude si le traitement sera limité dans le temps.

Nous préconisons donc une prévention de l'ostéoporose cortico-induite, dès l'introduction des corticoïdes, si ceux-ci sont prévus pour une dose supérieure ou égale à l'équivalent de 5 mg/j de prednisone et pour une durée de plus de trois mois, ou dès qu'il existe une incertitude sur la durée de traitement.

Cette prévention passe dans tous les cas par une supplémentation vitaminocalcique d'un gramme de calcium et de 800 UI de vitamine D par jour, ainsi que par la maîtrise des facteurs de risque associés modifiables (arrêt du tabagisme, réduction de la consommation éthylique, pratique régulière d'une activité physique). En ce qui concerne la prescription des bisphosphonates, la situation est simple pour les hommes de plus de 50 ans et les femmes postménopausées, avec leur introduction d'emblée dans tous les cas. On peut discuter de l'intérêt de réaliser une densitométrie osseuse de base et/ou du dosage des marqueurs du remodelage osseux (β -crosslaps) pour le suivi de la compliance et de l'efficacité des bisphosphonates chez ces patients. Ces examens ne doivent toutefois pas influencer la décision d'introduire ou non un traitement spécifique de l'ostéoporose par bisphosphonate.

Le seul cas de figure où la prescription d'un bisphosphonate n'est pas systématique concerne la femme non ménopausée, ou plutôt en âge de procréer. Le risque, même minime pour le futur enfant, nécessite de rechercher activement des facteurs de risque additionnels de l'ostéoporose motivant cette prescription, sous couverture d'une contraception. Notre algorithme de traitement tient compte des facteurs de risque anamnestique d'ostéoporose, du T-

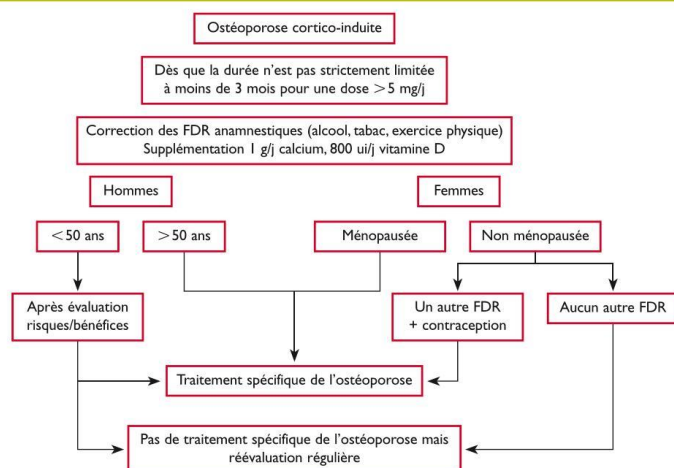


Figure 2. Algorithme décisionnel utilisé dans le Département de l'appareil locomoteur

Algorithme décisionnel pour la prescription d'une prévention de l'ostéoporose cortisonique. (facteurs de risque ostéoporotique (FDR): fracture de fragilité antérieure, marqueurs du remodelage osseux élevés, alcool > 3 ui/jour, ostéoporose fracturaire familiale, polyarthrite rhumatoïde, tabac actuel, malabsorption, hypogonadisme, hyperparathyroïdie. Seuil DXA (densitométrie osseuse) < -1).



score densitométrique et du niveau du remodelage osseux. A notre avis, seule la femme sans aucun de ces facteurs de risque additionnels peut être traitée par supplémentation vitaminocalcique simple.

Il pourrait sembler excessif de traiter d'emblée les hommes de moins de 50 ans, sans aucun facteur de risque anamnestique. Toutefois, dans le cas présent et contrairement à la femme, les données disponibles ne permettent pas de se baser sur la densitométrie ou sur les marqueurs du remodelage osseux. Finalement, seul le risque de l'ostéonécrose de la mâchoire pourrait nous retenir. Dans un tel cas, une discussion des risques et bénéfices du traitement de bisphosphonates avec le patient est nécessaire, en tenant compte de la maladie de base, de la dose de corticoïdes et de l'état buccodentaire.

Quand arrêter la prophylaxie?

Pour tout traitement de corticoïdes ≤ 4 ans, le traitement ostéotrope ne sera interrompu que dans l'année qui suit l'arrêt de la prednisone, et non pas simultanément à l'arrêt des corticoïdes comme souvent pratiqué. De façon pragmatique, nous proposons de poursuivre le traitement au minimum six mois, idéalement douze mois. Par contre, si la durée de la corticothérapie excède quatre ans, la réflexion est la même que dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique où les bisphosphonates sont interrompus après 4-5 ans. Le traitement spécifique de l'ostéoporose est alors régulièrement réévalué, en fonction de la clinique, des marqueurs du remodelage osseux et de la DMO.

Finalement, est-ce que l'utilisation du fracture risk assessment tool (FRASK) nous permet d'affiner notre pres-

cription prophylactique? Probablement non. Cet outil, qui permet de calculer un risque fracturaire chez les femmes et hommes entre 40 et 90 ans, ne permet pas, à notre avis, d'évaluer de manière fiable les modifications du seuil fracturaire liées à la prise de corticoïdes. ■

Implications pratiques

- Les corticoïdes induisent l'apoptose des ostéoblastes, stimulent la formation et l'activation des ostéoclastes et diminuent l'absorption de calcium
- La densité minérale osseuse chute rapidement après l'introduction d'une corticothérapie systémique
- Le risque fracturaire augmente déjà après trois mois de traitement de corticoïdes (prednisone $\geq 2,5$ mg/j), perdure tout au long du traitement, mais diminue progressivement dans l'année qui suit l'arrêt des corticoïdes
- Chez la femme postménopausique, le risque fracturaire induit par les corticoïdes est indépendant de la densité minérale osseuse
- Les bisphosphonates sont efficaces dans la prévention de l'ostéoporose cortico-induite et sont les seuls traitements enregistrés pour cette indication
- Les analogues de l'hormone parathyroïdienne sont probablement plus efficaces que les bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. Ils ne sont pas remboursés dans cette indication, mais peuvent être réservés aux ostéoporoses sévères associées à une corticothérapie au long court

Bibliographie

- 1 Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:39-47.
- 2 ** Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000;15:993-1000.
- 3 van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
- 4 * Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893-9.
- 5 Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
- 6 Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
- 7 Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
- 8 Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: A randomized trial. *Calcif Tissue Int* 1997;61:266-71.
- 9 Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:382-5.
- 10 Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
- 11 Roux C, Reid D, Devogelaer J. Effect of zoledronic acid (single 5-mg infusion) on lumbar spine bone mineral density versus oral risedronate (5 mg/day) over 1 year in subgroups of patients receiving glucocorticoid therapy. *J Bone Miner Res* 2008;23(Suppl.):M363-S464.
- 12 Ornoy A, Wajnberg R, Diav-Citrin O. The outcome of pregnancy following pre-pregnancy or early pregnancy alendronate treatment. *Reprod Toxicol* 2006;22:578-9.
- 13 Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: A report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2017-20.

