

# BULLETIN

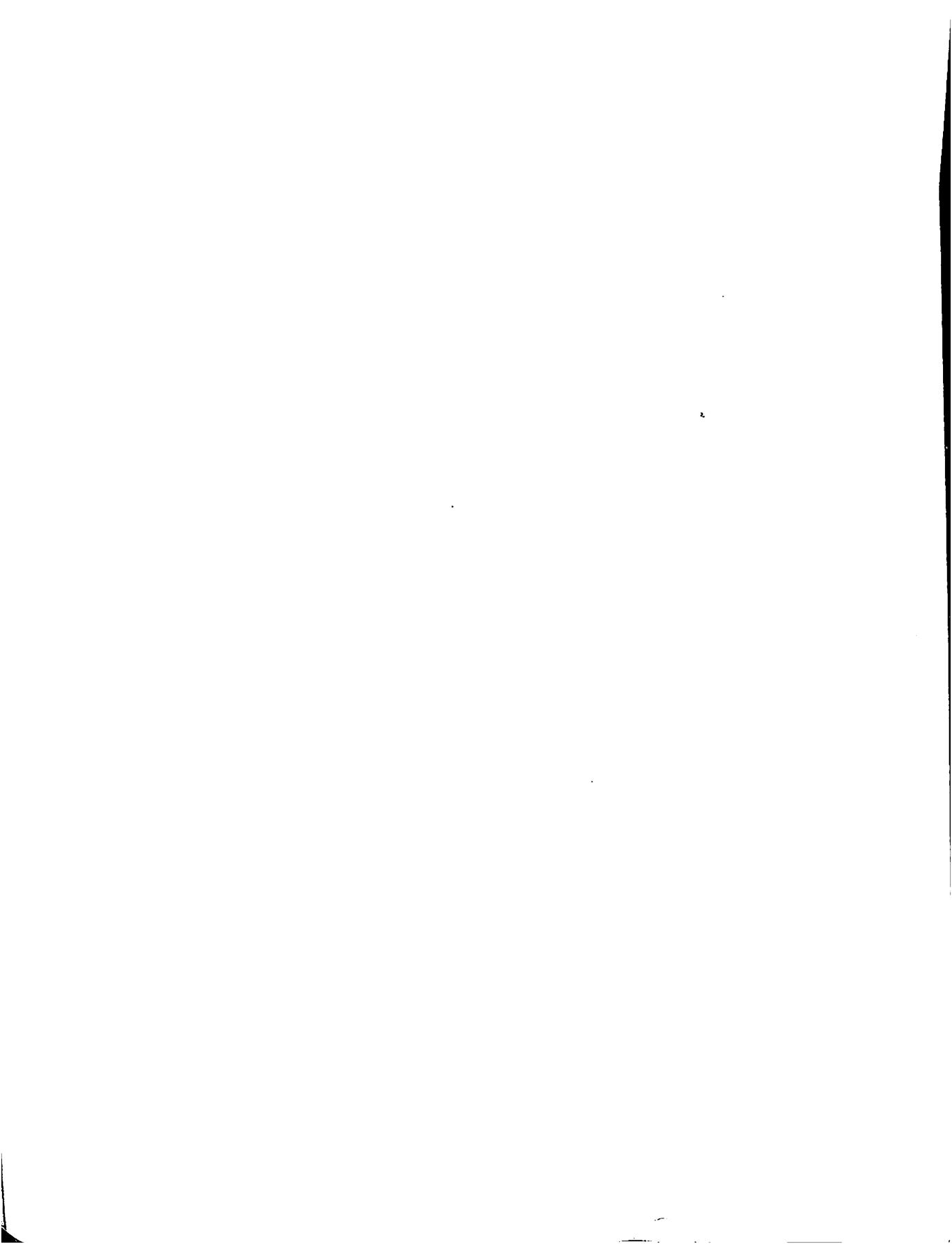
de la

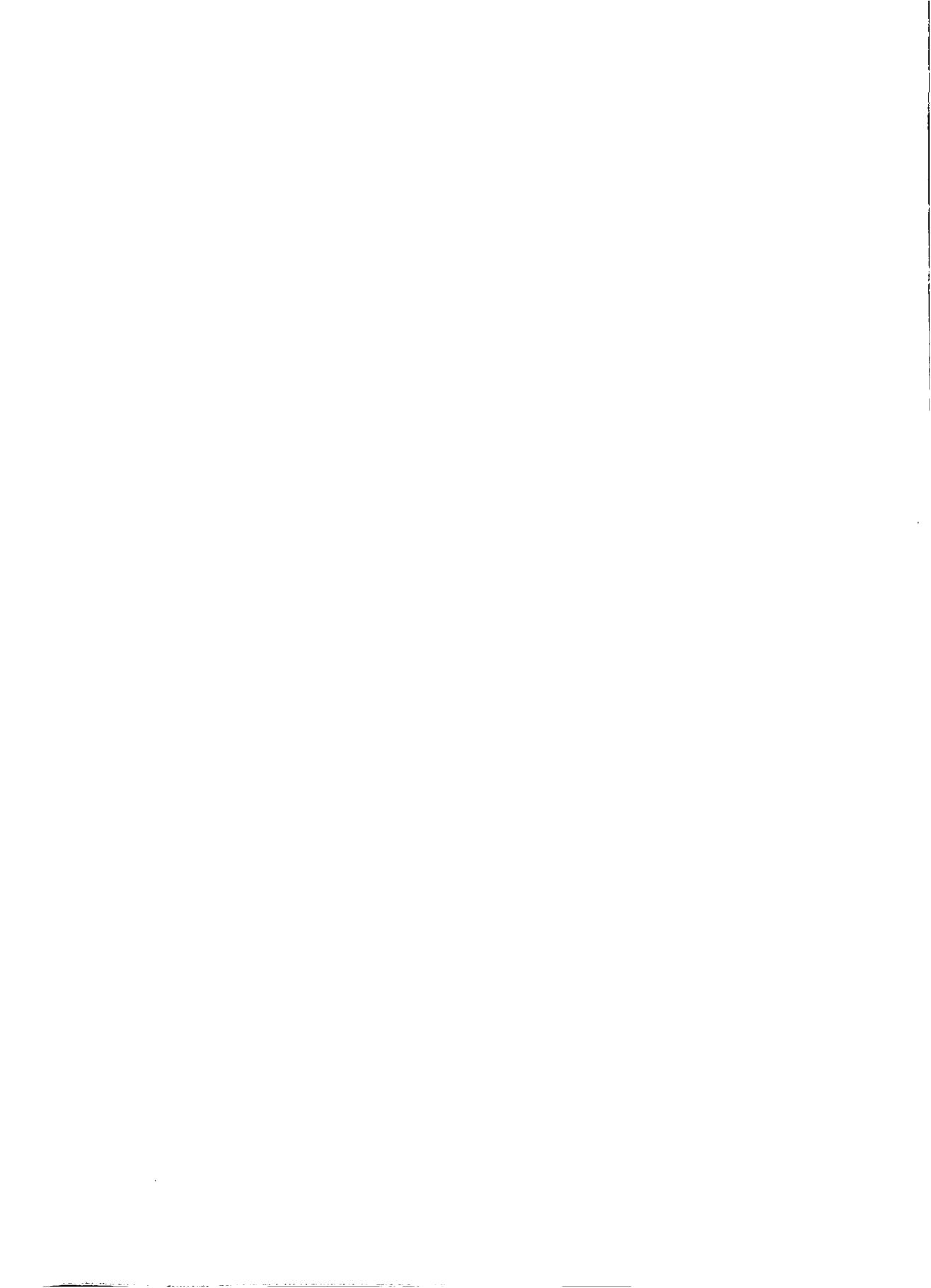
Société des Sciences Médicales  
du Grand-Duché de Luxembourg

