

# Les anomalies vasculaires

Z. ELOSMANI, Y. ABI AYAD,  
S. HAMZAOU, A. SERRADJ,  
Établissement Hospitalo-Universitaire  
1<sup>er</sup> Novembre, Oran.

## Résumé

Les anomalies vasculaires constituent un groupe hétérogène d'affections caractérisées par des ectasies vasculaires qui peuvent intéresser tous les organes, mais touchent le plus souvent la peau. Leur diagnostic est parfois difficile et nécessite une analyse précise pour isoler et classer chaque entité. Ainsi, une classification des anomalies vasculaires superficielles a été réalisée grâce à une approche multidisciplinaire, où on retrouve deux grandes catégories : les tumeurs vasculaires (hémangiomes infantiles), et les malformations vasculaires à flux lent, ou les malformations à flux rapide, artérioveineuses. Le but étant de faciliter le diagnostic et la prise en charge.

### >>> Mots-clés :

Hémangiomes, malformation vasculaire

## Abstract

Vascular abnormalities are a heterogeneous group of conditions characterized by vascular ectasia that may be of interest to all organs, but most often affect the skin. Their diagnosis is sometimes difficult and requires an accurate analysis to isolate and classify each entity. Thus, a classification of superficial vascular anomalies has been carried out thanks to a multidisciplinary approach, or there are two main categories: vascular tumors (infantile hemangiomas) and slow-flow vascular malformations, or fast-flowing malformations, arteriovenous. The objective is to facilitate diagnosis and management.

### >>> Key-words :

Hemangiomas, vascular malformation

## Introduction :

Afin d'améliorer la compréhension des anomalies vasculaires, et de ce fait, leur prise en charge thérapeutique, une classification clinique, radiologique et histopathologique, internationale et interdisciplinaire des anomalies vasculaires superficielles de la face, du tronc et des membres a été établie en 1982 par Mulliken et Glowacki et validée par l'International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA), dont la plus récente a été élaborée en 1996 <sup>[1]</sup>.

Il se dégage deux grandes catégories :

- 1- Les tumeurs vasculaires (hémangiomes infantiles)
- 2- Les malformations vasculaires à flux lent (capillaires, veineuses, lymphatiques) ou les malformations à flux rapide, ( artérioveineuses).

Elles sont simples (affectant un seul secteur vasculaire) ou complexes.

Le but de cette classification est de faciliter le diagnostic clinique et la prise en charge qui découle de celle-ci.

## 1. Tumeur vasculaire : l'hémangiome infantile

C'est la tumeur la plus fréquente du nourrisson (10 %), avec une nette prédominance féminine (sexe ratio : 5 filles/1 garçon) <sup>[1]</sup>. Plusieurs facteurs prédisposants ont été mis en évidence : le sexe féminin, la peau

blanche, un contexte d'hypoxie prénatale (anomalies placentaires, pré-éclampsie maternelle), nouveau-né de petit poids de naissance. L'hémangiome infantile, correspond à une prolifération cellulaire endothéliale, qui apparaît classiquement après quelques jours ou quelques semaines de vie, cet intervalle libre représente un bon signe diagnostique [2].

**On distingue trois types cliniques (figure 1, 2,3) [1,2] :**

– La forme tubéreuse ou superficielle (figure 1) qui correspond à une tache rouge, saillante, à surface irrégulière et à bords nets communément appelée angiome « fraise ».



**Figure 1 :** Hémangiome, forme tubéreuse. (Martin A, Barbier C, Domengie F, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Les anomalies vasculaires Superficielles. Intérêt de la classification dans la prise en charge radiologique et thérapeutique).

– La forme sous-cutanée (figure 2) (touchant le derme profond) se présente sous la forme d'une tuméfaction de consistance ferme, élastique, chaude mais non battante soulevant une peau saine légèrement bleutée ou rosée.



**Figure 2 :** Hémangiome sous-cutané. (Martin A, Barbier C, Domengie F, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Les anomalies vasculaires superficielles. Intérêt de la classification dans la prise en charge radiologique et thérapeutique).

– La forme mixte (figure 3) réunit les deux aspects : la partie tubéreuse se développe en premier et la partie profonde apparaît quelques mois plus tard, débordant la première d'un halo bleuté.



**Figure 3 :** Hémangiome mixte. (Martin A, Barbier C, Domengie F, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Les anomalies vasculaires superficielles. Intérêt de la classification dans la prise en charge radiologique et thérapeutique).