* à lire
** à lire **absolument**



Des données probantes.
Des décisions éclairées.
Une meilleure santé.

Cochrane Evidence Synthesis and Methods ► (<https://onlinelibrary.wiley.com/journal/28329023>)

L'utilisation de cibles de pression artérielle plus basses pour les personnes souffrant d'hypertension

Contexte

Nous avons mené cette revue afin de trouver et d'évaluer tous les essais destinés à déterminer si les cibles de pression artérielle plus basses sont meilleures que les cibles de pression artérielle standard pour les personnes souffrant d'hypertension.

Le principal objectif du traitement de l'hypertension est de prévenir les complications vasculaires graves. Pour la population générale des personnes souffrant d'hypertension, l'objectif de traitement standard a été d'atteindre une pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg. Certaines recommandations cliniques ont préconisé un contrôle plus strict de la pression artérielle en partant de l'hypothèse que l'obtention d'une pression artérielle plus basse entraînera une plus grande réduction des événements cardiovasculaires.

Caractéristiques des études

Les données probantes sont à jour jusqu'en mai 2019. Nous avons inclus 11 essais contrôlés randomisés impliquant 38 688 participants adultes souffrant d'hypertension artérielle, âgés de 20 à 80 ans, qui ont reçu un traitement visant à abaisser la pression artérielle à un niveau standard par rapport à une cible de pression artérielle plus basse et qui ont été suivis pendant 3,7 ans en moyenne pour détecter les différences de mortalité et les événements indésirables.

Principaux résultats

Les seuls bénéfices significatifs dans le groupe assigné aux cibles de pression artérielle « plus basses » étaient une légère réduction de l'incidence des crises cardiaques et une légère réduction de l'incidence de l'insuffisance cardiaque congestive. Cependant, le groupe cible inférieure a connu une augmentation du nombre d'autres événements indésirables graves. Des données probantes d'un niveau de confiance élevé ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre les décès, quelle qu'en soit la cause, et le nombre total d'événements indésirables graves, avec des cibles de pression artérielle plus basses que les cibles standard.

Pour la population générale des personnes souffrant d'hypertension artérielle, les petits bénéfices liés à la tentative d'atteindre une cible de pression artérielle plus basse plutôt qu'une cible standard ($\leq 140/90$ mmHg) ne l'emportent pas sur les risques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour voir si certains groupes de patients bénéficieraient ou seraient affectés par des cibles plus basses.

Conclusions des auteurs:

Pour la population générale des personnes souffrant d'hypertension artérielle, les avantages d'essayer d'atteindre une cible de pression artérielle plus faible plutôt qu'une cible standard ($\leq 140/90$ mmHg) ne l'emportent pas sur les risques associés à cette intervention. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour voir si certains groupes de patients bénéficieraient ou seraient affectés par des cibles plus basses. Les résultats de cette revue s'appliquent principalement aux personnes âgées présentant un risque cardiovasculaire modéré à élevé. Ces résultats pourraient ne pas être applicables à d'autres populations.

[Lire le résumé complet...](#)

Contexte:

Il s'agit de la première mise à jour de cette revue publiée pour la première fois en 2009. Lors du traitement de l'hypertension, les médecins essaient généralement d'atteindre une cible de pression artérielle. Cette cible est la valeur de la pression artérielle en dessous de laquelle le bénéfice clinique optimal est censé être obtenu. L'approche du « plus bas, mieux c'est » qui a guidé le traitement de l'hypertension artérielle pendant de nombreuses années a été remise en question au cours de la dernière décennie en raison du manque de données probantes issues d'essais randomisés soutenant cette stratégie. C'est pourquoi, ces dernières années, la pression artérielle cible standard dans la pratique clinique a été inférieure à 140/90 mmHg pour la population générale des patients souffrant d'hypertension. Cependant, de nouveaux essais publiés ces dernières années ont réintroduit l'idée d'essayer d'atteindre des cibles de pression artérielle plus basses. Il est donc important de savoir si les bénéfices l'emportent sur les risques lorsque l'on tente d'atteindre des cibles inférieures à la cible standard.

https://www.cochrane.org/fr/CD004349/HTN_utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension

1/4

Objectifs:

L'objectif principal était de déterminer si les cibles de pression artérielle plus basses (toute cible inférieure ou égale à 135/85 mmHg) sont associées à une réduction de la mortalité et de la morbidité par rapport aux cibles de pression artérielle standard (inférieure ou égale à 140/90 mmHg) pour le traitement des patients souffrant d'hypertension artérielle chronique.

Les objectifs secondaires étaient les suivants : déterminer s'il y a un changement dans la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) associée à des « cibles inférieures » par rapport à des « cibles standard » chez les patients souffrant d'hypertension artérielle chronique ; et déterminer s'il y a un changement dans les retraits dus à des événements indésirables avec des « cibles inférieures » par rapport à des « cibles standard », chez les patients souffrant d'hypertension artérielle.

Stratégie de recherche documentaire:

Jusqu'en mai 2019, le spécialiste de l'information du groupe Cochrane sur l'hypertension artérielle a effectué des recherches dans les bases de données suivantes pour trouver des essais contrôlés randomisés : le registre spécialisé du groupe Cochrane sur l'hypertension artérielle, CENTRAL (2019, numéro 4), Ovid MEDLINE, Ovid Embase, le système d'enregistrement international des essais cliniques (ICTRP) et ClinicalTrials.gov. Nous avons également contacté certains auteurs d'articles pertinents concernant d'éventuels travaux publiés ou non. Les recherches ont été effectuées sans restriction de langue.

Critères de sélection:

Essais contrôlés randomisés (ECR) comparant des patients dont la pression artérielle est inférieure ou standard (voir ci-dessus).

Recueil et analyse des données:

Deux auteurs (JAA, VL) de la revue ont évalué indépendamment les essais inclus et ont extrait les données. Les principaux critères de jugement étaient la mortalité totale, le total des événements indésirables graves, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance rénale en phase terminale et d'autres événements indésirables graves. Les critères de jugement secondaires ont été : la moyenne obtenue des PAS et PAD, retraits dus à des événements indésirables et moyenne de médicaments antihypertenseurs utilisés. Nous avons évalué le risque de biais de chaque essai en utilisant l'outil Cochrane « risque de biais » et le niveau de confiance de données probantes en utilisant l'approche GRADE.

Résultats principaux:

Cette mise à jour comprend 11 ECR impliquant 38 688 participants avec un suivi moyen de 3,7 ans. Cela représente 7 nouveaux ECR par rapport à la version originale.

Au début de l'étude, l'âge moyen pondéré était de 63,1 ans et la pression artérielle moyenne pondérée était de 155/91 mmHg.