2

---

1998





---

# BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales  
du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

2

---

1998

---

# Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration  
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales  
de l'Institut Grand-Ducal

## **Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:**

Président: Prof. H. Metz FRCP (Edin.)  
Vice-président: Prof. R. Wennig  
Secrétaire général: Dr M. Schroeder  
Membres: Dr R. Blum;  
Prof. M. Dicato FRCP (Edin.); Dr A. Kerschen; Dr R. Stein;  
Dr G. Theves; J. M. Halsdorf (pharmacien);  
Dr R. Welter (coopté); Dr P. Putzeys; Dr M. Keipes

## **Bulletin de la Société des Sciences Médicales:**

Administration: Dr M. Schroeder, Secrétaire général,  
72, rue de Schoenfels, L-8151 Bridel, Tél. 33 96 08 – Fax 33 96 08  
Tél. 021 28 20 29  
Rédaction: Prof. M.-A. Dicato, Rédacteur en chef, manuscrits  
Dr G. Theves, Rédacteur

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre:

a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms. b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et, si possible, précédés d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste.

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la Société des Sciences Médicales.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in french, german and english. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed double spaced, to the editor. The references, in alphabetical order, should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors, title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board.

Copyright 1998 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

# Sommaire

• EDITORIAL: Stratégies pour un contrôle efficace du dopage	C. DELAGARDELLE .....	5
• La consommation des médicaments hypolipémiants est particulièrement élevée au Luxembourg	M. BRUCH .....	9
• Fatigue as the most disturbing side effect in patients receiving high dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation	D. KNAUF et al. ....	17
• Les maladies alcooliques du foie	J. REICHLING .....	25
• Le sein inflammatoire	J. P. WERTZ et al. ....	45

# VIER GUTE GRÜNDE FÜR MONO MACK® DEPOT

## Wirtschaftlichkeit

- Teilbarkeit für geringere Tagestherapiekosten
- geringerer Akutnitrat-Verbrauch

## Höherdosierung

- bessere Belastbarkeit
- weniger Angina-pectoris-Anfälle



## Kombinierbarkeit

- mit Dihydropyridinen (z. B. Amlodipin)
- auch mit Betablockern gut kombinierbar

## Einmalgabe

- bessere Patientenmitarbeit
- berechenbare Therapie

## ACTESSA – GROUPE CPL

**Achtung:** Nitrate in jeder Form sind mit **VIAGRA®** (Sildenafil) kontraindiziert

### Mono Mack® Depot

**Wirkstoff:** Isosorbidmononitrat. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Retardtablette Mono Mack Depot enthält: Isosorbidmononitrat 100 mg. **Sonstige Bestandteile:** Montanglycolwachs, Methylhydroxypropylcellulose, Talkum, Natriumstearylfumarat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe, Langzeitbehandlung der Angina pectoris, Behandlung der schweren chronischen Herzinsuffizienz in Kombination mit herzwirksamen Glykosiden, Diuretika, ACE-Hemmern, arteriellen Vasodilatoren, pulmonale Hypertonie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Nitroverbindungen, akutes Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps); kardiogener Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist; gleichzeitige Einnahme des Phosphodiesterase-Inhibitors Sildenafil, da durch Sildenafil (Viagra®) der blutdrucksenkende Effekt von Nitraten verstärkt wird, ausgeprägte Hypotonie. Nur mit Vorsicht bei: hypertropher, obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade, niedrigen Füllungsdrücken, z. B. akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linkssherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mm Hg systolisch sollte vermieden werden. Aorten- und/oder Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen, Erkrankungen mit erhöhtem Schädelinnendruck (intrakraniellen Druck). Nicht zur Behandlung des Angina-pectoris-Anfalls und des akuten Myokardinfarktes. In der Schwangerschaft und Stillzeit strenge Indikationsstellung. **Nebenwirkungen:** Bei Behandlungsbeginn Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, Erhöhung der Pulsfrequenz, Schwindel- und Schwächegefühl, Übelkeit, Erbrechen, flüchtige Hautrötungen und allergische Hautreaktionen. In seltenen Fällen paradoxe Nitratwirkung und/oder Bradykardien, Kollapszustände, Synkopen. In Einzelfällen exfoliative Dermatitis. Toleranzentwicklung unter chronischer, kontinuierlicher Behandlung möglich. Zur Vermeidung einer Wir-