Quel que soit le type, l'hémangiome est de consistance ferme et élastique, légèrement chaud à la palpation, mais non pulsatile et généralement indolore, sauf en cas d'ulcération [2].

Sa taille est très variable, allant de l'atteinte ponctiforme à l'atteinte d'un membre ou d'un hémitronc, mais, le plus souvent, elle est modérée, inférieure à 3 cm [2].

La localisation des hémangiomes est ubiquitaire, cependant, ils semblent plus fréquents sur le visage (40 %) et le cou (20 %) [2].

La croissance est accélérée pendant les trois premiers mois mais peut se prolonger jusqu'au 8<sup>ème</sup> mois pour les formes superficielles, et jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois pour les formes à participation sous-cutanée. Dans de rares cas, cela peut aller jusqu'à deux ans [2].

Puis, il se stabilise spontanément, survient alors une régression sur plusieurs mois ou années. L'involution est lente et se traduit par l'apparition du blanchiment central des lésions superficielles et l'affaissement des composantes sous-cutanées.

La distribution des hémangiomes sur le visage est variable, il existe en effet :

- Des formes focales qui sont situées sur les proéminences, et 60 % d'entre elles se concentrent en zone centro-faciale [3],
- Des formes diffuses, où on retrouve une distribution segmentaire [3].

Une nouvelle classification topographique de ces formes segmentaires faciales en quatre aires de S1 à S4 a été proposée (figure 4). Ces formes segmentaires sont

volontiers associées à des malformations (Syndromes PHACES et Syndrome PELVIS/SACRAL) et s'ulcèrent fréquemment <sup>[3]</sup>.

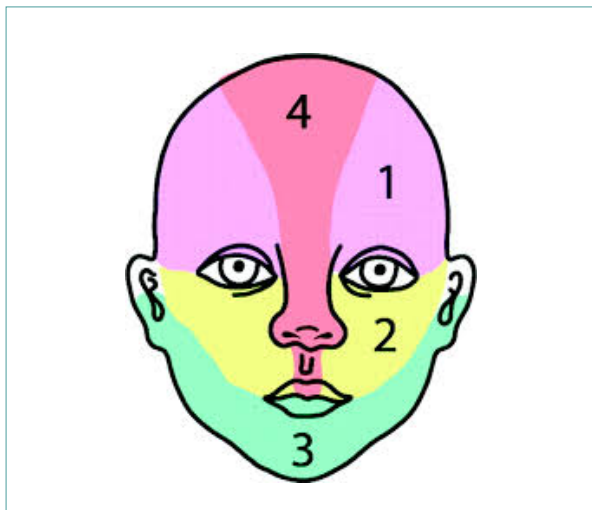


Figure 4 : Segmentation S1 à S4 du syndrome PHACES (Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V. Hémangiome infantile, La presse médicale. tome 39 > n84 > avril 2010. doi: 10.1016/j.lpm.2009.10.015)

#### A. Syndrome PHACES <sup>[3]</sup> :

L'acronyme anglais PHACE(S), créé en 1996 par *Frieden*, regroupe les anomalies suivantes :

- Hémangiome facial,
- Anomalies de la fosse postérieure,
- Anomalies artérielles intra et extra crâniennes,
- Anomalies cardiaques congénitales et coarctation aortique,
- Anomalies oculaires (eye),
- Anomalies sternales et ventrales (ajoutées par la suite).

Les anomalies neurologiques intracrâniennes accompagnent dans plus de 3/4 des cas, des hémangiomes en plaques couvrant l'aire fronto palpébrale supérieure S1 + S4 (figure 5).



Figure 5 : a et b. Hémangiome dit segmentaire de type syndrome PHACES (atteinte S1 + S4) ; Fig. 5a : Hémangiome avant traitement. Fig. 5b : Hémangiome après 2 mois de propranolol. (Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V. Hémangiome infantile. La presse médicale. tome 39 > n84 > avril 2010. doi: 10.1016/j.lpm.2009.10.015).

Les anomalies cardiaques et aortiques seraient plus particulièrement associées aux hémangiomes S3.

Ainsi, les explorations qui doivent être réalisées, sont :

- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale,
- l'échographie cardiaque et des gros vaisseaux,
- l'examen ophtalmologique,
- l'échographie abdominale.