Des cibles plus basses ne réduisent pas la mortalité totale (risque relatif (RR) 0,95, intervalle de confiance (IC) à 95% 0,86 à 1,05 ; 11 essais, 38 688 participants ; données probantes d'un niveau de confiance élevé) et ne réduisent pas le nombre total d'événements indésirables graves (RR 1,04, IC à 95% 0,99 à 1,08 ; 6 essais, 18 165 participants ; données probantes d'un niveau de confiance modéré). Cela signifie que les bénéfices de cibles moins élevés ne l'emportent pas sur les risques par rapport aux cibles standard de pression artérielle. Des objectifs plus bas peuvent réduire le nombre d'infarctus du myocarde (RR 0,84, IC 95 % 0,73 à 0,96 ; 6 essais, 18 938 participants, réduction du risque absolu (RRA) 0,4 %, nombre de personnes à traiter pour en tirer un bénéfice (NNTB) 250 sur 3,7 ans) et l'insuffisance cardiaque congestive (RR 0,75, IC 95 % 0,60 à 0,92 ; 5 essais, 15 859 participants, RRA 0,6 %, NNTB 167 sur 3,7 ans) (incertitude faible pour les deux résultats). La réduction de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive ne s'est pas traduite par un total d'événements indésirables graves. Cela pourrait être dû à une augmentation des autres événements indésirables graves (RR 1,44, IC à 95 % 1,32 à 1,59 ; 6 essais, 18 938 participants, augmentation du risque absolu (ARI) de 3 %, nombre nécessaire de traiter pour nuire (NNTH) de 33 sur quatre ans) (preuves de faible incertitude).

Les participants assignés au groupe « cible inférieure » ont reçu un médicament antihypertenseur supplémentaire et ont obtenu une PAS moyenne significativement plus faible (122,8 mmHg contre 135,0 mmHg), et une PAD moyenne plus faible (82,0 mmHg contre 85,2 mmHg), que ceux assignés au groupe « cible standard ».

Notes de traduction:

Post-édition effectuée par Melanie Kappel et Cochrane France. Une erreur de traduction ou dans le texte d'origine ? Merci d'adresser vos commentaires à : traduction@cochrane.fr

Les traductions sur ce site ont été rendues possibles grâce à la contribution financière du Ministère français des affaires sociales et de la santé et des instituts publics de recherche canadiens.

Partager

[FACEBOOK](https://www.facebook.com/sharer/sharer.php?u=https%3A%2F%2Fwww.cochrane.org%2Ffr%2FCD004349%2FHTN_l'utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension) [_\(HTTPS://WWW.FACEBOOK.COM/SHARER/SHARER.PHP?U=HTTPS%3A%2F%2FWWW.COCHRANE.ORG%2FFR%2FCD004349%2FHTN_LUTILISATION-DE-CIBLES-DE-PRESSION-ARTERIELLE-PLUS-BASSES-POUR-LES-PERSONNES-SOUFFRANT-DHYPERTENSION\)](https://www.facebook.com/sharer/sharer.php?u=https%3A%2F%2Fwww.cochrane.org%2Ffr%2FCD004349%2FHTN_l'utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension)

[I](https://www.whatsapp.com/send?text=L%26%23039%3BUTILISATION%20DE%20CIBLES%20DE%20PRESSION%20ART%3%A9RIELLE%20PLUS%20BASSES%20POUR%20LES%20PERSONNES%20SOUFFRANT%20D%20HYPERTENSION) [T=L%26%23039%3BUTILISATION%20DE%20CIBLES%20DE%20PRESSION%20ART%3%A9RIELLE%20PLUS%20BASSES%20POUR%20LES%20PERSONNES%20SOUFFRANT%20D%20HYPERTENSION](https://www.whatsapp.com/send?text=L%26%23039%3BUTILISATION%20DE%20CIBLES%20DE%20PRESSION%20ART%3%A9RIELLE%20PLUS%20BASSES%20POUR%20LES%20PERSONNES%20SOUFFRANT%20D%20HYPERTENSION)

[WHATSAPP](https://www.whatsapp.com/send?text=L%26%23039%3BUTILISATION%20DE%20CIBLES%20DE%20PRESSION%20ART%3%A9RIELLE%20PLUS%20BASSES%20POUR%20LES%20PERSONNES%20SOUFFRANT%20D%20HYPERTENSION) [_\(WHATSAPP://SEND?\)](https://www.whatsapp.com/send?text=L%26%23039%3BUTILISATION%20DE%20CIBLES%20DE%20PRESSION%20ART%3%A9RIELLE%20PLUS%20BASSES%20POUR%20LES%20PERSONNES%20SOUFFRANT%20D%20HYPERTENSION)

[I](https://www.linkedin.com/shareArticle?mini=true&url=https%3A%2F%2Fwww.cochrane.org%2Ffr%2FCD004349%2FHTN_l'utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension) [T=L%26%23039%3BUTILISATION%20DE%20CIBLES%20DE%20PRESSION%20ART%3%A9RIELLE%20PLUS%20BASSES%20POUR%20LES%20PERSONNES%20SOUFFRANT%20D%20HYPERTENSION](https://www.linkedin.com/shareArticle?mini=true&url=https%3A%2F%2Fwww.cochrane.org%2Ffr%2FCD004349%2FHTN_l'utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension)

[S](https://www.linkedin.com/shareArticle?mini=true&url=https%3A%2F%2Fwww.cochrane.org%2Ffr%2FCD004349%2FHTN_l'utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension) [JECT=L%26%23039%3BUTILISATION%20DE%20CIBLES%20DE%20PRESSION%20ART%3%A9RIELLE%20PLUS%20BASSES%20POUR%20LES%20PERSONNES%20SOUFFRANT%20D%20HYPERTENSION](https://www.linkedin.com/shareArticle?mini=true&url=https%3A%2F%2Fwww.cochrane.org%2Ffr%2FCD004349%2FHTN_l'utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension)

[LINKEDIN](https://www.linkedin.com/shareArticle?mini=true&url=https%3A%2F%2Fwww.cochrane.org%2Ffr%2FCD004349%2FHTN_l'utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension) [_\(HTTP://WWW.LINKEDIN.COM/SHAREARTICLE?MINI=TRUE&URL=HTTPS%3A%2F%2FWWW.COCHRANE.ORG%2FFR%2FCD004349%2FHTN_LUTILISATION-DE-CIBLES-DE-PRESSION-ARTERIELLE-PLUS-BASSES-POUR-LES-PERSONNES-SOUFFRANT-DHYPERTENSION&TITLE=L%26%23039%3BUTILISATION%20DE%20CIBLES%20DE%20PRESSION%20ART%3%A9RIELLE%20PLUS%20BASSES-POUR-LES-PERSONNES-SOUFFRANT-DHYPERTENSION\)](https://www.linkedin.com/shareArticle?mini=true&url=https%3A%2F%2Fwww.cochrane.org%2Ffr%2FCD004349%2FHTN_l'utilisation-de-cibles-de-pression-arterielle-plus-basses-pour-les-personnes-souffrant-dhypertension)

Date de publication:

17 décembre 2020

Auteurs:

Arguedas JA, Leiva V, Wright JM

Groupe de Revue Principal:

[Hypertension Group \(https://hypertension.cochrane.org/\)](https://hypertension.cochrane.org/)

Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets in adults with hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 12. Art. No.: CD004349. DOI: 10.1002/14651858.CD004349.pub3.