kungsabschwächung oder eines Wirkungsverlustes die empfohlene Dosierung beachten. **Hinweis:** Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt, vor allem im Zusammenwirken mit Alkohol, kann beeinträchtigt sein. **Hinweis:** Bei Gabe von Mono Mack Depot kann, bedingt durch eine relative Umverteilung des Blutflusses in minderbelüftete Lungenabschnitte (hypoventilierte Alveolargebiete), eine vorübergehende Verminderung des Sauerstoffgehaltes im arteriellen Blut (Hypoxämie) auftreten und bei Patienten mit Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße (koronare Herzkrankheit) eine Minderdurchblutung des Herzmuskels (Ischämie) auslösen. **Wirkungsweise:** Mono Mack Depot führt zu einer lang anhaltenden hämodynamischen Entlastung des Herzens. Die Sauerstoffversorgung im Bereich minderdurchbluteter Herzmuskelbezirke wird nachhaltig verbessert, die körperliche Belastbarkeit gesteigert. **Dosierung:** 1 x täglich 1 Retardtablette Mono Mack Depot unzerkaut mit Flüssigkeit einnehmen. Die Behandlung sollte mit niedriger Dosierung begonnen und langsam bis zur erforderlichen Höhe gesteigert werden. Die Dauer der Anwendung bestimmt der Arzt. **Wechselwirkungen:** Die gleichzeitige Einnahme von anderen gefäßerweiternden Mitteln, blutdrucksenkenden Präparaten, Betarezeptorenblockern, Calciumantagonisten, Neuroleptika oder trizyklischen Antidepressiva, des Phosphodiesterase-Inhibitors Sildenafil (Viagra®) sowie von Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Mono Mack Depot verstärken. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Dihydroergotamin kann durch die gleichzeitige Einnahme von Mono Mack Depot verstärkt werden. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Packungsgrößen und Preise:** Mono Mack Depot. Packung mit 20 Retardtabletten (N1) 43,08 DM. Packung mit 50 Retardtabletten (N2) 91,62 DM. Packung mit 100 Retardtabletten (N3) 162,14 DM. **Klinikpackung:** Bitte beachten Sie außerdem unsere Fachinformation Stand: März 1999. HEINRICH MACK NACHF. GmbH & Co., 89257 Illertissen 8V6-0731MMD-T-0-BISI

**Mono Mack**<sup>®</sup>  
IS-5-MN  
**DEPOT**

# EDITORIAL: Stratégies pour un contrôle efficace du dopage

CHARLES DELAGARDELLE

Centre Hospitalier  
L-1210 Luxembourg

Les actions planifiées et organisées du ministre français de la santé lors du Tour de France (TdF) 1998 ont ajouté au problème bien connu du dopage dans le sport plusieurs nouvelles dimensions. D'emblée faut-il souligner que le cyclisme n'a pas seul l'apanage du dopage, que d'autres sports comme la natation, l'athlétisme, les sports d'équipe, l'haltérophilie, le judo etc. y sont également confrontés. Alors que la mentalité du dopage est également, comme d'aucuns prétendent, un problème de société, il faut souligner que pour le sport aussi professionnel, sponsorisé et commercialisé qu'il soit, reste la notion de la compétition sportive à armes égales et du «fair-play». (1) En plus reste la santé des sportifs pour laquelle ne comptent pas seulement

(2,3), mais, comme la littérature médicale le montre, également des effets secondaires néfastes à long terme, surtout la dépendance. (4)

La dimension du problème a été rendue publique et le silence a été brisé. Il semble légitime d'admettre qu'en 1998 les coureurs du TDF ne se sont pas plus ni moins dopés que pendant les années précédentes et que la décision équivoque de l'union cycliste internationale (UCI), de faire des contrôles de l'hématocrite, dits contrôles «de santé» a eu comme effet de faire croire aux coureurs et directeurs techniques qu'il s'agisse d'un accord tacite de l'UCI pour l'application systématique de l'Erythropoétine (Epo) quand même prohibé sur la liste officielle des produits dopants du comité olympique international (CIO).

Aussi le grand public s'est rendu compte que les seuls contrôles urinaires ne sont pas suffisants pour savoir si un athlète s'est dopé. En fait les produits les plus répandus à l'heure actuelle, et retrouvés en grande quantité auprès de plusieurs équipes du TDF, sont l'épo, l'hormone de croissance et l'insuline-like growth factor-1 (IGF-1) qui, pour le moment, ne sont pas décelables dans les analyses d'urines pratiquées.

En collaboration avec des directeurs sportifs et des soigneurs un assez grand nombre de médecins de sport ont sacrifié leur éthique professionnelle et ont joué le sale jeu en contrecarrant le travail de ceux qui veulent aider les sportifs et leur éviter de graves problèmes de santé.

Le grand public et les responsables politiques, qui désormais s'intéressent de très près aux problèmes du dopage, se sont rendu compte que les seules instances sportives, les grandes fédérations internationales et le CIO, n'ont pas été capables de maîtriser le fléau.

Les nombreuses discussions de ces derniers mois semblent montrer que parmi les responsables des fédérations internationales et du CIO existent deux partis opposés, tout comme chez les médecins de sport. Tout en accordant que la tricherie du dopage est et restera un facteur quasi intrinsèque du sport de compétition, elle a pris actuellement une telle envergure que, bel et bien, la survie du sport de haut niveau en est mis en question. En tout cas le concept sport des temps modernes tel qu'il a été développé au 19e siècle en Angleterre, régi par des règles bien définies, guidé par l'idée du fair-play et dans lequel, malgré le développement du professionnalisme, persiste la notion d'une activité favorable à la santé.

A l'heure actuelle la dimension du problème et les pratiques sont

connues de sorte que le sursis de l'innocence, si souvent invoquée par certains médecins de sport, dirigeants, responsables et fonctionnaires, est définitivement consommé.

Voilà pourquoi l'initiative du CIO d'organiser en février 1999 une conférence mondiale sur le dopage rassemblant tous les responsables et de créer une agence antidopage indépendante du mouvement olympique est tellement importante. La commission médicale du CIO devra faire un effort considérable et, pour des raisons de crédibilité, éliminer tous ses membres qui ont été mis en rapport direct avec l'application de substances prohibées. Elle devra s'étoffer de spécialistes de haut niveau hématologues, endocrinologues, cardiologues et biologistes afin de briguer la même médecine de pointe également dans le domaine des problèmes afférents au dopage que dans d'autres domaines de la médecine de sport. Le CIO devra collaborer dans cette démarche avec les responsables politiques car il ne faut pas oublier que la législation en Australie est pareille à celle de la France. Pour les jeux olympiques (JO) de Sydney en 2000 une situation pareille à celle du TDF 1998 s'amorce avec des gendarmes dans les stades et les dortoirs des athlètes. La nageuse chinoise et son entraîneur exclus des championnats du monde à Perth en janvier 1998 pourront servir d'exemple. Pour les TDF à venir une bonne solution devra être trouvée sinon les tristes événements de 98 risquent de se perpétuer. L'enjeu est tel que tous ceux qui sont responsables du sport devront unir leurs efforts.

