

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs du diabétique



A. HATRI, S. TAHARBOUCHT ;
 F. KESSAL, A. MAMMERY ;
 F. HAMROUR, M. AMMI ;
 O. HOCINE, S. ZEKRI ;
 R. GUERMAZ, M. BROURI.
 Service de médecine interne,
 EPH d'El Biar. Alger

Résumé

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une complication fréquente du diabète, qui augmente le risque d'ulcération du pied, d'amputation et d'hospitalisation. Sa prévalence ne fait qu'augmenter. Tous les patients diabétiques doivent bénéficier d'un dépistage de l'AOMI par la mesure de l'IPS. Les particularités de l'AOMI chez le diabétique sont : une topographie lésionnelle distale, des atteintes des artères fémorales profondes, une médiocalcose avec compliance artérielle altérée, l'association à une neuropathie sensitive et motrice, une moindre résistance à l'infection, une évolutivité plus rapide vers les troubles trophiques et un taux d'amputation plus élevé. Les indications thérapeutiques de l'AOMI chez le diabétique sont les mêmes que dans le cadre de l'AOMI du sujet non diabétique.

>>> Mots-clés :

AOMI, Diabète, IPS, Ischémie, Mediacalcose

Abstract

The peripheral artery disease (PAD) is a common complication of diabetes, which increases the risk of foot ulceration, amputation and hospitalization. Its prevalence is increasing. All diabetic patients should be screened for PAD by measuring the ABI. The peculiarities of PAD in diabetics are: a distal lesion topography, damage of the deep femoral arteries, a medial calcification with impaired arterial compliance, association with sensory and motor neuropathy, reduced resistance to infection, scalability faster to trophic disorders and a higher rate of amputation. The therapeutic indications of PAD in diabetics are the same as in PAD of the non-diabetic subjects.

Introduction :

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) résulte d'un rétrécissement du calibre des artères à destination des membres inférieurs qui entraîne une perte de charge hémodynamique se traduisant par une chute de l'index de pression artérielle systolique (IPS) qui est le rapport entre les pressions distales des membres inférieurs et la pression systolique humérale. Un IPS inférieur à 0.9 permet de faire le diagnostic.

L'AOMI se présente sous deux formes :

L'ischémie d'effort, avec ou sans signe clinique liés à l'ischémie qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardiovasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge.

L'ischémie permanente qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle.

L'AOMI est une complication fréquente du diabète, qui augmente le risque d'ulcération du pied, d'amputation et d'hospitalisation. Sa prévalence ne fait qu'augmenter avec le vieillissement de la population, l'augmentation du nombre de diabétiques et l'âge plus précoce de survenue du diabète de type 2.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes, un dépistage basé sur la seule clinique est insuffisant.

Les particularités de l'AOMI chez le diabétique sont : une topographie lésionnelle distale, des atteintes des artères fémorales profondes, une médiocalcose avec compliance artérielle altérée, l'association à une neuropathie sensitive et motrice, une moindre résistance à l'infection, une évolutivité plus rapide vers les troubles trophiques et un taux d'amputation plus élevé.

Épidémiologie :

Dans 1-2 % des cas les patients ayant une AOMI se présentent pour des symptômes de repos (douleur de décubitus) ou pour des troubles trophiques du pied.

Dans 24 % des cas ils se présentent pour claudication intermittente. La symptomatologie est absente, atypique, ignorée, inconstante ou absente dans 74 % des cas. Dans l'année qui suit le diagnostic, 10% des malades s'aggravent et 5% vont justifier un geste de revascularisation.

- L'existence d'une AOMI multiplie par 5 à 10 le décès d'origine coronarienne et par 2 le risque de décès d'origine tumorale.

- Risque à 1 an en cas d'AOMI isolée : 17% d'événements cardio-vasculaires.

- Événements CV en cas d'atteintes poly-vasculaires :

21.9% en cas d'AOMI + atteinte cérébrale associée.

23% en cas d'AOMI + atteinte coronaire associée.

26% en cas d'AOMI + atteinte coronaire et cérébrale.

Clinique :

La progression de la plaque athéromateuse vers la sténose se fait souvent lentement, ce qui explique le caractère asymptomatique pendant longtemps et une évolution clinique progressive en 4 stades de Fontaine et Leriche :

- **Stade 1 :** latence clinique.

- **Stade 2 :** claudication intermittente d'effort avec un périmètre de marche de plus en plus réduit.