Hépatite E

✉ Anne-Marie Roque-Afonso

(✉) CNR des virus des hépatites à transmission entérique, Virologie, INSERM U1193,
Hôpital Paul Brousse, 12 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif. Tél.: 0145593720
E-mail : anne-marie.roque@aphp.fr

Objectifs pédagogiques :

- Connaître l'épidémiologie et les caractéristiques de l'hépatite E en France
- Connaître les méthodes diagnostiques virologiques : quels tests dans quelle situation clinique
- Connaître l'éventuel passage à la chronicité et son traitement
- Connaître la prévention

Conflits d'intérêt

Abbott Diagnostics, Biomérieux, Beckman Coulter

Introduction

L'existence d'un agent viral différent du virus de l'hépatite A et responsable d'hépatites à transmission entérique a d'abord été envisagée lors d'une épidémie gigantesque survenue en 1978 au Cachemire. Outre l'absence de marqueurs sérologiques des hépatites A et B, des formes cliniques particulièrement sévères étaient observées chez les femmes enceintes [1]. Ce nouvel agent a ensuite été découvert lors de l'investigation d'une épidémie d'hépatites inexplicables survenue en 1981 dans un camp militaire soviétique en Afghanistan. Après avoir ingéré un pool d'extrait de selles, un chercheur volontaire a développé une hépatite aiguë et des particules virales sphériques ont pu être visualisées par microscopie électronique dans ses propres selles [2]. C'est seulement en 1990 que le génome viral a pu être partiellement cloné et séquencé à partir de la bile de macaques infectés expérimentalement et que l'agent des hépatites non-A non-B à transmission entérique a été nommé Virus de l'hépatite E (VHE) [3]. L'hépatite E est alors une cause majeure d'hépatite aiguë dans les pays en développement d'Asie et d'Afrique, l'infection étant liée à l'absence ou à la défaillance de l'approvisionnement en eau potable. En 1997, la découverte du VHE porcin aux USA [4] et la description du premier cas autochtone associé à cette souche [5] a soulevé la question du risque zoonotique dans les pays développés. La distribution mondiale de l'hépatite E est maintenant reconnue avec cependant

des modes de transmission et des formes cliniques qui diffèrent selon le génotype viral et la zone géographique.

Caractéristiques virologiques et épidémiologie moléculaire

Dans les selles des sujets infectés, le VHE se présente comme une particule sphérique de 27–34 nm de diamètre à symétrie icosaédrique. Le génome viral est un ARN de polarité positive de 7,2 Kb comportant deux régions non codantes en 5' et en 3' et 3 cadres ouverts de lecture (ORF) (Fig. 1). L'ORF-1 code une polyprotéine non structurale contenant notamment un domaine ARN polymérase ARN-dépendante. L'ORF-2 code la protéine de capsid, cible des anticorps neutralisants ; les propriétés d'auto-assemblage et de conservation antigénique de la protéine tronquée exprimée dans des systèmes recombinants sont la base du développement vaccinal [6]. L'ORF-3, chevauche l'ORF-2 et code une petite phosphoprotéine essentielle à la morphogenèse et la libération des virions. En culture cellulaire et dans le sang circulant, les particules virales sont associées à des lipides dérivés des exosomes et à cette phosphoprotéine, et sont résistantes à la neutralisation par des anticorps [7]. Comme pour le virus de l'hépatite C, la réplication est cytoplasmique et il n'existe pas de forme de latence.

Le VHE a longtemps été le seul membre du genre *hepevirus* et de la famille des

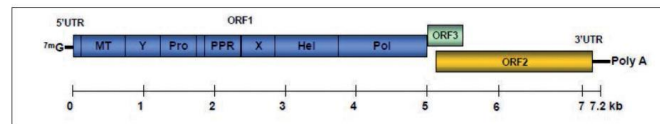


Figure 1. Organisation génomique du VHE

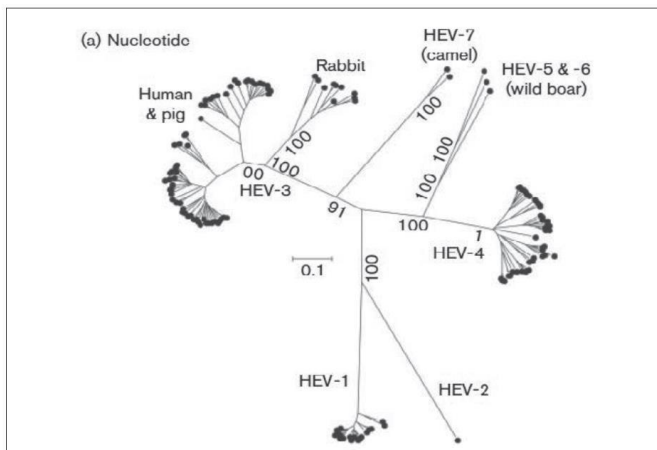


Figure 2. Analyse phylogénétique des membres de l'espèce des *Orthohepevirus A*. D'après (Smith *et al.*, 2014)

hepeviridae. L'identification de nouveaux virus VHE-like dans un nombre croissant d'espèces animales a conduit le comité international de taxonomie des virus (ICTV) à revoir régulièrement la classification (historique disponible sur le site http://www.ictvonline.org/taxonomy/History.asp?taxnode_id=20142429&taxaname=Hepeviridae). Depuis 2015, la famille des *Hepeviridae* est ainsi divisée en 2 genres : les *Orthohepevirus*, incluant la plupart des virus infectant les mammifères, les virus infectant les chauves-souris et les virus aviaires, et les *Piscihepevirus* actuellement retrouvés chez la truite. Les *Orthohepevirus* sont ensuite divisés en quatre espèces, de A à D. L'espèce A *Orthohepevirus* regroupe des souches divergentes isolées chez le sanglier et le chameau ainsi que les virus de génotype 1 à 4 retrouvés chez l'homme, classiquement définis par une divergence supérieure à 20 % de la séquence nucléotidique dans la région ORF-2 (Fig. 2) [8].

Malgré cette divergence nucléotidique, ces quatre génotypes présentent une communauté antigénique avec un seul sérotype décrit [9]. Les génotypes 1 et 2 sont exclusivement retrouvés chez l'homme, essentiellement dans des zones endémiques telles que le sous-continent indien et l'Afrique. Les génotypes 3 et 4 sont zoonotiques et sont retrouvés à la fois chez l'homme et le porc mais aussi chez le sanglier, les cervidés, le lapin, et probablement

d'autres mammifères. Le génotype 3 est responsable de la plupart des infections autochtones en Europe et aux USA alors que le génotype 4 est retrouvé en Asie (Fig. 3) [10].