#### B. Syndrome PELVIS ou SACRAL <sup>[3]</sup> :

L'acronyme anglais PELVIS regroupe les anomalies suivantes :

- Hémangiomes périnéaux
- Malformations génitales externes
- Lipomyelomeningocèle
- Anomalies vésicorénales
- Anus imperforé
- Autre marqueur cutané (skin tag).

Les explorations, qui doivent être réalisées, chez tout nouveau-né à risque sont une évaluation par IRM médullaire, et abdominopelvienne (plus sensible que l'échographie).

#### Traitement de l'hémangiome infantile :

L'abstention thérapeutique est parfaitement défendable dans les formes bénignes, pour lesquelles il est à prévoir peu ou pas de séquelle après régression <sup>[3]</sup>.

#### Indications thérapeutiques <sup>[3]</sup> :

- L'hémangiome infantile avec mise en jeu du pronostic vital.
- L'hémangiome infantile avec mise en jeu du pronostic fonctionnel.
- L'hémangiome infantile qui se complique d'ulcération,
- L'hémangiome infantile qui engendre un préjudice esthétique majeur avec retentissement psychologique.

##### 1. Le Propranolol :

« I've been doing pediatric dermatology for 25 years, and this is the fastest I've ever seen a new therapy change the way we do things »<sup>1</sup> (Bernard A. Cohen, M.D., Pédiatrie dermatologique - Johns Hopkins Children's Center) <sup>[3]</sup>.

Le propranolol est un bêta-bloquant non cardiosélectif sans activité sympathomimétique intrinsèque.

- Posologie : 2 à 3 mg/kg/j pour une durée minimum de 6 mois.
- Il faut débiter le plus tôt possible, avant 3 mois (âge « idéal » probablement entre un et 2 mois).

On observe dans les heures qui suivent la prise de propranolol un affaissement et un changement de couleur de l'hémangiome, ensuite, l'effet se poursuit, mais plus lentement, aboutissant à une régression plus ou moins complète.

<sup>1</sup> « Je fais de la dermatologie pédiatrique depuis 25 ans, et je n'ai jamais vu une nouvelle thérapie changer plus rapidement notre façon de faire » (Traduction de la rédaction).

Les principaux effets secondaires sont : les hypoglycémies en période néonatale ou dans des situations de jeûne, des malaises avec pâleur, des épisodes de cyanose et d'hypotension. La mise en route du traitement doit se faire en milieu pédiatrique avec surveillance de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, puis le traitement est ambulatoire [2].

Le traitement est maintenu jusqu'à la fin de la période de croissance supposée de l'hémangiome [2].

### 2. La corticothérapie générale :

On utilise la prednisone le plus souvent, avec une posologie d'attaque variant entre 2 et 5 mg/kg/j pendant au moins 2 mois, puis diminuée très progressivement de façon à couvrir la période évolutive des premiers mois [2]. Le taux de réponse (régression ou simple stabilisation) n'est que de 30 à 60 %, l'effet apparaissant entre la 2<sup>ème</sup> et les 3<sup>èmes</sup> semaines de traitement.

### 3. La Chirurgie :

*a. La Chirurgie précoce :* en phase de croissance, est indiquée pour les hémangiomes infantiles globuleux ou « pendulum », en particulier sur le nez, les paupières et les lèvres [2],

*b. La Chirurgie tardive :* occupe une place indispensable dans la réparation des séquelles cutanées (résidus fibroadipeux) et structurales, après disparition de l'hémangiome [2].

### 4. Lasers :

*a. Le laser à colorant pulsé :* efficace sur la composante superficielle en entraînant une décoloration, et aide à la cicatrisation de certains hémangiomes ulcérés. En revanche, il n'a aucun impact sur les composantes dermiques profondes [3].

*b. Les laser CO2 ou le laser Erbium :* sont indiqués en phase tardive sur des zones cicatricielles. Ils améliorent l'aspect par leur effet lissant et tenseur.

Les séances, qui sont douloureuses, sont réalisées sous anesthésie générale.

### 5. Autres :

Les pansements vaselinés, hydro cellulaires et hydro colloïdes sont utilisés dans les hémangiomes ulcérés. Ils ont un remarquable pouvoir antalgique [2].

## 2. Les malformations vasculaires :

Contrairement, aux tumeurs vasculaires, ces malformations vasculaires ne régresseront jamais [1].

Deux grands groupes se distinguent selon un critère hémodynamique [4] :

- Les malformations vasculaires à flux lent.
- Les malformation vasculaire à flux rapide.