Des contrôles sanguins devront se substituer aux analyses urinaires actuelles, qui, elles-mêmes devront être perfectionnées. L'idée de l'UCI d'introduire un « passeport de santé » pour les professionnels, avec quatre

contrôles obligatoires annuels, mérite d'être discutée et pourra être appliquée également à d'autres disciplines sportives. Une «conditio sine qua non» pour le fonctionnement correct d'un tel système sera une surveillance rigoureuse de ces «passeports» par des médecins de sport compétents et absolument indépendants. Des nouveaux tests sanguins pour détecter l'Epo p. ex. le dosage des récepteurs de la transferrine pourront être introduits dans des délais assez brefs (5). Pour le dépistage de l'hormone de croissance et de l'IGF-1 les analyses urinaires devront être perfectionnées (4). Les calendriers des athlètes devront être revus et le nombre de com-

pétitions diminuées. Voilà pourquoi les sponsors et ceux qui sont responsables de la commercialisation du sport de haut niveau devront également participer et prendre leurs responsabilités lors de cette conférence mondiale.

Le sport, une thérapie efficace dans de nombreuses maladies et, pour beaucoup d'entre nous, partie intégrante de notre vie culturelle et sociale, est actuellement menacé de perdre sa bonne réputation. Tous les médecins intéressés pourront contribuer à garantir sa survie en aidant dans une lutte efficace contre le dopage.

### Références:

- (1) «Charte internationale contre le dopage dans le sport» Revue Olympique (Organe Officiel Du Mouvement Olympique) N.: 20, P.: 7 1998
- (2) Bagatelli C. J. and W. R. Brenner «Androgens in Men-Uses and Abuses» N. Engl. J. Med. 334,4, :707-714,1996
- (3) Clasing. D. «Erythropoetin», Deutsche Zeitschrift f. Sportmedizin, 48,11,: 452-457,1997
- (4) Robinson J. B. «Sports Pharmacology» in «Clinics in Sports Medicine»,: 261-281, W. B. Saunders Company, April 1998.
- (5) Baynes R. D. «Assessment of Iron Status», Clinical Biochemistry, 29,3,: 209-215,1996.

# Neupogen<sup>®</sup>

filgrastim G-CSF

**For rapid recovery after optimal chemotherapy**



**Island of Neutropenia** Michele Angelo Petrone. First published in the Lancet, Medicine and art section, vol 348. July 20 1996

**Improving survival with innovative and intensified chemotherapy regimens is a key therapy objective for cancer patients.<sup>1</sup> Neupogen allows this challenge to be met by improving haematopoietic support.<sup>2</sup>**

**References**

1. Crown J, Norton L. Ann Oncol 1995; 6(Suppl 4): S21-6.
2. Bezwoda W, Seymour L, Dansey RD. J Clin Oncol 1995; 13: 2483-9.

**AMGEN**

# La consommation des médicaments hypolipidémiants est particulièrement élevée au Luxembourg

**M. BRUCH, PHD**

Division de la pharmacie et des médicaments  
10, rue C. M. Spoo  
L-2546 Luxembourg

Le contenu de cet article n'engage que l'auteur et non l'organisme auquel il appartient

## Résumé.

Dans la présente étude, nous avons utilisé le système ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily Dose) recommandé par l'Organisation mondiale de la santé, pour déterminer en quantité la consommation des médicaments hypolipidémiants. Ce système qui permet une mesure en quantité de médicaments indépendamment de leur taille de conditionnement et de leur prix de vente, est particulièrement utile pour analyser le niveau de consommation de médicaments au niveau d'une population et pour effectuer des études comparatives internationales. La consommation des médicaments hypolipidémiants en 1995 a été déterminée pour le Luxembourg, l'Allemagne, le Danemark, la Finlande et la Suède. En ce qui concerne le niveau de consommation, de larges variations existent entre les pays, le Luxembourg et l'Allemagne présentant des consommations beaucoup

## Summary.

In the present study the Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily Doses (ATC/DDD) system recommended by the World Health Organisation was used to measure the utilization of lipid-lowering drugs. The system which measures the amount of drug used independent of package size and sales price, allows the analysis of drug utilization levels within one population and enables international comparisons. Consumption of lipid-lowering drugs in 1995 has been measured in Luxembourg, Germany, Denmark, Finland and Sweden. Large variations in the utilisation of these drugs exist between these countries, with Luxembourg and Germany much higher than the nordic countries. In 1995, Luxembourg demonstrated the highest degree of utilization with at least 23,75 DDD per 1.000 inhabitants per day. The use of lipid-lowering drugs in Luxembourg was at least 3 to 7,8

plus élevées que les pays nordiques. Au Luxembourg, le niveau de consommation a été estimé au moins à 23,7 DDD pour 1.000 habitants et par jour. Ce niveau de consommation est au moins 3 à 7,8 fois plus élevé que celui des pays nordiques et au moins 1,8 fois plus élevé que celui en Allemagne. Parmi les cinq pays étudiés, le Luxembourg présente à la fois la plus grande consommation en fibrates et en inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines). Le profil de consommation présente également des différences remarquables. Les pays nordiques utilisent dans une très grande proportion les statines (72 à 83%) et dans une proportion plus faible les fibrates (13 à 21,5%). Le Luxembourg est le pays où la consommation des fibrates dépasse celle des statines. Les résultats de cette étude comparative montre que la consommation des hypolipémiants est très élevée au Luxembourg et que les différences observées sont suffisamment larges pour justifier une recherche des facteurs responsables des disparités mises en évidence.