La sous-division des quatre génotypes infectant l'homme en de nombreux sous-types [11] a montré le regroupement géographique de ces sous-types. Ainsi les souches les plus fréquemment rencontrées en Europe et en France étaient dans l'ordre décroissant de sous-type 3f, 3c et 3e, avec la même répartition dans les élevages porcins [12].

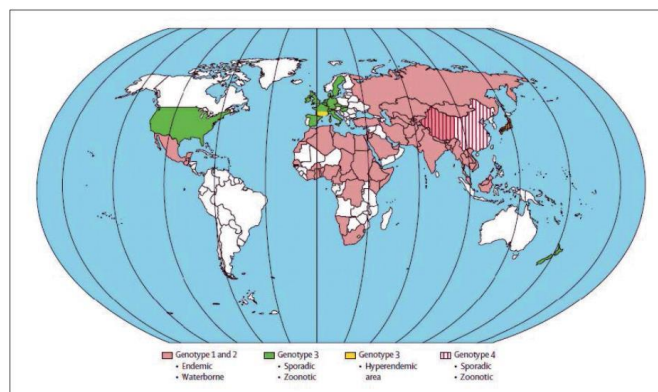


Figure 3. Distribution géographique génotypes responsable des infections VHE. (en blanc : données insuffisantes, mais plusieurs cas d'infection à génotype 3 ont été rapportés en Amérique du Sud) ; d'après (Kamar *et al.*, 2012a)

Transmission et prévention du VHE

Les modes de transmission du VHE varient selon la zone géographique et le génotype viral et conditionnent les actions de prévention (Fig. 4).

Dans les pays en développement, les virus de génotype 1 et 2, strictement humains, sont transmis par voie féco-orale via l'ingestion d'eau contaminée. Le réservoir environnemental, alimenté par l'excrétion fécale des sujets infectés, symptomatiques ou non, joue ainsi un rôle majeur dans le maintien de l'endémicité et la survenue d'épidémies [10]. La transmission verticale ou périnatale s'observe exclusivement dans les pays en développement avec des souches de génotype 1. Elle peut s'accompagner d'une mortalité importante [10]. La prévention de ces infections passe par l'amélioration des conditions sanitaires et l'accès à l'eau potable et des mesures d'hygiène universelle. Selon un rapport de l'OMS, près de 2 milliards et demi d'individus n'auront toujours pas accès à un réseau d'assainissement en 2015 (Improving nutrition outcomes with better water, sanitation and hygiene ; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193991/1/9789241565103_eng.pdf).

Dans les pays développés, le réservoir animal, essentiellement porc, joue un rôle majeur. La transmission alimentaire par ingestion de viande crue ou insuffisamment cuite a été démontrée par homologie des souches entre

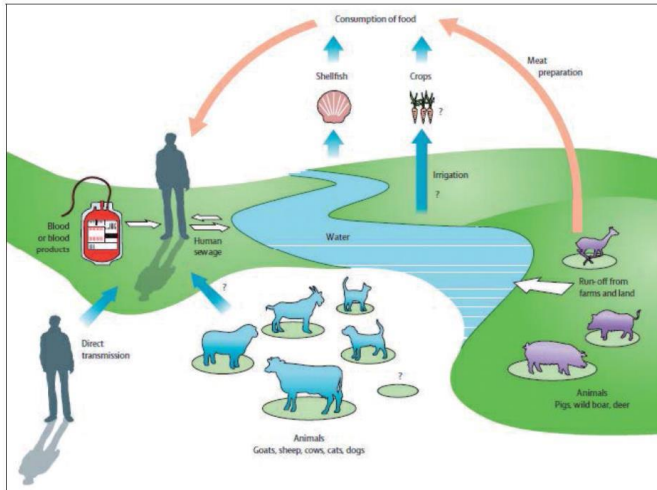


Figure 4. Sources et modes de transmission des VHE de génotype 1 à 4 ; d'après (Kamar, 2012 #19)

l'aliment incriminé et le sujet infecté et par des études cas-contrôle. La figatelle corse, saucisse fumée à base de foie de porc, a ainsi été incriminée à plusieurs reprises en France. En Europe, au Japon mais également aux USA, l'ARN viral est détecté dans les foies de porcs entrant dans la chaîne alimentaire à des fréquences atteignant 11 % [13]. Ce mode de transmission peut être évité par la cuisson « cuite à cœur » de la viande porcine et du gibier chez les personnes à risque de développer une forme grave (ces précautions sont résumées dans une affichette destinée aux professionnels de santé sur le site du ministère (http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Fiche_Hepatitis_E.pdf). En effet, le VHE reste infectieux après 1 h à 56 °C et une cuisson de 20 mn à 71 °C est nécessaire à son inactivation [14].

La contamination de l'environnement par les souches zoonotiques pourrait également jouer un rôle dans la contamination alimentaire des pays développés. En effet, l'ARN viral est détectable dans le lisier et dans les eaux de surface, et dans des aliments tels que les salades ou les framboises de plein champ ou encore les coquillages : au Royaume Uni, du VHE de génotype 3 a été retrouvé dans 39 % des moules recueillies à proximité d'un élevage porcin [13]. Ce mode de transmission est encore mal évalué et rend sa prévention difficile.

Le contact direct avec le réservoir animal est également source d'infection comme le montrent les séroprévalences élevées chez les personnels exposés, vétérinaires, éleveurs, bouchers, chasseurs... Ce mode de transmission peut être prévenu par des mesures d'hygiène simples, telles que le port de gants par les personnels exposés ou le port de bottes en forêt [13].

La transmission transfusionnelle a été démontrée dans de nombreux pays

occidentaux, notamment en France, et tous les produits sanguins labiles ont été incriminés. Le risque de don virémique varie selon les pays mais est particulièrement élevé en France, à 1 sur 2218 [15]. Toutefois, l'impact de cette contamination en termes de santé publique reste débattu. Ainsi, au Royaume Uni « seulement » 42 % des receveurs de produits contaminés ont été infectés, sans morbidité significative [16]. En France, depuis novembre 2014 il est possible d'obtenir du plasma VHE négatif, l'ARN viral étant recherché dans une fraction des plasmas sécurisés (quarantaine) ou traités à l'amotosalen.

Diagnostic et données de prévalence

Après une période d'incubation de 3 à 6 semaines, la cytololyse hépatique s'accompagne de l'apparition d'IgM anti-VHE qui peuvent rester détectables plusieurs mois (Fig. 5). Les IgG apparaissent peu de temps après et persistent plusieurs années, mais des réversions sont possibles. L'ARN viral est détectable dans le sang et les selles avant la phase aiguë. En cas d'infection aiguë spontanément résolutive, la virémie se négative en 2 à 3 semaines, parallèlement à la normalisation des transaminases [10]. La virémie peut déjà être négative si l'infection est vue tardivement.