### A. I - Les malformations vasculaires à flux lent :

#### 1. Les malformations capillaires :

##### *a. Angiome plan (AP) :*

Il s'agit d'une lésion cutanée rouge intense en période néonatale, froide et non battante, qui va pâlir lentement, sans régresser, exception faite de la forme médio frontale et cervicale qui disparaissent en un à deux ans. Cependant, il faut se méfier des faux angiomes plans, chauds, qui sont en fait la couverture cutanée d'une malformation artérioveineuse [1,4].

L'angiome plan n'a pas de retentissement régional ou général et constitue seulement un préjudice esthétique (figure 6), et il est dans la majorité des cas localisé, isolé, et stable [4].



Figure 6 : Angiome plan temporal - territoire V1 partiel. (Barbier C, Martin A, Papagnanaki C, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Classification des anomalies vasculaires superficielles. STV. Mini-revue. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ;21, n° 5-6 : 248-57.doi: 10.1684/stv.2009.0399).

Il peut, par ailleurs, être le marqueur d'une angiomatose complexe [4] :

- L'angiome plan trigéminé est le témoin d'une phacomatose angiomatose régionale appelée le syndrome de Sturge Weber ou angiomatose encéphalo-trigéminée (figure 7).



Figure 7 : Le syndrome de Sturge Weber Krabbe. (Le site des ophtalmologistes de France. Encyclopédie de la vue).

- L'angiome plan situé au tronc, incite à rechercher une atteinte segmentaire cutané-vertébro-méningo-médullaire ou syndrome de Cobb.
  - L'angiome plan des membres se rencontre dans le syndrome de Klippel-Trenaunay ou dans le syndrome de Parkes Weber, associé à d'autres malformations vasculaires à flux lent dans le premier et à flux rapide dans le second.
  - L'angiome plan lombo-sacré s'accompagne d'autres anomalies cutanées, incite à rechercher un dysraphisme spinal.
- Le laser à colorant pulsé (LCP) est le traitement de référence des angiomes plans du nourrisson et de l'enfant, dont l'efficacité a été démontrée, avec une bonne tolérance (pas ou peu de risque cicatriciel), en débutant le plus tôt possible pour les surfaces étendues et l'angiome plan affichant de la face [3].

#### b. Les télangiectasies :

Il s'agit de dysplasies capillaires dermiques mais de petite taille (quelques millimètres) et de morphologie variable : lenticulaires, linéaires ou stellaire « l'angiome stellaire ». Il est nécessaire de distinguer la maladie de Rendu-Osler (télangiectasie hémorragique héréditaire) qui est une angiomatose héréditaire de transmission autosomique dominante [1,4].

#### 2. Les malformations veineuses :

Les malformations veineuses sont constituées de tuméfactions bleutées sous-cutanées. Elles sont de consistance molle et froide au contact (Figure 8). Elles gonflent en position déclive, et se vident à la pression ou à la surélévation d'un membre. C'est un excellent signe distinctif. Les malformations veineuses intéressent tous les plans : les tissus cutanés, sous-cutanés, muqueux ou sous-muqueux, les muscles, la synoviale, l'os [4].

Lorsqu'il s'agit d'une malformations veineuses localisée, le traitement repose sur les mesures d'hygiène de vie et la sclérothérapie percutanée. En cas d'échec d'injections itératives, une chirurgie est proposée [5].



Figure 8 : Malformation Veineuse cervico-céphalique. (Barbier C, Martin A, Papagnanaki C, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Classification des anomalies vasculaires superficielles. STV. Mini-revue. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ;21, n° 5-6 : 248-57.doi : 10.1684/stv.2009.0399).

#### 3. Les malformations lymphatiques kystiques :

Les malformations lymphatiques kystiques (MLK) sont hémodynamiquement inactives, et sont constituées de vaisseaux lymphatiques anormaux et de kystes. Ce sont des malformations congénitales. Elles se divisent classiquement en [1,4] :

a. *Malformations lymphatiques microkystiques* (forme tissulaire), formées de kystes inférieurs à 2 cm, et qui se présentent comme une nappe de petites vésicules translucides ou hématiques, non douloureuses [1,4].

b. *Malformations lymphatiques macrokystiques* (forme kystique), sont des tuméfactions volumineuses, formées de lésions supérieures à 2 cm, et qui apparaissent comme une tuméfaction dure, rénitente, bien limitée, localisée préférentiellement dans les régions cervico-encéphaliques et axillaires (figure 9) [1,4].