#### **Mots-clés:**

Médicaments hypolipémiants; Consommation des médicaments; Méthodologie ATC/DDD; Pharmacoépidémiologie; Comparaison internationale

times higher than that of the nordic countries and 1,8 times higher than that of Germany. Compared with the other countries surveyed, Luxembourg presents the highest consumption of both subgroups, fibrates and HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Patterns of use also differ widely among the countries. In all the nordic countries, use of statins predominates and ranged from 72 to 83% of the total use, whereas in Luxembourg, the use of fibrates exceeds that of statins. Our data suggest that lipid-lowering drugs are highly used in Luxembourg, at least in comparison with other countries, and that the observed differences are large enough to warrant an investigation of the factors responsible for the underscored disparities.

#### **Key-words:**

Lipid-lowering drugs; Drug utilization; ATC/DDD methodology; Pharmacoepidemiology; International comparison

---

## **Introduction**

Dans tous les pays européens, les statistiques des coûts et des prescriptions médicales font ressortir que la consommation des médicaments n'a pas cessé d'augmenter depuis les dernières années. Il est aussi de plus en plus évident que les médicaments ne sont pas utilisés au maximum de leurs possibilités, ni selon les critères

communément admis. Au niveau européen, on a pu constater de profondes différences quantitatives et qualitatives entre les habitudes de prescription selon les pays (1).

Dans ce contexte, il est surprenant de constater notre manque de renseignements sur l'utilisation des médicaments. Notre ignorance s'étend aussi aux pratiques thérapeutiques usuelles,

et notamment, aux profils de consommation pharmaceutique de nos populations. Quelles quantités de médicaments utilisons-nous? Quel est notre profil de consommation pharmaceutique? Comment nous situer par rapport à nos voisins?

A l'heure actuelle nous sommes incapables de donner une réponse à ces questions.

Le grand intérêt des études de la consommation pharmaceutique tient au fait qu'elles permettent des comparaisons. La révélation des différences d'utilisation des médicaments entre populations permet d'identifier les problèmes les plus pertinents, et elles appellent aussi des recherches complémentaires sur les facteurs responsables des disparités observées.

L'objectif de ce travail est d'exprimer en quantité l'état actuel de la consommation des médicaments hypolipidémiants au Luxembourg pour permettre la comparaison directe avec celle des autres pays. Les médicaments hypolipidémiants ont été choisis pour leur importance dans la dépense pharmaceutique et pour leur intérêt pharmacothérapeutique.

## Méthodes

Le système «Anatomical Therapeutic Chemical Classification/Defined Daily Doses System. (ATC/DDD)». Le système ATC/DDD a été développé par le Groupe de recherche sur l'utilisation des médicaments de l'OMS comme outil de mesure pour des études pharmacoépidémiologiques<sup>2</sup>. Ce système comprend la classification ATC hiérarchisée qui regroupe d'abord le médicament avec son indication thérapeutique principale suivant l'organe ou système sur lequel il agit (anatomique). Ensuite il est regroupé selon ses caractéristiques thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques.

Pour réaliser des études comparatives de consommation d'un médicament, la quantité utilisée de son principe actif doit être déterminée. Ceci conduit à l'adoption d'un «étalon» pour chaque principe actif. La DDD constitue une unité technique de mesure de quantité et est basée sur la quantité de principe actif théorique nécessaire, par jour, pour le traitement d'un adulte. Elle ne reflète donc pas nécessairement la posologie recommandée. Dans les études de consommation au niveau d'une population donnée, le nombre d'unités DDD est ramené pour 1.000 personnes et par unité de temps.

Source d'informations. Toutes les données ont été extraites à partir de données recueillies par les autorités chargées d'effectuer régulièrement des études de consommation des médicaments<sup>3,4,5,6</sup>. Les données ont été vérifiées quant à leur champ d'utilisation (ambulatoire, hôpital). La classification ATC et l'adoption des unités DDD ont été vérifiées pour tous les principes actifs selon les lignes directrices valides pour l'année pendant laquelle les utilisations ont été réalisées.

## Résultats

La part relative des dépenses pharmaceutiques en 1995 concernant le sous-groupe thérapeutique constitué par les médicaments hypolipidémiants a été déterminée pour le Luxembourg, l'Allemagne et les trois pays nordiques.

Le tableau I montre que la consommation pharmaceutique en milieu ambulatoire des médicaments hypolipidémiants au Luxembourg présente une part relative de 3,88% des dépenses pharmaceutiques. Elle représente une part de 2,7% des dépenses pharmaceutiques en Allemagne. Par contre, dans les trois pays nordiques, leur part relative varie de

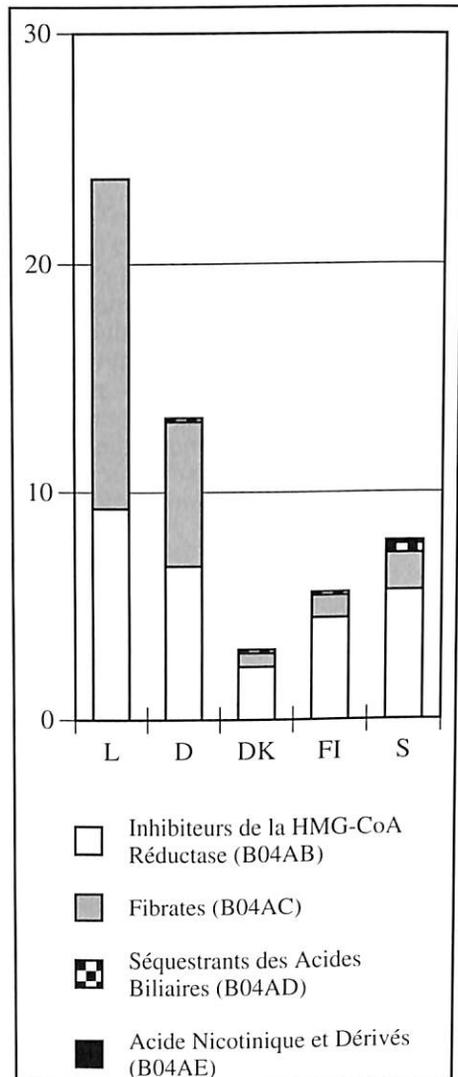
1,31 à 2,06% des dépenses pharmaceutiques.