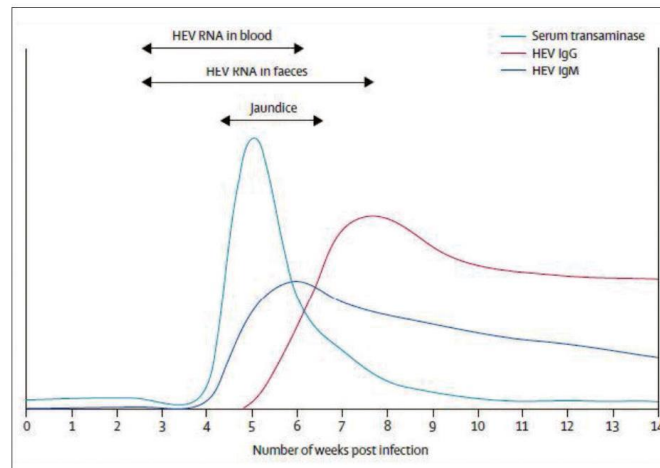


Figure 5. Cinétique des marqueurs virologiques lors de l'infection VHE ; d'après (Kamar et al., 2012a)

Le diagnostic de l'infection aiguë repose sur la détection d'IgM anti-VHE. Les trousse actuellement disponibles en France, tests ELISA ou tests rapides, ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité chez l'immunocompétent. Comme pour l'hépatite A, des séroconversions retardées peuvent être observées et il ne faut pas hésiter à répéter les tests si une cytololyse reste inexpliquée. Les performances des tests sont moins bonnes chez l'immunodéprimé où la recherche d'IgM doit être associée à la recherche de l'ARN viral, dont la persistance au-delà de 3 à 6 mois permet de définir l'infection chronique. La performance des tests moléculaires s'est améliorée considérablement ces dernières années, notamment grâce au développement de standards internationaux permettant de déterminer leur limite de détection mais également leur sensibilité vis-à-vis des différents génotypes. Plusieurs de ces trousse ont obtenu le marquage CE, dont les trousse Ceeram et Altona.

L'algorithme diagnostique proposé par le Centre National de Référence des Virus des hépatites à transmission entérique est présenté figure 6.

L'amélioration des performances des tests, puis leur diffusion à un nombre croissant de laboratoires, rend le diagnostic de l'infection accessible à toutes les structures. Cela, ajouté à une meilleure information des praticiens, a conduit à l'identification de plus de 1800 cas d'infection VHE en France en 2014 parmi plus de 40 000 patients testés, avec un pourcentage d'infec-

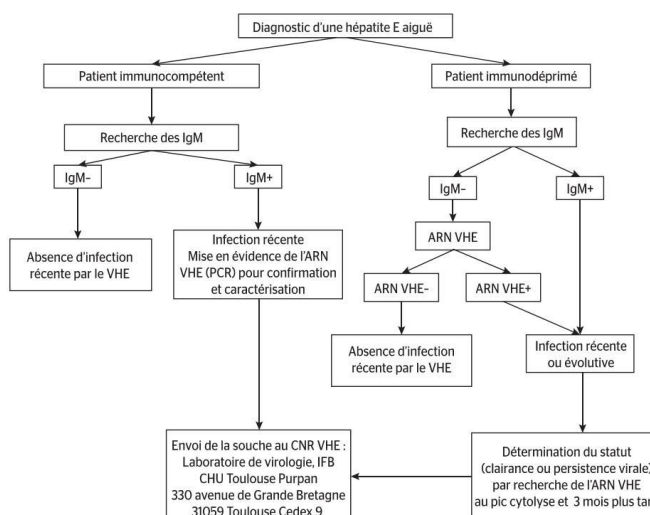


Figure 6. Algorithme diagnostique de l'infection VHE

tions parmi les patients testés, chiffre stable depuis 2012 autour de 4-5 % ; les infections importées représentent moins de 1 % des cas diagnostiqués (données CNR, disponibles sur <http://www.cnrvha-vhe.org/wp-content/uploads/2012/03/2014-Rap-Act-VHE-VHA.pdf>).

La présence d'IgG anti-VHE est le marqueur d'une infection ancienne. La sensibilité des trousse disponibles varie de 0,25 unités OMS/ml pour la

trousse Wantai à 2,5 unités OMS/ml pour d'autres trousse. Les données de séroprévalence ne peuvent donc être comparées que si un même test est utilisé. Il existe des différences considérables de séroprévalence d'un pays à l'autre et d'une région à l'autre au sein d'un même pays comme illustré tableau I et figure 7, chez les donneurs de sang [17]. Ces fortes données de prévalence soulignent le caractère le plus souvent asymptomatique de l'infection.

Tableau I. Séroprévalence du VHE chez les donneurs de sang (test IgG Wantai) ; d'après (Petrik, 2015)

Pays	Séroprévalence chez les donneurs de sang
Amérique du Nord	
Canada	6 %
USA	19 %
Asie	
Chine	33 %
Corée du Sud	23 %
Europe	
France	24 %
France (Sud Ouest)	52 %
Pays Bas	27 %
Royaume Uni	12 %
Royaume Uni (Sud Ouest)	16 %

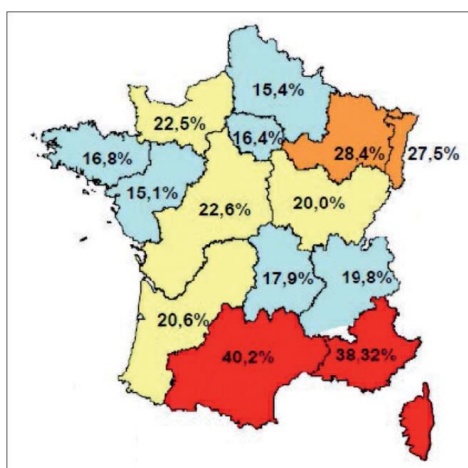


Figure 7. Séroprévalence du VHE chez les donneurs de sang en France (Gallian, in press)

Présentation clinique

L'hépatite E est actuellement la première cause d'hépatite aiguë virale dans le monde, y compris dans les pays industrialisés.

Dans les pays en développement où les génotypes 1 et 2 sont endémiques, le VHE est responsable d'infections aiguës symptomatiques chez les jeunes adultes (15-30 ans), l'infection étant asymptomatique dans plus de 80 % des cas. Les prodromes et les symptômes ne diffèrent pas des autres formes d'hépatites. Un ictère est présent dans près de la moitié des cas. Des formes sévères sont observées chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente et chez les femmes enceintes où la mortalité peut atteindre 25 % au 3^e trimestre de la grossesse [10]. Le nombre annuel d'infections symptomatiques a été estimé en 2005 à près de 3 millions dont 70 000 décès et 3 000 mortinaissances, correspondant à un taux de mortalité compris entre 0.5 et 4 % [18]. La physiopathologie de l'hépatite fulminante chez la femme enceinte reste mystérieuse et n'est décrite que pour les infections à génotype 1.