Douleurs à type de crampes au niveau des fesses, des cuisses, du mollet ou du pied apparaissant à la marche, obligeant le malade à s'arrêter.

- **Stade 3 :** Douleurs au repos, parfois permanentes témoin d'une ischémie chronique.

- **Stade 4 :** troubles trophiques à type d'ulcération limitées, escarres et gangrène. Une neuropathie associée est responsable

du caractère indolore de l'ischémie.

La rupture de la plaque peut se produire à tout moment et être responsable d'une occlusion artérielle et d'une ischémie aiguë et mettre en défaut cette évolution en 4 stades progressifs.

L'examen vasculaire va s'atteler à rechercher :

- Une abolition ou diminution d'un ou plusieurs pouls

- La présence d'un souffle fémoral ou poplité.

Éléments fondamentaux pour poser le diagnostic de l'AOMI.

Mais il faut savoir que chez le patient diabétique, la claudication artérielle est moins fréquente du fait de l'atteinte neurologique qui diminue la symptomatologie douloureuse, lorsqu'elle existe, elle est plutôt distale (plante des pieds).

Les douleurs de décubitus sont rares. Les troubles trophiques sont le mode de découverte habituel de l'AOMI chez le diabétique dans plus de 50 % des cas. Ils sont liés aux problèmes artériels, neurologiques, rhumatologiques ou infectieux; ils peuvent survenir à tout moment mais sont favorisés par un traumatisme même minime.

L'examen clinique peut poser des problèmes difficiles.

Le pied diabétique peut être chaud du fait de la neuropathie, camouflant ainsi une ischémie pourtant présente.

Comment diagnostiquer l'AOMI diabétique ?

La mesure de l'IPS est l'outil diagnostique indispensable.

Pression systolique la plus basse prise à la cheville sur la pédieuse et la tibiale post.

L'IPS : $\frac{\text{Pression systolique humérale la plus élevée des deux bras}}{\text{Pression systolique la plus basse prise à la cheville sur la pédieuse et la tibiale post.}}$

La mesure de la PAS au niveau du membre inférieur est effectuée à l'aide d'un

brassard tensionnel, placé au dessus de la cheville et d'une sonde Doppler, placée successivement sur le trajet de l'artère tibiale antérieure ou pédieuse et de l'artère tibiale postérieure. La mesure doit se faire pour chacune des deux artères et le diagnostic d'AOMI est posé lorsque l'IPS < 0.9.

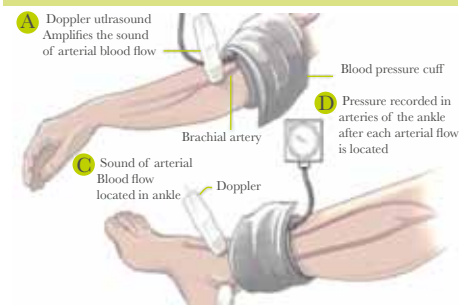
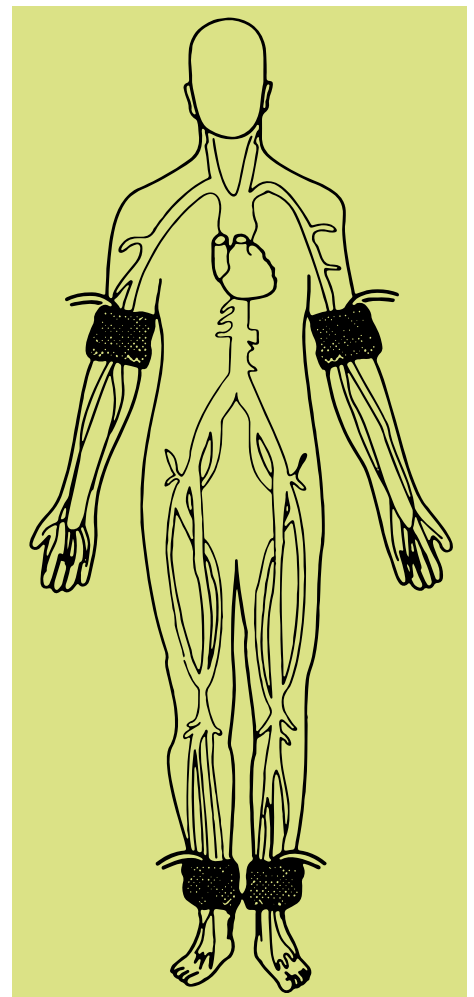