Figure 9 : Malformations lymphatiques macrokystiques (Barbier C, Martin A, Papagnanaki C, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Classification des anomalies vasculaires superficielles. STV. Mini-revue. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ;21, n° 5-6 : 248-57.doi : 10.1684/stv.2009.0399).

c. *Malformations lymphatiques mixtes qui associent ces deux formes.*

Le traitement repose sur la sclérothérapie percutanée en première intention et s'effectue à distance d'épisodes infectieux, de ce fait, la prévention d'épisodes infectieux est primordiale dans la prise en charge au quotidien. Une chirurgie est complémentaire selon la localisation et le pronostic [5].

#### B. Les Malformations vasculaires à flux rapide [6] :

##### 1. Malformations artério-veineuses :

Ce sont les malformations les plus dangereuses car hémodynamiquement actives avec des aggravations parfois dramatiques, on insistera sur la malformation artério-veineuse proprement dite qui comporte un nidus avec de multiples shunts.

L'évolution naturelle s'effectue selon 4 étapes (Schobinger 1995) [6] :

• **Stade I** : Dormance : « pseudo-angiome plan », ce qui peut entraîner la confusion sur la prise en charge (figure 10), il faut rechercher une augmentation de la chaleur locale et un thrill (Echodoppler au moindre doute). Ici est recommandée une surveillance clinique et par Echodoppler.



Figure 10 : MAV du nez en phase de dormance. (Barbier C, Martin A, Papagnanaki C, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Classification des anomalies vasculaires superficielles. STV. Mini-revue. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ;21, n° 5-6 : 248-57. doi : 10.1684/stv.2009.0399).

• **Stade II** : Expansion : la malformation s'étend, devient rouge, chaude et battante. Des veines de drainage tortueuses apparaissent à la surface.

• **Stade III** : Destruction, s'accompagne habituellement de complications tissulaires comme l'ischémie, l'ulcération, la nécrose et les hémorragies.

• **Stade IV** : Stade III avec décompensation cardiaque. Pour les Stades II, III et IV : on réalise une embolisation endovasculaire sélective ou par l'association embolisation-chirurgie.

## Conclusion :

Cette classification clinique permet d'améliorer la prise en charge des malformations vasculaires superficielles qui sont rares, et donc souvent méconnues ; au sein de groupes multidisciplinaires, permettant ainsi un diagnostic rapide et un traitement adéquat.

## Date de la soumission :

8 Juillet 2018

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références :

1. Barbier C, Martin A, Papagnanaki C, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Classification des anomalies vasculaires superficielles. STV. Mini-revue. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ;21, n° 5-6 : 248-57. doi : 10.1684/stv.2009.0399.
2. Léauté-Labrèze C, Sans-Martin V. Hémangiome infantile. La presse médicale. tome 39 > n84 > avril 2010. doi: 10.1016/j.lpm.2009.10.015.
3. Léauté-Labrèze C. Les anomalies vasculaires : Classification, diagnostic, traitement. Diplôme inter universitaire de lasers dermatologiques. Bordeaux. Février 2016.
4. Martin A, Barbier C, Domengie F, Nouri M, Cottier JP, Herbreteau D. Stratégies d'exploration et traitement des anomalies vasculaires superficielles. STV. Mini-revue. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ;21, n° 5-6 : 259-67. doi : 10.1684/stv.2009.0400.
5. Dompnmartin A. Classification des anomalies vasculaires. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2013) 140, 337—339. doi. org/10.1016/j.annder.2013.02.002.
6. Bonnetblanc J.-M. Angiomes cutanés. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135S, F181—F187. doi: 10.1016/j.annder.2008.07.001.