Pays	L	D	K	SF	S
<b>Dépenses</b> part relative en%	3,88	2,7	1,31	1,42	2,06
<b>Prescriptions</b> part relative en %	1,93	0,7	n.d.	n.d.	n.d.
Méd. général.	67,7	60,7			
Méd. interne	17,0	27,6			
Autres	15,3	11,7			

Tableau 1: Part relative des dépenses en 1995 du sous-groupe thérapeutique B04A, hypolipidémiants, au Luxembourg, (L) l'Allemagne (D), le Danemark (DK), la Finlande (SF) et la Suède. (S) La part relative des prescriptions concernant ce sous-groupe est donnée pour le Luxembourg et l'Allemagne et ventilée selon les prescripteurs principaux.

La part relative des prescriptions concernant le sous-groupe thérapeutique B04A a été calculée pour le Luxembourg et l'Allemagne. Au Luxembourg, 1,93% des prescriptions concernent les médicaments hypolipidémiants tandis qu'en Allemagne ils concernent seulement 0,7% des prescriptions. Le tableau I montre également que les hypolipidémiants sont majoritairement prescrits au Luxembourg par les médecins généralistes (67,7%) suivis par les médecins spécialistes en médecine interne (17%). En Allemagne, les médecins généralistes prescrivent 60,7%, les médecins spécialistes en médecine interne 27,6% des médicaments hypolipidémiants. En Finlande, les médecins spécialistes en médecine interne prescrivait 44% des médicaments hypolipidémiants en 1994 7.

La variation du niveau de prescription au cours de l'année 1995 a été évaluée en analysant la vente mensuelle des médicaments hypolipidémiants. En moyenne 10.833 emballages (écart-type 623) ont été vendus par mois pendant toute l'année 1995. La faible variation du niveau de prescriptions de médicaments hypolipidémiants pendant la période des 12 mois de l'année 1995 ne met pas en évidence l'existence d'un éventuel phé-



nomène de saisonnalité tel observé avec d'autres groupes pharmacothérapeutiques.

La figure 1 montre le taux de consommation, mesuré en nombre d'unités DDD pour 1.000 habitants et par jour (DDD/1000 hab./jour) des médicaments appartenant au sous-groupe thérapeutique B04A lequel est composé par quatre sous-groupes pharmacothérapeutiques. Le niveau de consommation des médicaments hypolipidémiants présente des variations élevées parmi les 5 pays considérés. Il en est de même en ce qui concerne la structure de la consommation selon les proportions respectives des sous-groupes chimiques.

Figure 1. Médicaments hypolipidémiants. Structure de la consommation en DDD pour 1.000 habitants et par jour en 1995. Pour le Luxembourg et le Danemark, la consommation hospitalière n'est pas incluse.

Avec une consommation de 23,7 DDD/1.000 hab./jour, le Luxembourg présente le taux de consommation le plus important parmi les cinq pays considérés. La consommation des hypolipidémiants en 1995 est au moins 3 à 7,8 fois plus élevée au Luxembourg que dans les pays nordiques. Etant donné que la consommation a été déterminée pour le Luxembourg à partir des données classant les 100 médicaments d'après l'importance de leurs dépenses, celles-ci ne donnent accès qu'à la vente de 87% des hypolipidémiants (88,21% des prescriptions). Le taux d'utilisation reflète donc uniquement la consommation de 87% des ventes des hypolipidémiants. La consommation totale prenant en compte la vente totale des hypolipidémiants est donc nécessairement supérieure à 23,7 DDD/1.000 hab./jour. La structure de consommation montre que l'utilisation des fibrates est de l'ordre de 14,35 DDD/1.000 hab./jour

supérieure à celle des statines qui est de l'ordre de 9,33 DDD/1.000 hab./jour. Cette consommation concerne cinq principes actifs, deux fibrates de la deuxième génération, le fénofibrate micronisé (11,02 DDD/1.000 hab./jour) et le ciprofibrate (3,33 DDD/1.000 hab./jour), et trois statines, la simvastatine (7,01 DDD/1.000 hab./jour), la pravastatine (1,43 DDD/1.000 hab./jour) et la lovastatine (0,89 DDD/1.000 hab./jour).

L'Allemagne a un taux de consommation de 13,25 DDD/1.000 hab./jour réparti à peu près de façon équivalente au niveau des deux sous-groupes chimiques à savoir 6,86 DDD/1.000 hab./jour pour les statines et 6,29 DDD/1.000 hab./jour pour les fibrates. 91,8% des ventes (87,2% des prescriptions) concernent quatre fibrates de la deuxième génération, le bézafibrate, le fénofibrate, le gemfibrozil, l'étofibrate et un fibrate de la première génération, le clofibrate d'étophylline. Les statines les plus consommées sont la simvastatine, la lovastatine, la fluvastatine et la pravastatine.

Les trois pays nordiques présentent des taux de consommation nettement inférieurs par rapport au Luxembourg ou à l'Allemagne. Bien que le niveau de consommation varie d'une façon significative parmi les trois pays nordiques, leur structure de consommation est à peu près semblable et diffère dans une large mesure de celle du Luxembourg ou de l'Allemagne. Au niveau des pays nordiques, la consommation des statines s'échelonne de 72,2 à 83% de la consommation des hypolipidémiants tandis que celle des fibrates s'échelonne de 13 à 21,5%. La Suède présente avec 7,9 DDD/1.000 hab./jour le taux de consommation le plus élevé parmi les trois pays nordiques. Il est 2,6 fois supérieur à celui du Danemark qui avec un

taux de 3,05 DDD/1.000 hab./jour constitue le plus faible consommateur. La consommation de séquestrants d'acides biliaires est faible au niveau de tous les pays. La consommation de dérivés nicotiniques est négligeable.

## Discussion

Les études de consommation pharmaceutique constituent des instruments précieux à l'analyse de la situation pharmaco-thérapeutique au niveau d'une population. Elles permettent la détection de situations problématiques et peuvent fournir des éléments aptes à améliorer l'utilisation des médicaments.

La présente comparaison internationale met en évidence l'existence de fortes disparités en ce qui concerne le niveau et le profil de consommation (statines versus autres groupes) des médicaments hypolipidémiants.