Tableau 1 : IPS : valeurs normales et pathologiques:

<p>1 > IPS < 1.3 : Hémodynamique normale.</p> <p>1 < IPS > 0.9 : AOMI possible : épreuve de Strandness d'effort</p> <p style="text-align: center;">IPS < 0.9 = AOMI.</p> <p>0.70 < IPS < 0.90 AOMI bien compensée.</p> <p>0.40 < IPS < 0.70 AOMI moyennement compensée.</p> <p style="text-align: center;">IPS < 0.40 AOMI décompensée.</p> <p>IPS > 1.3 = augmentation de la rigidité artérielle de type médiocalcose</p>

• l'IPS est corrélé à la sévérité des lésions et à la gravité du stade clinique.

- La prise de pression artérielle systolique distale permet d'apprécier l'état d'ischémie.

On parle **d'ischémie critique en cas de pression inférieure à 50mmHg à la cheville ou Inférieure à 30mmHg au gros orteil**. Il s'agit d'une situation à haut risque d'amputation et de décès.

Par ailleurs en cas d'IPS ≥ 1.30 on parle de médiocalcose qui touche 30% des diabétiques. Les artères des MI sont incompressibles du fait de calcifications de la média des artères ; **la médiocalcose comporte le même risque et nécessite la même prise en charge que l'AOMI.**

Enfin un IPS < 0.9 constitue un marqueur de risque vasculaire, fiable, d'une maladie générale à haute mortalité.

La mesure de l'IPS doit être systématique chez le diabétique et être répétée tous les 3 à 5 ans si elle est normale.

Comment explorer l'AOMI du diabétique ?

A. Bilan vasculaire local :

1. La mesure de l'IPS :

La mesure de l'IPS doit être systématique chez le diabétique et être répétée tous les 3 à 5 ans si elle est normale. En cas de médiocalcose, synonyme de rigidité artérielle chez le diabétique, c'est la pression artérielle du gros orteil qui est mesurée.

Pression au gros orteil (systoe)

Pression digitale : N : 120 mmHg

Index de pression digitale : N : 1 à 0,65



2. Le test de marche sur tapis roulant : protocole de Strandness

Le test est standardisé, la vitesse du tapis roulant est de 3,2 km/h et la pente de 12 %. Il permet d'évaluer le périmètre de début de la claudication puis le périmètre maximal d'arrêt de la marche, la chute de la pression à l'arrêt de l'effort. Une perte de 30% de la pression distale à l'effort signe l'AOMI.

L'exercice élève la pression distale chez le sujet normal ; lors En cas d'AOMI, la pression diminue après l'effort et ce d'autant plus que les lésions artérielles sont mal compensées par la collatéralité. Il aide au diagnostic dans les formes limites. Ce test peut être simplifié et pratiqué au lit du patient après 15 mouvements de flexions / extensions des genoux ou de pédalage.

3. La mesure transcutanée de la pression en oxygène (tcpO²) :

Chez le sujet sain, la valeur de la TcPO² au niveau du pied est d'environ 60 mmHg. Une valeur de TcPO² > 35 mmHg chez un artériopathe témoigne d'une bonne compensation métabolique de l'artériopathie. Une valeur comprise entre 10 et 35 mmHg traduit la présence d'une hypoxie continue. Une TcPO² < 10 mmHg est la preuve d'une hypoxie critique : le pronostic de viabilité tissulaire est altéré. Cette mesure est indiquée au stade d'ischémie permanente.



4. Les explorations par ultrasons :

L'échographie Doppler fournit des renseignements pour le diagnostic et le traitement l'AOMI : la localisation précise des lésions, leur étendue, l'état de la paroi, ainsi que les caractéristiques de la sténose, (le degré de sténose est exprimé en pourcentage de rétrécissement), l'existence d'une circulation collatérale, l'état du réseau d'aval, la nature athéromateuse ou non de la lésion.

5. Les autres techniques d'imagerie :

L'artériographie par cathétérisme reste la méthode de référence concernant l'imagerie des artères.

Cependant, elle oblige à une ponction artérielle, à l'utilisation de rayons X, à l'injection de produit de contraste (risque d'intolérance, d'aggravation d'une insuffisance rénale). Elle fournit des données morphologiques, à un moindre degré une information fonctionnelle, mais aucune information sur les territoires périvasculaires.