Dans les pays développés, où les génotypes zoonotiques 3 et 4 sont endémiques, l'infection est le plus souvent asymptomatique. L'infection symptomatique est observée chez des patients d'âge moyen (âge médian 50-55 ans), plus fréquemment des hommes, qui présentent des comorbidités ou une consommation excessive d'alcool. La fréquence de l'infection justifie la réalisation d'une sérologie du VHE en première intention devant tout tableau d'hépatite aiguë, *a fortiori* si celle-ci survient après 40 ans. L'infection VHE peut être source de décompensation de cirrhose ou révéler une hépatopathie sous-jacente. Elle peut également être confondue ou s'associer à une toxicité médicamenteuse [9]. Les infections à génotype 4 ont été décrites comme plus sévères (ALAT plus élevées et ictère plus fréquent) et avec un sex ratio moins marqué que les infections à génotype 3, mais ce génotype reste rarement isolé en France [19]. Les points remarquables des infections à génotype 3 sont la survenue de manifestations extra-hépatiques et le développement d'infections chroniques. L'éventail des présentations cliniques associées aux infections VHE zoonotiques est présenté figure 8.

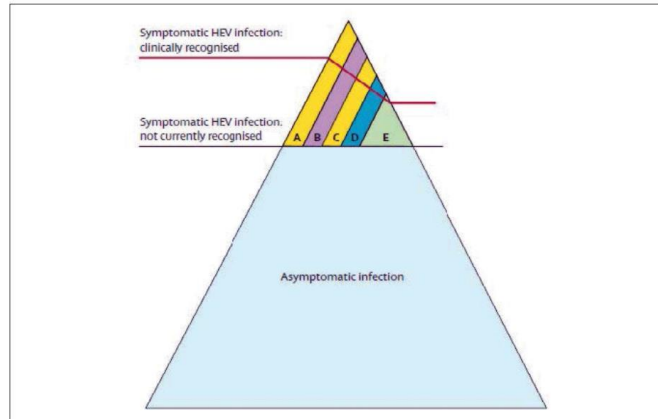


Figure 8. La plupart des infections VHE de génotype 3 et 4 sont asymptomatiques ou non diagnostiquées. Quand elles sont diagnostiquées (A) Infection aiguë ictérique (B) Infection chronique (C) Contexte de toxicité médicamenteuse (D) Manifestations neurologiques (E) Autres manifestations extra-hépatiques ; d'après (Kamar *et al.*, 2012a)

Les troubles neurologiques sont les manifestations extra-hépatiques les plus fréquemment associées à l'infection VHE de génotype 1 et 3. Il s'agit de syndrome de Guillain Barré, de méningo-encéphalite, de myélite aiguë transverse, ou de syndrome de Parsonage-Turner (amyotrophie névralgique de l'épaule). Ces troubles sont rapportés dans 5 à 10 % des infections VHE de génotype 3, aussi bien aiguës que chroniques. L'ARN viral peut être détectable dans le liquide céphalo-rachidien. Les autres manifestations extra-hépatiques incluent des atteintes rénales (glomérulonéphrites extramembraneuses, membranoprolifératives ou cryoglobulinémiques), des troubles hématologiques ou des atteintes pancréatiques [10].

L'infection chronique est décrite pour les infections de génotype 3 et n'est à ce jour rapportée que chez des sujets immunodéprimés, bien qu'un cas d'infection persistante ait été décrit chez un sujet lupique en rémission [20]. Ces infections persistantes sont décrites essentiellement en Europe chez des transplantés d'organe solide (rein, foie, cœur) où le risque de passage à la chronicité atteint 66 %. Chez ces patients, la stabilité de la charge virale et l'absence de clearance virale à 3 mois de l'infection permet d'établir son caractère chronique [21]. Cette infection est asymptomatique dans près de 70 % des cas et s'accompagne d'une élévation

modérée des transaminases, mais la progression de la fibrose peut être particulièrement rapide. Des études transversales ont montré que l'ARN viral était détectable chez 0.9-3.5 % des transplantés et que cette fréquence passait à 4.3-6.5 % quand des transplantés à transaminases élevées étaient ciblés [10]. L'ensemble de ces éléments, notamment le caractère asymptomatique de l'infection, fait recommander une recherche systématique de l'ARN viral chez tout patient transplanté ; en effet le diagnostic sérologique peut être mis en défaut dans ce contexte avec une séroconversion anti-VHE retardée ou absente. D'autres immunodéprimés sont concernés par l'infection VHE chronique, tels les patients vivant avec le VIH et ayant un taux de CD4 < 250/mm³, les greffés de moelle et les patients sous chimiothérapie ou immunothérapie. Les modes de contamination retrouvés chez les immunodéprimés sont similaires à ceux de la population générale, essentiellement consommation de porc, de gibier ou de coquillages, mais des cas de transmission transfusionnelle ou par le greffon ont été décrits [10].

Traitement de l'infection

L'infection VHE chronique est le plus souvent associée à un traitement immunosuppresseur qui inhibe l'acti-

vation des cellules T et compromet la réponse anti-VHE. Cette réponse spécifique est altérée lors de l'infection chronique et est restaurée après traitement [22]. Quand elle est possible, la réduction de l'immunosuppression permet l'élimination du VHE chez près de 30 % des sujets transplantés [23]. En effet, outre la suppression de la réponse immunitaire nécessaire au contrôle de l'infection virale, certains immunosuppresseurs ciblant les cellules T, tels les anti-calciéurines ou les inhibiteurs de mTOR, stimulent la réplication du VHE *in vitro* [22]. Cette approche ne peut être entreprise que chez les greffés relevant d'une immunosuppression faible (greffés hépatiques par exemple).

Si cette stratégie est impossible ou inefficace, l'interféron alpha pégylé ou la ribavirine peuvent être utilisés. Toutefois, l'utilisation de l'interféron est limitée dans le contexte de greffe d'organe en raison du risque de rejet. La ribavirine est alors le traitement de choix. Prescrite à la dose de 10-12 mg/kg par jour pendant 3 mois, elle permet l'élimination virale dans près de 80 % des cas chez les transplantés d'organe [24]. Elle agit de manière indirecte sur la réplication virale par déplétion du pool cellulaire de guanosine tri-phosphate [25]. Les échecs de ce traitement sont souvent associés à une réduction de dose opérée devant la survenue d'anémie sévère. Il n'existe pas de résistance génotypique à la ribavirine, mais une mutation augmentant la capacité répliquative du virus a récemment été identifiée dans la région codant l'ARN polymérase virale (G1634R). Cette mutation préexiste au traitement et s'accompagne de charges virales plus élevées, mais n'impacte pas la réponse virologique (Lhomme, in press).