Depuis l'introduction des statines et des fibrates de la deuxième génération, la consommation de médicaments hypolipidémiants a augmenté rapidement dans les pays nordiques. Pour d'autres pays des tendances similaires ont pu être observées<sup>6, 8</sup>. La thérapie médicamenteuse hypocholestérolémiante est coûteuse, surtout depuis l'introduction des statines au début des années 1990. Ces médicaments sont cependant les plus efficaces pour abaisser le taux de cholestérol LDL. Les statines sont les médicaments dont les effets cliniques ont été les mieux documentés, surtout depuis la publication de grandes études de prévention secondaire, comme l'étude «4S» avec la simvastatine<sup>9</sup> et l'étude «CARE» avec la pravastatine<sup>10</sup>, et de prévention primaire, comme l'étude «WOSCOPS» avec la pravastatine<sup>11</sup> et une étude récente avec la lovastatine<sup>12</sup>.

Le niveau de consommation relativement bas dans les pays nordiques se

situe en 1995 dans une gamme allant de 3,05 à 7,89 DDD/1.000 hab./jour. Par contre le niveau de consommation en 1995 a été déterminé à 13,25 DDD/1.000 hab./jour pour l'Allemagne et au moins à 23,7 DDD/1.000 hab./jour au Luxembourg. En Espagne le niveau de consommation était en 1994 de 12 DDD/1.000 hab./jour et de 11,9 DDD/1.000 hab./jour en Australie<sup>8</sup>. Par comparaison avec d'autres pays, le taux de consommation de médicaments hypolipidémiants est donc particulièrement élevé au Luxembourg.

Les raisons pour ces extrêmes variations internationales ne sont pas connues. Le peu de données disponibles concernant le taux moyen de cholestérol sérique ne montrent pas de variations dramatiques entre les différents pays. Des concentrations élevées ont été rapportées dans certaines régions de la Finlande et des concentrations relativement faibles ont été rapportées dans des pays à forte consommation en médicaments hypolipidémiants<sup>13</sup>. En ce qui concerne le Luxembourg, aucune étude n'est, à l'heure actuelle, disponible concernant la répartition des taux de cholestérol sérique dans la population.

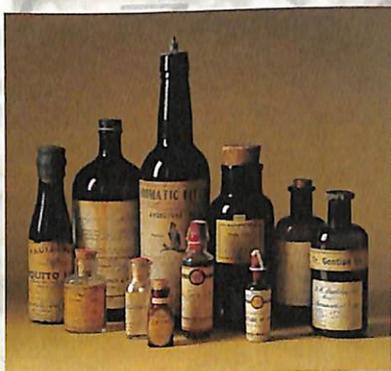
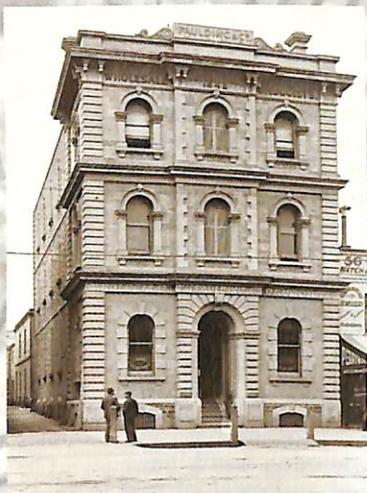
La consommation très élevée des médicaments hypolipidémiants au Luxembourg ne peut être expliquée par un effet lié à des différences démographiques de structures d'âges. Une proportion importante de la population susceptible d'être traitée par des hypolipidémiants se trouve dans les tranches d'âge supérieures à 65 ans. La représentation de la population luxembourgeoise dans ces tranches d'âge est de 13,8%, tandis qu'en Suède celle-ci représente 17,3% de la population totale. Pour obtenir de plus amples renseignements, notamment pour repérer la population cible, la distribution de cette

consommation élevée devrait être connue par tranches d'âges respectives et par sexe.

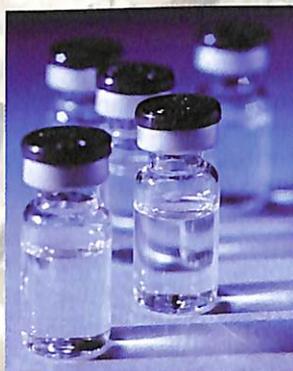
La présente étude est également limitée par le manque d'informations concernant les raisons individuelles qui sont à l'origine d'une pharmacothérapie hypocholestérolémiante. Notre étude se base sur des chiffres de vente et ne peut donner qu'une vue d'ensemble. Dans la suite, des études concernant les indications individuelles et l'efficacité du traitement hypocholestérolémiant contribueront à élargir notre vue.

## Références

- 1 WHO Drug Utilization Research Group. Validation of observed differences in the utilization of anti-hypertensive and antidiabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985, 29, 1-8
- 2 WHO Drug Utilization Research Group. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Including Defined Daily Doses (DDDs) for Plain Substances. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1995.
- 3 Swedish drug statistics 1995. Stockholm: Apoteksbolaget; 1996.
- 4 Finnish statistics on medicines 1995. Helsinki: Finnish Committee on Drug Information and Statistics, 1996.
- 5 Schwabe U, Paffrath D Eds. *Arzneiverordnungsreport '96*. Stuttgart and Jena: Gustav Fischer Verlag; 1996.
- 6 UCM., 1997. La Consommation des Médicaments au Luxembourg en 1995.
- 7 Martikainen J, Klaukka T, Reunanen A, et al. Recent trends in the consumption of lipid-lowering drugs in Finland. *J Clin Epidemiol* 1996; 49; 12: 1453-1457.
- 8 Magrini M, Einarson T, Vaccheri A, et al. Use of lipid-lowering drugs from 1990 to 1994: an international comparison among Australia, Finland, Italy (Emilia Romagna Region), Norway and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 1997, 53, 185-189.
- 9 Scandinavian Simvastatin Survival Group-Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 2344, 1383-1389
- 10 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, 335, 1001-1009.
- 11 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, 333, 1301-1307.
- 12 Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA*, 1998, 279, 1615-1622.
- 13 WHO MONICA Project. Risk factors. *Int J Epidemiol*, 1989, 18 (Suppl): S46-S55