L'artériographie est maintenant essentiellement utilisée dans le bilan pré-thérapeutique lorsqu'une indication de revascularisation chirurgicale ou endovasculaire a été portée d'après les éléments cliniques et l'exploration échoDoppler. Elle est remplacée par l'angioTDM et l'angiographie par résonance magnétique.

B. Bilan vasculaire systémique :

1. Le bilan des facteurs de risque artériels :

Il recherche : un tabagisme, une HTA, une dyslipidémie, une obésité, une hérédité.

Une hyperhomocysténémie est recherchée dans les formes juvéniles. Leur prise en charge thérapeutique est discutée.

2. L'athérosclérose est une maladie diffuse qui touche tous les territoires artériels :

Les patients atteints d'AOMI présentent très fréquemment des lésions au niveau des coronaires, des carotides, des artères rénales, de l'aorte, des artères digestives. La survie de ces patients dépend des lésions coronaires et vasculaires cérébrales et des cancers dus au tabac. Un bilan clinique sinon paraclinique doit systématiquement les rechercher. Une sténose des artères rénales et des artères digestives est recherchée en fonction du tableau clinique.

Bilan d'extension : l'Echodoppler doit être demandé pour une étude de l'ensemble de l'arbre artériel :

- Aorte thoraco abdominale.
- Artères rénales, iliaques, fémorales.
- Troncs supra-aortiques.
- Echocardiographie
- Recherche d'une ischémie myocardique silencieuse.

L'AOMI diabétique entre dans le cadre d'une athéromatose, maladie générale et doit être explorée et traitée comme telle.

L'artériopathe meurt de son cœur, de son cerveau ou de son rein.

Traitement

Les indications thérapeutiques de l'AOMI chez le diabétique sont les mêmes que dans le cadre de l'AOMI du sujet non diabétique. Le meilleur équilibre glycémique possible doit être obtenu. La prévention du tétanos doit être faite en cas de trouble trophique. Les mesures spécifiques au terrain diabétique sont la prévention de l'atteinte artérielle et des troubles trophiques avec un dépistage précoce des lésions et une éducation thérapeutique du patient à la prévention des lésions des pieds.

Les objectifs du traitement sont :

1. Contrôle des facteurs de risque vasculaires
2. Prévention des événements cardio-vasculaires (AOMI=haut risque vasculaire global)
3. Amélioration de la fonction: Augmentation du périmètre de marche (CI)
4. Sauvetage de membre (IC, IA)

A. Les traitements médicaux :

1. Le traitement de l'athérome et de la thrombose :

1-1 La suppression des facteurs de risque

Elle doit être l'objectif thérapeutique prioritaire sans lequel les autres moyens thérapeutiques ne peuvent faire preuve d'efficacité durable.

Le tabac :

Une évaluation de la dépendance par le test de Fagerstrom permet de poser l'indication des substituts nicotiques. Une prise en charge psychologique est souvent nécessaire.

Equilibre du diabète :

Sa prise en charge nécessite toujours un bilan complémentaire minimum, rénal et oculaire. Avec comme cible thérapeutique une hémoglobine glyquée < 7 %. L'éducation thérapeutique avec prévention des troubles trophiques est fondamentale.

L'hypertension artérielle :

Les recommandations de l'ESH/ ESC peuvent être appliquées chez l'artériopathe. Les beta-bloqueurs ne sont pas contre-indiqués dans l'AOMI.

Une cible tensionnelle inférieure à 140 pour la systolique et 90 pour la diastolique est recherchée.

Les dyslipidémies :

Les mêmes cibles thérapeutiques chez l'artériopathie des membres que chez le coronarien sont utilisées.

Une statine doit être systématiquement prescrite quel que soit le niveau du LDL cholestérol. On ciblera un taux de LDL cholestérol < 1g / l voir inférieur à 0,7g/l. L'hypertriglycéridémie est souvent améliorée par les règles hygiéno-diététiques et la correction des autres facteurs de risque (obésité) ; parfois une prescription médicamenteuse est nécessaire.

1-2 L'exercice physique :

La marche doit être pratiquée au mieux dans un centre de réadaptation physique. Il est recommandé de faire 30 minutes, 3 fois par semaine, pendant 6 mois.

Les objectifs de l'exercice physique sont :

- Améliorer la qualité de vie en augmentant la distance maximale de marche,
- Améliorer le pronostic au niveau du membre par le développement de réseaux artériels de suppléance,
- Participer à la correction des facteurs de risque cardiovasculaire.