Les sujets immunocompétents éliminent spontanément le virus sans nécessité de traitement antiviral. Quelques auteurs ont néanmoins rapporté l'utilisation de la ribavirine dans des formes aiguës fulminantes ou chez des sujets risquant de décompenser une hépatopathie sous-jacente [10]. L'absence de bras contrôle, difficile à obtenir dans cette population, ne permet pas d'établir le réel bénéfice de cette molécule. De plus, la ribavirine étant tératogène, elle n'est pas utilisable chez la femme enceinte. Des nouvelles stratégies antivirales sont donc nécessaires. Ainsi, le sofosbuvir, analogue nucléotidique actif sur l'ARN polymérase du virus de l'hépatite C, a

montré une activité anti-VHE *in vitro* et pourrait donc présenter une alternative à la ribavirine [26].

Prévention de l'infection par le VHE

Outre les mesures rappelées au chapitre « modes de transmission et prévention », beaucoup d'espoirs résident dans la vaccination. En l'absence de système de culture efficace, des vaccins anti-VHE ont pu être développés grâce aux propriétés d'auto-assemblage de peptides issus de la région ORF-2 codant la capsid virale. Ces pseudo-particules ont des caractéristiques antigéniques similaires au virion natif. Un seul vaccin, basé sur un peptide recombinant de 239 acides aminés (Hecolin), est actuellement homologué et commercialisé en Chine depuis 2011 pour les sujets de plus de 16 ans. L'injection de 3 doses sur 6 mois induit une séroconversion chez pratiquement tous les sujets. Les données des essais cliniques réalisés en Chine font état d'une efficacité vaccinale de 95 % à 12 mois [27] et de 87 % jusqu'à 4,5 ans après vaccination et une protection essentiellement contre les infections de génotype 4, endémique en Chine. Il n'y a pas de données sur son efficacité dans les contextes épidémiques, ni chez la femme enceinte. L'OMS recommande des études de phase 4 pour mieux établir son profil de tolérance et son efficacité dans d'autres contextes (note de synthèse disponible sur le site de l'OMS : <http://www.who.int/wer/2015/wer9018.pdf>).

Références

1. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 1980;68: 818-24.
2. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20: 23-31.
3. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990;247:1335-9.
4. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94: 9860-5.
5. Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA, et al. Acute hepatitis E by a new isolate acquired

- in the United States. *Mayo Clin Proc* 1997;72: 1133-6.
6. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Res* 2011;161: 47-58.
7. Feng Z, and Lemon SM. Peek-a-boo: membrane hijacking and the pathogenesis of viral hepatitis. *Trends Microbiol* 2014;22:59-64.
8. Smith DB, Simmonds P, Jameel S, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2014; 95(Pt 10):2223-32.
9. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abrevanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
10. Kamar N, Dalton HR, Abrevanel F, et al. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:116-38.
11. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006;16:5-36.
12. Bouquet J, Tesse S, Lunazzi A, et al. Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France, 2008-2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17: 2018-25.
13. Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Curr Opin Virol* 2015;10:34-41.
14. Barnaud E, Rogee S, Garry P, et al. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:5153-9.
15. Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, et al. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1914-7.
16. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384:1766-73.
17. Petrik J, Lozano M, Seed CR, et al. Hepatitis E. *Vox Sanguinis* 2015.
18. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012;55: 988-97.
19. Jebblaoui A, Haim-Boukoba S, Marchadier E, et al. Genotype 4 hepatitis E virus in France: an autochthonous infection with a more severe presentation. *Clin Infect Dis* 2013;57: e122-6.
20. Grewal P, Kamili S, Motamed D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. *Hepatology* 2014;59:347-8.
21. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2012;140:1481-9.
22. Wang Y, Metselaar H J, Peppelenbosch MP, et al. Chronic hepatitis E in solid-organ transplantation: the key implications of immunosuppressants. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27: 303-8.
23. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;140:1481-9.
24. Kamar N, Izopet J, Tripson S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med* 2014;370: 1111-20.

25. Sayed IM, Vercouter AS, Abdelwahab SF, et al. Is hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries? *Hepatology* 2015;62:1883-92.

26. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology* 2016;150:82-85 e4.

27. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895-902.



LES CINQ POINTS FORTS

L'infection par le virus E se caractérise par deux profils épidémiologiques distincts correspondant d'une part à des infections par des virus strictement humains relevant du péril fécal dans les pays pauvres et à des infections par des virus zoonotiques dont le réservoir majeur est l'élevage porcin, dans les pays riches.

L'hépatite E est la première cause d'hépatite virale aiguë ; Elle doit être recherchée de façon systématique devant toute hépatite aiguë, y compris après transfusion. Les IgM anti-VHE sont la prescription de première intention chez l'immunocompétent et doivent être systématiquement associées à la recherche de l'ARN viral chez le sujet immunodéprimé.

Le passage à la chronicité ne survient que chez les sujets immunodéprimés, elle atteint 66 % chez les transplantés d'organe. Une recherche systématique du VHE doit être envisagée, dans cette population, en cas de perturbation des tests hépatiques, pour dépister et traiter une infection qui peut être rapidement fibrosante.

Le traitement de l'infection chronique repose d'abord sur la réduction de l'immunosuppression ; puis en cas d'échec ou d'impossibilité, sur la ribavirine.

La prévention de l'infection VHE dans les pays riches repose sur des mesures d'hygiène de base : cuisson à cœur de la viande de porc et de gibier pour limiter la transmission alimentaire et port de gants et de bottes pour les professionnels à risque pour limiter la transmission par contact.

Questions à choix unique

Question 1

le diagnostic virologique d'une hépatite E aiguë une bonne réponse :

- A. Repose sur la recherche d'IgG anti-VHE
- B. Associe IgM anti-VHE et recherche d'ARN viral chez l'immunodéprimé
- C. Ne doit être réalisé qu'après élimination de causes plus fréquentes de cytolysse hépatique aiguë
- D. Est inutile, le diagnostic clinique suffit

Question 2

Concernant l'épidémiologie de l'hépatite E en France une bonne réponse :

- A. L'infection aiguë s'observe surtout chez les voyageurs au retour de zone d'endémie
- B. Le mode de contamination le plus fréquent est la contamination interpersonnelle
- C. Le mode de contamination le plus fréquent est la consommation de fruits de mer
- D. Le mode de contamination le plus fréquent est la consommation de viande de porc
- E. La séoprévalence est particulièrement élevée en Bretagne

Question 3

Concernant l'infection chronique par le Virus de l'hépatite E :

- A. Elle s'observe uniquement pour les infections de génotype 1
- B. Elle s'observe uniquement pour les infections de génotype 3
- C. Elle concerne uniquement les femmes enceintes
- D. Elle se développe chez 30 % des transplantés d'organe après infection aiguë
- E. Elle est associée dans 30 % des cas à des manifestations neurologiques