## Index thérapeutique

Vous trouverez sur le site Web de la revue : [www.el-hakim.net](http://www.el-hakim.net) un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule (s) les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie. Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante : [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)

**1.DENOMINATION DU MEDICAMENT PRIMALAN 5 mg, PRIMALAN 10 mg, PRIMALAN sirop.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Comprimé 5 mg: Méquitazine 5 mg par comprimé. Comprimé 10 mg: Méquitazine 10 mg par comprimé. Sirop: Une cuillère-mesure de 2,5 ml contient 1,25 mg de méquitazine. Excipient à effet notoire : Comprimé 5 mg et 10 mg : lactose. Sirop: parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), Saccharose. Pour la liste complète des excipients, (voir rubrique 6.1.) **FORME PHARMACEUTIQUE: PRIMALAN 5 mg**, comprimé sécable, **PRIMALAN 10 mg**, comprimé sécable, **PRIMALAN sirop**: Sirop. **DONNEES CLINIQUES 1.1.INDICATIONS:** Traitement symptomatique des manifestations allergiques: rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire. **1.2.POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Primalan 5mg:** Voie orale, RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS -**Adulte et enfant de plus de 12 ans:** 10 mg par jour en une ou 2 prises, soit 1 comprimé matin et soir ou 2 comprimés le soir -**Enfant de 6 à 12 ans:** 2,5 mg (soit 1/2 comprimé) par 10 kg de poids et par jour en 1 ou 2 prises par jour, soit: -de 20 à 30 kg (soit environ de 6 à 10 ans): 1/2 comprimé matin et soir ou 1 comprimé le soir. -de 30 à 40 kg (soit environ de 10 à 12 ans): 1/2 comprimé le matin et 1 comprimé le soir ou 1 comprimé et demi le soir. Les comprimés dosés à 5 mg ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 6 ans. Les enfants de moins de 6 ans sont sujets au risque de fausse route avec les formes comprimés **Primalan 10mg:** Voie orale, STRICTEMENT RESERVE A L'ADULTE. Adulte: 10 mg par jour en 1 ou 2 prises: soit 1 comprimé le soir -soit 1/2 comprimé matin et soir. Les comprimés dosés à 10 mg ne sont pas adaptés à l'enfant. **Primalan sirop:** RESERVE A L'ADULTE ET A L'ENFANT DE PLUS DE 2 ANS. Une cuillère-mesure de 2,5 ml contient 1,25 mg de méquitazine. La dose quotidienne est: -chez les sujets de moins de 40 kg de poids corporel : une cuillère-mesure de 2,5 ml (1,25 mg) par 5 kg de poids corporel, -chez les sujets de plus de 40 kg de poids corporel: 8 cuillères-mesure de 2,5 ml (1,25 mg). La dose quotidienne sera répartie en une ou deux prises par jour. \*Il peut être souhaitable de privilégier les prises vespérales en raison d'un éventuel effet sédatif de la méquitazine chez certains sujets sensibles (enfants, sujets âgés). **1.3.CONTRE-INDICATIONS-PRIMALAN 5 mg, PRIMALAN 10 mg, PRIMALAN sirop:** Hypersensibilité (allergie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1., allaitement, traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5.), patients présentant un syndrome du QT long congénital, patients ayant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique en particulier une hypokaliémie, bradycardie cliniquement significative, antécédents d'agranulocytose liés à la prise de phénothiazines, risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques, -PRIMALAN sirop: enfant de moins de 2ans. **1.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI Mises en garde spéciales:** -Primalan est un racémique dont l'énantiomère L (lévoméquitazine), a montré, lors d'une étude clinique spécifique avec électrocardiogramme, un allongement significatif de l'intervalle QT, en particulier chez le métaboliseur lent du cytochrome P-450 2 O6 (CYP2D6). L'utilisation de Primalan doit, dans ces conditions, être prudente au-delà de dix jours en raison d'un risque d'accumulation de l'énantiomère L (lévoméquitazine). -Primalan doit être déconseillé chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du cytochrome P-450 2 O6 (CYP2D6) ou prenant des médicaments inhibiteurs du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, bupropion, duloxétine, terbinafine, cinaalcet) Par analogie avec la cinétique de la lévoméquitazine, des concentrations sanguines élevées chez ces patients peuvent induire un risque d'allongement du QT-Compte tenu de ce risque, la prise de méquitazine avec la méthadone, certains neuroleptiques et certains antiparasitaires est déconseillée (voir rubrique 4.5.)-La prise de ce médicament est déconseillée avec des boissons alcoolisées et des médicaments contenant de l'alcool. (voir rubrique 4.5.)-La prise de ce médicament est déconseillée avec l'oxybate de sodium, en raison du risque de majoration de la dépression du système nerveux central. (Voir rubrique 4.5.)-En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, la conduite thérapeutique devra être réévaluée.-Des cas d'agranulocytoses ont été décrits avec les phénothiazines. Il convient d'avertir le patient qu'en cas d'apparition de fièvre ou d'une infection sous traitement, il doit rapidement consulter un médecin. En cas de modifications franches de l'hémodiagramme, le traitement devra être interrompu.-Ce médicament contient du «Parahydroxybenzoate» et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).-Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrose/isomaltase. **Précautions d'emploi:** La méquitazine doit être utilisée avec prudence :Chez le sujet âgé, du fait d'une plus grande sensibilité à la sédation, en cas d'insuffisance hépatique sévère, en raison du risque de diminution de la clairance et d'accumulation de la méquitazine, chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène connue avec les phénothiazines. **1.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes:** Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classes Ia et III, certains neuroleptiques. Pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction. L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale. Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone et l'hydroxyzine restent contre-indiqués avec tous les torsadogènes. **Associations contre-indiquées:** Médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles d'entraîner des torsades de pointes) et la méthadone, voir «associations déconseillées»: (amiodarone, arsénieux, artéminol (dihydroartémésinine), bédprilid, citalopram, cisapride, diphémanil, disopyramide, dofétidile, dolasétron intraveineux, dompéridone, dronédarone, érythromycine intraveineuse, escitalopram, hydroquinidine, hydroxyzine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacine, pipéranol, pipéranol, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine intraveineuse, torémifène, vandétanib, vincamine intraveineuse) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. **Associations déconseillées:** Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine): Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.- Méthadone: Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.-Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes: (amisulpride, chlorpromazine, cyaméazine, dropréridol, fluphenazine, flupentixol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol): Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.-Paroxétine, fluoxétine: Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine ou la fluoxétine.-Bupropion: Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le bupropion.-Duloxétine: Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la duloxétine.