1-3 Les thérapeutiques antithrombotiques

Dès le diagnostic d'une AOMI chez le diabétique, il est raisonnable d'associer

- Antiagrégant : aspirine (75 à 160 mg/j) (grade B) ou clopidogrel 75 mg/J (grade B)
- Statine : démontré avec simvastatine 40 mg si CT > 1,35g/l (grade A)
- IEC : ramipril 10 mg/j, instauration progressive par paliers de 2-4 sem. (grade A)

« Ces recommandations sont également justifiées aux autres stades de l'AOMI asymptomatique »

- Les antiagrégants plaquettaires agissent à différents niveaux de l'agrégation plaquettaire.

L'acide acétyl-salicylique (AAS) inhibe la cyclo-oxygénase de façon irréversible. Les complications digestives et les hémorragies sont doses dépendantes, l'allergie est rare. Les posologies en pathologie artérielle sont de 75 à 300 mg/24 h en prise unique.

Les thiényridines : La ticlopidine et le clopidogrel inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP. La ticlopidine est maintenant abandonnée en première intention du fait de ses effets hématologiques (neutropénie et thrombopénie). Le clopidogrel n'a pas ces effets hématologiques ; de très rares cas de purpura thrombocytopenique thrombotique ont été décrits. Son utilisation ne nécessite pas de surveillance de la numération. Des éruptions cutanées et des troubles du transit sont retrouvés avec les deux molécules. Le temps de

saignement est allongé. La posologie du clopidogrel est de 1 comprimé à 75 mg par jour.

Les prostaglandines : La prostaglandine E1 (PGE1) est un puissant vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire. Son utilisation en perfusion est réservée à certains cas d'ischémie critique. Per os ce type de molécule n'a pas démontré d'efficacité significative.

2. Les Vasoactifs :

Actuellement certains vasoactifs ont l'AMM pour l'indication «artériopathie des membres inférieurs» : buflomedil (Fonzylane® 300), extrait standardisé de ginkgo biloba (Tanakan®), naftidrofuryl (Praxilène® 200). Ces produits ont démontré une augmentation du périmètre de marche d'au moins 50% chez 50 à 60% des malades traités, alors que 20 à 40% des malades proposés au placebo sont améliorés. Leur efficacité reste discutée selon les auteurs.

Les vasoactifs sont prescrits en monothérapie par voie orale dès lors que persiste une gêne fonctionnelle après correction des facteurs de risque et rééducation bien conduite pendant une durée de 3 mois.

B. Les techniques de restauration artérielle :

Les indications de revascularisation prennent en compte le trouble trophique, les lésions artérielles objectivées par l'imagerie (topographie, caractère sténosant ou oblitérant, longueur, aspect calcifié) et la qualité du lit d'aval, les paramètres fonctionnels comme la TcPO2, la possibilité d'avoir une veine utilisable pour un pontage, et bien sûr l'état général du patient avec ses comorbidités et sa capacité antérieure de déambulation.

L'indication est fonction de la topographie des lésions ; à l'étage aorto-iliaque, les lésions sont traitées par voie endovasculaire ou par pontage. Les lésions touchant les axes fémoro-poplités ou jambiers peuvent être traitées par angioplastie si elles sont courtes. Des lésions longues ou étagées font préférer le pontage.

1. Les techniques endovasculaires :

Les principales techniques sont les angioplasties et les endoprothèses (Stent).

C'est l'angioplastie de sténose iliaque qui fournit les meilleurs résultats : 90 % de perméabilité à cinq ans. Les complications immédiates bien que rares doivent être prises en compte. La resténose survient dans 30 % des cas à cinq ans au niveau iliaque, le plus souvent entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois.

2. La thromboendartériectomie :

Elle consiste à enlever le séquestre athéromateux. Elle est essentiellement effectuée au niveau de la bifurcation fémorale.

3. Les pontages court-circuitent une artère pathologique :

Les autogreffes veineuses utilisent une saphène. Les prothèses existent en tous calibres soit en Dacron, soit en Téflon expansé. Tous les types de pontages peuvent être réalisés : anatomiques (aorto-bifémoral, fémoro-poplité, fémoro-jambiers...), extra-anatomiques dans des régions où l'artère ne passe pas habituellement (axillo-fémoral, fémoro-fémoral sus pubien...).

C. Les méthodes hyperémiantes :

La sympathectomie est restreinte à peu d'indications. La stimulation péridurale est parfois proposée.

Conclusion :

Tous les patients diabétiques doivent bénéficier d'un dépistage de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs par la mesure de l'IPS tant la fréquence des artériopathies périphériques est élevée dans cette population et son pronostic réservé.

Le traitement médical de l'AOMI associe le contrôle des différents facteurs de risque vasculaire, la prise d'antiagrégant d'une statine et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine. Un programme de réadaptation à la marche doit être effectué dans un centre spécialisé. Le bilan vasculaire général est impératif dès le diagnostic.

Références :

- HAS. Recommandation pour la pratique Clinique. Avril 2006.
- Priollet P et al. L'artériopathie des membres inférieurs en médecine générale. Quelle prise en charge ? I Mal Vasc 2004 ; 29 : 249 – 56.
- Norgren L. and W.R Hiatt et al. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial Disease (TASL II). European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. Vol 33. 2007.
- Bhatt LD, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors. JAMA 2006 ; 295 : 180.189.



Contrôlez vos connaissances !

Répondez par vrai ou faux :

1. L'AOMI est symptomatique dans moins d'un cas sur deux.
2. Plus de 50% des sujets claudicants ont des lésions coronaires.
3. Le traitement interventionnel par chirurgie ou angioplastie doit être envisagé chez le claudicant en première intention.
4. Le diagnostic d'AOMI suffit à mettre en place un traitement par statine.