-Cinaalcet: Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le cinaalcet.-Terbinafine: Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la terbinafine.-Alcool: Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méquitazine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.-Oxybate de sodium: Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi-Analgésiques:** Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.-Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol): Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. -Bradycardisants: Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique.-Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine: Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.-Ciprofloxacine, levofloxacine, norfloxacine: Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.-Hypokaliémisants (diurétiques hypokaliémisants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (par voie intraveineuse)): Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.-Ondansétron: Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. **Associations à prendre en compte:** Médicaments atropiniques: Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine :Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, poussée aiguë de glaucome constipation, sécheresse de la bouche... etc... Médicaments sédatifs: Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, mianséne, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide: Majoration des effets dépressifs du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. **1.6.Grossesse et allaitementGrossesse:** Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure concernant la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la méquitazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, ileus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques...). Compte-tenu de ces données, l'utilisation de Primalan n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né. **Allaitement:** Le passage de la méquitazine/ ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. La méquitazine est contre-indiquée en cas d'allaitement. **1.7.Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines:** L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. Il est préférable de commencer le traitement le soir. **1.8.Effets indésirables:** Effets indésirables suivants, classés par système organe, ont été rapportés (fréquence non connue). Affections du système immunitaire: Choc anaphylactique. -Affections psychiatriques: Hallucinations en particulier chez les sujets âgés, Nervosité. -Affections du système nerveux: Sédation ou somnolence plus marquée en début de traitement, Confusion mentale en particulier chez les sujets âgés, Agitation, Excitation, Insomnie, Dyskinésie aiguë. Des cas de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les phénothiazines. -Affections oculaires, Troubles de l'accommodation, Mydriase. -Affections cardiaques: Tachycardie. Une publication a rapporté une observation de torsades de pointes chez un patient présentant un syndrome du QT long congénital au cours d'un traitement associant la méquitazine et un macrolide. -Affections gastro-intestinales: Sécheresse de la bouche, Constipation. -Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Réactions de photosensibilisation, Erythème, Eczéma, Prurit, Purpura, Urticaire, Gdème de Quincke. -Affections du rein et des voies urinaires: Risque de rétention urinaire. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. **1.9.Surdosage** En cas de surdosage, une surveillance symptomatique générale, avec monitoring cardiaque, incluant intervalle QT et rythme cardiaque pendant 48 heures, est recommandée. Risque de convulsions, surtout chez le nourrisson et l'enfant. Troubles de la conscience, coma. Traitement symptomatique en milieu spécialisé. **2 .PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 3.1. Propriétés pharmacodynamiques. ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE (D: Dermatologie) (R: Système respiratoire)** La méquitazine est un antihistaminique H1 phénothiazinique qui se caractérise par: -un effet sédatif d'origine histaminergique et adrénolytique centrale, qui est moindre que celui des autres antihistaminiques H1 de première génération. L'absence de sédation a été mise en évidence à la dose de 5 mg sur un effectif limité de volontaires sains. Elle pourrait ne pas se vérifier chez certains sujets sensibles (enfants, sujets âgés). La méquitazine est habituellement non sédatif à la posologie de 5 mg, mais la marge thérapeutique est faible, car elle est sédatif à 10 mg. -un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques. Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif aux effets de l'histamine. **3.2. Propriétés pharmacocinétiques** L'absorption de la méquitazine est rapide. La demi-vie apparente d'élimination, après prises répétées, est de 18 heures. Le volume apparent de distribution a une valeur élevée, traduisant une très forte diffusion de la méquitazine vers les milieux extravasculaires. La biotransformation constitue la voie d'élimination essentielle du produit. L'excrétion de la méquitazine et de ses métabolites se fait principalement par voie biliaire. L'excrétion urinaire de la méquitazine inchangée est très faible. **3.3. Données de sécurité préclinique** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicologie en administration répétée des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. Les études des fonctions de reproduction conduites avec la méquitazine n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles. Concernant l'embryo-toxicité et le développement post natal, les données chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer le risque chez l'humain. **4. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients:** Comprimé 5mg et 10mg: Lactose monohydraté, amidon de maïs, gomme arabique, silice colloïdale anhydre, talc, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. Sirop: Acide ascorbique, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), essence soluble de mandarine, saccharose, eau purifiée. **6.2. Incompatibilités:** Sans objet **6.3. Durée de conservation:** Primalan comprimé 5mg: 3 ans -Primalan comprimé 10mg: 2ans -Primalan sirop: 2 ans. **6.4. Précautions particulières de conservation:** Primalan comprimé 5mg: à conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.-Primalan comprimé 10mg et Primalan sirop: A conserver à l'abri de la lumière. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Primalan Comprimé 5mg et 10mg: 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (poly (chlorure de vinyle)/Aluminium).-Primalan Sirop: 60 ml en flacon (verre teinté) avec une cuillère-mesure de 2,5 ml. **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation** Pas d'exigences particulières. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, PLACE ABEL GANCE 92100 BOULOGNE FRANCE 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** -Primalan comprimé 5mg : 98/ 01 A 009 /099 -Primalan comprimé 10mg : 13/ 01 A 051 /099 - Primalan sirop : 07/ 01 A 032 /099 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** -Primalan comprimé 5mg 12/11/1998 - 28/04/2014 -Primalan comprimé 10mg : 04/02/2013 -Primalan sirop : 22/07/2007- 08/10/2012 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Janvier 2017 **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste I