Réponses au quizz sur
www.el-hakim.net

DENOMINATION DU MEDICAMENT : TERBINAN 250 mg, comprimé sécable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Terbinafine 250,00 mg. Sous forme de chlorhydrate de terbinafine 281,25 mg. Excipients : Cellulose microcristalline PH101, croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïde anhydre, stéarate de magnésium, eau purifiée q.s.p un comprimé. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé sécable. **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : - Onychomycoses, - Dermatophyties cutanées (notamment dermatophytie de la peau glabre, kératodermie palmo-plantaire, intertrigo interdigito-plantaire), - Candidoses cutanées, lorsque ces 2 dernières infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels. La terbinafine administrée per os est inefficace dans le pityriasis versicolor et les candidoses vaginales. Posologie et mode d'administration : Adultes : Un comprimé par jour, de préférence au cours du repas. Durée du traitement : La durée du traitement dépend de l'indication et de la sévérité de l'infection. Les durées de traitement habituelles sont les suivantes : -Intertrigos des orteils (de type interdigital, plantaire/mocassin) : 2 - 6 semaines. -Dermatophyties de la peau glabre, candidoses cutanées ou intertrigos génitaux ou cruraux : 2 - 4 semaines. -Onychomycoses : la durée du traitement est généralement comprise entre 6 semaines et 3 mois. Un traitement de 6 semaines pour les onychomycoses des ongles des mains est généralement suffisant. En ce qui concerne les onychomycoses des ongles des pieds, un traitement de 12 semaines est généralement suffisant, même si certains patients avec une croissance des ongles lente peuvent nécessiter un traitement plus long (6 mois ou plus). La disparition complète des signes cliniques peut se produire que plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Cela correspond au temps nécessaire à la croissance d'un ongle sain. Patients âgés : Aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin de posologies différentes de celles requises chez les patients plus jeunes. La possibilité d'une altération de la fonction hépatique ou rénale doit être envisagée dans ce groupe d'âge. Insuffisance hépatique : Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active. En cas d'insuffisance hépatique et dans l'éventualité où les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, il est recommandé d'initier le traitement à dose plus faible. Chez les patients présentant une maladie hépatique pré-existante légère ou grave, l'élimination de la terbinafine peut être réduite. Insuffisance rénale : Les patients avec une fonction rénale réduite (clairance de la créatinine < 50 ml/min ou créatininémie 300 µmol/l) doivent recevoir la moitié de la dose normale. Contre-indications : Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : -Hypersensibilité à la terbinafine ou à l'un des excipients contenus dans ce médicament. -Insuffisance hépatique sévère. -Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine en dessous de 30 ml/min). Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Mises en garde spéciales : La terbinafine n'est pas recommandée chez les patients présentant une maladie hépatique chronique ou active. Dans l'éventualité où les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques encourus, initier le traitement à dose plus faible en cas d'insuffisance hépatique. Avant d'instaurer un traitement par la terbinafine, il convient de rechercher une éventuelle pathologie hépatique. Une atteinte hépatique peut survenir chez des patients avec ou sans maladie hépatique préexistante. De très rares cas d'insuffisances hépatiques graves ont été rapportés, certains ayant pu conduire à une transplantation hépatique ou à un décès. Dans la majorité de ces cas, les patients présentaient des affections sous-jacentes graves et la relation avec la prise de terbinafine était incertaine. La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules, doit faire suspecter une pustulose exanthématique généralisée; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration. Il convient donc avant toute institution du traitement, d'informer clairement le patient de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement et de consulter le plus rapidement possible un médecin ou un service d'urgences en cas de survenue de symptômes tels que : fièvre, angine ou autre infection, atteinte cutanée rapidement extensive, disséminée ou touchant les muqueuses, prurit, asthénie importante, urines foncées, selles décolorées, icctère. Altération de la fonction rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 50 ml/min ou créatininémie > 300 µmol/l), l'utilisation de la terbinafine n'est pas recommandée. Enfants : En l'absence d'études spécifiques, l'utilisation de la terbinafine par voie orale n'est pas recommandée. Précautions d'emploi : Dans de rares cas, ce médicament peut provoquer une altération ou perte réversible du goût; le traitement par la terbinafine est déconseillé chez les personnes utilisant leurs facultés gustatives à des fins professionnelles. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : + Rifampicine : Diminution des taux plasmatiques de terbinafine par augmentation de sa clairance plasmatique. Des données in vitro et les résultats d'une étude in vivo ont montré que la terbinafine est un inhibiteur du CYP 2D6. Ces données peuvent avoir des conséquences sur le plan clinique. Pour les médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme et ayant une marge thérapeutique étroite à savoir la propofol, le flécaïnide et le métoprolol (lorsqu'il est donné dans l'insuffisance cardiaque), leur taux sérique tend à être augmenté et une adaptation posologique peut être nécessaire. Grossesse et allaitement : Grossesse : Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la terbinafine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce produit pendant la grossesse. Allaitement : Le terbinafine est excrété dans le lait maternel et l'utilisation de ce produit est déconseillée pendant l'allaitement. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Aucune étude sur les effets du traitement par terbinafine sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été menée. Effets indésirables : 10% des patients ayant participé aux études cliniques ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents concernent le tractus gastro-intestinal (5%). Les réactions indésirables sont présentées ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquente (≥ 1/10), fréquente (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquente (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000), très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique : Très rare : neutropénie, agranulocytose, thrombopénie : Affections du système immunitaire : Très rare : réaction anaphylactique. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Rare : arthralgie, myalgie, Très rare : lupus érythémateux systémique. Affections du système nerveux : Fréquent : céphalée, Peu fréquent : dysgueusie, agueusie, Très rare : paresthésie, hypoesthésie, sensation vertigineuse. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent : appétit diminué. Investigations : Très rare : perte de poids. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très rare : fatigue. Affections gastro-intestinales : Fréquent : nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, gêne abdominale. Affections hépatobiliaires : Rare : cholestase, Très rare : insuffisance hépatique dont certains cas ont exceptionnellement conduit à la transplantation hépatique ou au décès. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : rash, urticaire, Rare : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Lyell, angioedème, éruption vésiculaire Très rare : lupus cutané érythémateux, psoriasis, exanthème pustuleux aigu généralisé Fréquence indéterminée : alopecie. Infections et infestations : Très rare : éruption pustuleuse. Surdosage : Quelques cas de surdosage (jusqu'à 5 g) ont été rapportés, entraînant des céphalées, des nausées, des douleurs épigastriques et des vertiges. Le traitement recommandé du surdosage consiste en une élimination du produit, une administration éventuelle de charbon actif, et un traitement symptomatique si nécessaire. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques : AGENT ORAL ANTIFONGIQUE, Code ATC: D01BA2. La terbinafine est un antifongique à large spectre, appartenant à la classe des allylamine. La terbinafine est active sur les dermatophytes (Trychophyton, Microsporium, Epidermophyton), sur les levures (Candida, Pityrosporum), sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphes. Elle empêche la biosynthèse de lergostérol, constituant essentiel de la membrane cellulaire du champignon, par inhibition spécifique de la squalène époxydase. L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide. La terbinafine ne modifie pas le métabolisme des hormones et des autres médicaments (l'enzyme squalène époxydase n'étant pas lié au système cytochrome P450). Propriétés pharmacocinétiques : La présence de nourriture affecte modérément la biodisponibilité de la terbinafine (ASC augmentée de moins de 20 %) ce qui ne nécessite aucune adaptation de posologie. Après administration unique d'un comprimé dosé à 250 mg, le pic plasmatique moyen (1,3 µg/ml) est atteint dans les 90 minutes suivant la prise. A l'état d'équilibre, ce pic de concentration augmente d'environ 25 %, et l'ASC plasmatique progresse d'un facteur 2,3 par comparaison à une dose unique. Dans ces conditions, on peut estimer la demi-vie d'accumulation ou demi-vie effective à environ 30 heures. La terbinafine est fortement liée aux protéines plasmatiques (99 %), de manière non saturable. Elle diffuse à travers le derme et se concentre dans le stratum corneum. Elle pénètre également dans le sébum et atteint des concentrations élevées dans les follicules pileux, les cheveux. La terbinafine est aussi présente dans l'ongle, dès les premières semaines de traitement. La terbinafine est métabolisée rapidement et en quantité importante par au moins 7 isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) dont principalement les CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C19. Les métabolites formés ne possèdent pas d'activité antifongique. Leur excréation est principalement urinaire. L'excrétion est majoritairement urinaire (70 %), obéissant à un processus pluri-exponentiel qui se caractérise par une demi-vie terminale d'élimination plasmatique de l'ordre de 400 heures. L'âge ne semble pas modifier de manière importante la pharmacocinétique de la terbinafine. Chez le patient insuffisant rénal (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou chez le patient présentant une maladie hépatique préexistante, on peut observer une baisse d'environ 50 % de la clairance de la terbinafine. Dans ces conditions, une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire. Les études de toxicité à long terme (jusqu'à 1 an) conduites chez le rat et le chien n'ont révélé aucun effet toxique manifeste dans l'une ou l'autre espèce jusqu'à des doses orales d'environ 100 mg/kg par jour. A des doses orales fortes, le foie a été identifié comme un organe cible possible, ainsi que les reins. Une étude de carcinogénicité orale conduite pendant deux ans chez des souris n'a révélé aucune manifestation néoplasique ou autre anomalie susceptible d'être attribuée au traitement jusqu'à des doses de 130 (mâles) et 156 (femelles) mg/kg par jour. Une étude de carcinogénicité menée pendant deux ans chez des rats n'a révélé aucune augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques à la dose la plus forte de 69 mg/kg par jour. Les altérations observées peuvent être associées à une prolifération des peroxysomes et semblent spécifiques de l'espèce, car elles n'ont pas été observées dans les études de carcinogénicité conduites chez la souris, le chien ou le singe. Au cours des études menées chez le singe à forte dose, des troubles de la réfraction de la rétine ont été observés à des doses plus fortes (dose sans effet toxique de 50 mg/kg). Ces troubles ont été associés à la présence d'un métabolite de la terbinafine dans le tissu oculaire; ils ont disparu après la fin de l'administration du médicament. Ils n'ont été associés à aucune altération histologique. Une série standard d'études de génotoxicité in vitro et in vivo n'a révélé aucun signe de potentiel mutagène ou carcinogène. Aucun effet indésirable sur la fertilité ou d'autres paramètres de la reproduction n'a été observé dans les études conduites chez le rat ou le lapin. **DONNEES PHARMACEUTIQUES :** Incompatibilités : Sans objet. Durée de conservation : 2 ans. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ambiante et à l'abri de la lumière. Nature et contenu de l'emballage extérieur 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium imprimé) dans deux blisters. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Biopharm Spa, 18, Rue de zone industrielle, Route de la gare, Haouche Mehieddine, Réghaia, Alger, Algérie. **NUMERO(S) D'AUTORISATION .DE MISE SUR LE MARCHÉ :** 14/13R 172/263. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** LISTE II

Fabriqué par :



Terbinafine

TERBINAN[®]

L'EMPREINTE
D'UN TRAITEMENT
EFFICACE



Terbinan est indiqué chez votre patient diabétique en cas de :

- Onychomycoses
- Dermatophyties cutanées
- Candidoses cutanées

Fabriqué par :

 **بيوفارم**
Biopharm

Information médicale : Human Health Information (HHI)
Lot Krim Belkacem, Ilot 19, N°6, Dar El Beida-Alger
Tel: 023 83 32 53 - Fax: 023 83 33 47
E-mail : hhi@dznetwork.net