## EPITHELIALE A.H DUO

INNOVATION BREVETÉE\*  
CICAHYALUMIDE®

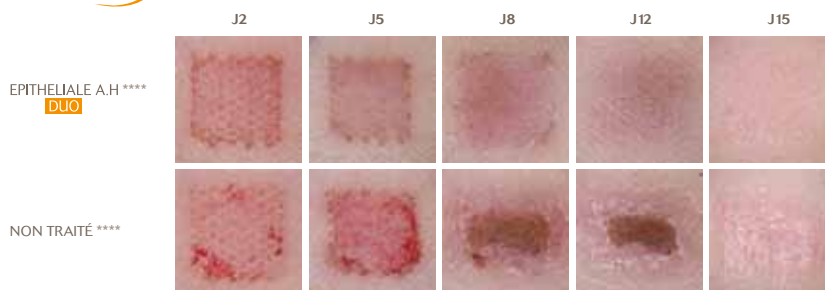
Crème ultra-réparatrice  
*Anti-marques*



Une **DOUBLE** EFFICACITÉ

**1** **ULTRA-RÉPARATION**  
Migration kératinocytaire\*\* X5

**2** **ANTI-MARQUES**  
Efficacité perçue en 15 jours\*\*\* 94%



\* Brevet déposé.

\*\* Test in vitro sur l'actif CICAHYALUMIDE® (association Dipeptide L-ALA-L-GLU + Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba® + Acide Hyaluronique) sur la migration des kératinocytes.

\*\*\* Pourcentage de satisfaction après 15 jours d'utilisation. Etude mono-centrique réalisée sur 26 adultes et 25 enfants présentant des indications pouvant laisser des marques.

\*\*\*\* Étude post laser ERBILUM YAG réalisée sur 21 sujets.