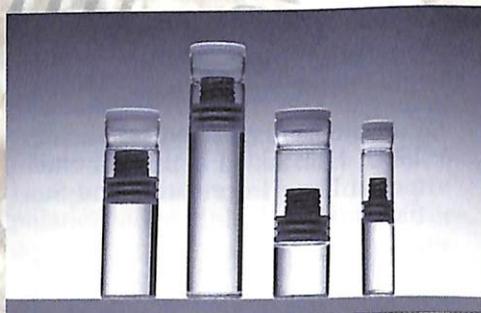


 **Faulding**



*Tradition  
and  
Innovation*

sa Faulding Pharmaceuticals nv  
Rue des Trois Arbres 16  
Driebomenstraat 16  
Bruxelles 1180 Brussel (Belgium)  
Telephone + 32 2 332 03 15  
Facsimile + 32 2 332 19 67



**ONCO-TAIN®**  
et  
**ONCO-VIAL®**

*Votre partenaire en  
oncologie*

# Fatigue as the most disturbing side effect in patients receiving high dose chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation

## Quality of life in high dose chemotherapy

**KNAUF-HÜBEL M. D.\*  
DICATO M. D., A. T. MAHON PH. D.\*  
F. RIES M. D., DUHEM M. D.**

Department of Haematology-Oncology, Centre Hospitalier Luxembourg,  
Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg

Presented in part at:

10th International Symposium «Supportive care in cancer», San Antonio, Texas, USA,  
March 14-17, 1998.

\* Research, Cancer and Blood Disorders, Luxembourg

### Abstract

#### Background

Improving quality of life is an important aspect of the treatment of patients undergoing high dose chemotherapy (HDCT) with hematopoietic stem cell support (HSCT).

#### Key words:

Quality of life, Fatigue,  
Nausea, Vomiting,  
High dose chemotherapy,  
Hematopoietic/Peripheral  
blood stem cell transplantation.

#### Methods

In this retrospective study, 30 patients, who were given HDCT with various regimens all including at least Cyclophosphamide  $>3 \text{ g/m}^2$  and/or Melphalan  $>100 \text{ mg/m}^2$  with HSCT, were asked to report side effects (fatigue, loss of appetite, nausea and vomiting) which impaired their quality of life. By means of a self-evaluation questionnaire the intensity of the side effects were ranked on a visual analogue scale from 1 to 7 (1 being «not at all» and 7 «extremely severe») for day 1 and for the four following days of chemotherapy (days 2-5).

## Results

In patients having received HDCT over the previous 11 months, no significant link was found between side effects and type of cancer (non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma and primary or relapsing breast-cancer), sex, age or type of treatment regimen. There were highly significant differences in the levels (1 to 7) of the four measured side effects experienced by the patients (analysis of variance,  $P < 0,001$ ). Side effects mentioned by patients were more frequent and serious on days 2-5 than on day 1.

## Conclusions

Fatigue was the most severe and disturbing secondary effect, followed by loss of appetite, nausea and vomiting.

## Résumé

L'amélioration de la qualité de vie est un aspect important du traitement de patients qui subissent une chimiothérapie hautes doses avec greffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans une étude rétrospective de 30 patients, traités par des chimiothérapies hautes doses variées incluant toutes au moins du Cyclophosphamide  $>3 \text{ g/m}^2$  et/ou du Melphalan  $>100 \text{ mg/m}^2$  avec greffe de cellules souches hématopoïétiques, une enquête a été faite concernant les effets secondaires (fatigue, perte d'appétit, nausées et vomissements) ayant pu avoir une influence sur la qualité de vie. À l'aide d'un questionnaire d'autoévaluation, l'intensité de ces effets secondaires a été déterminée sur une échelle analogue visuelle de 1 à 7 (1 étant «pas du tout» et 7 «extrêmement sévère») pour le jour 1 et pour les 4 jours suivant la chimiothérapie (J2 à 5).

Après des patients ayant reçu une chimiothérapie hautes doses au cours des onze mois antérieurs, aucun lien

significatif n'a été mis en évidence entre effets secondaires et type de cancer (lymphome non hodgkinien, myélome multiple, néoplasie mammaire primaire ou en rechute), sexe, âge ou régimes thérapeutiques. Il y avait toutefois des différences hautement significatives concernant les niveaux (1 à 7) des 4 paramètres examinés (avec une variance de  $P < 0,001$ ). Les effets secondaires mentionnés par les patients ont été plus importants et plus sérieux lors des jours 2 à 5 que le jour 1.

L'effet secondaire le plus sévère a été la fatigue, suivie de la perte d'appétit, des nausées et des vomissements.

## Introduction

In recent years high dose chemotherapy (HDCT) with peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) has become a widely used treatment option, with breast cancer being the indication number 1 besides various other cancers (NHL, Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma, etc.)<sup>1-4</sup>

Studies on patients' quality of life while undergoing chemotherapy have also become more numerous in recent years<sup>5-6</sup>. The problem of fatigue especially was some time ago nearly exclusively discussed in nurses' forums but has become more and more a subject of concern to physicians/oncologists and psychologists. Even though a number of physical and psychological problems disturb patients even weeks or months after finishing their intensive treatment period, studies concerning both high dose chemotherapy and quality of life are rare<sup>7,8</sup>.

The aim of this study was to determine the prevalence and severity of fatigue, nausea, vomiting and loss of appetite experienced by patients during the administration and the day after their high dose chemotherapy. Se-

condarily we developed a ranking of these secondary effects. Having more data on side-effects borne by patients during intensification may help to improve their quality of life and make HDCT with PBSCT a better tolerated and more convenient treatment.

## Patients and Methods

From January to October 1997, 42 patients were treated in our Haematology-Oncology Department with HDCT and PBSCT. In October 1997 we performed a retrospective study on the quality of life in these patients regarding their experience of fatigue, nausea, vomiting and loss of appetite during the intensive treatment period.

Patients were contacted by telephone and after the recruitment period 33 patients gave their informed consent to answer our questionnaire. In all 9 patients were not included, because PBSCT was performed only after administration of G-CSF without HDCT, or patients were deceased. The questionnaire was not returned by 3 patients.

Our self-evaluation questionnaire was based on various quality of life measurement scales: Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire, Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARES), EORTC Quality of life

Questionnaire-C30, Functional Assessment of cancer therapy (FACT), Functional Living Index: Cancer (FLIC) and the Southwest Oncology Group Quality of Life Questionnaire (SWOG)<sup>9</sup>. For local reasons the same questionnaire was available to the patients in either French or German (available from the authors).

Patients were asked to report the degree to which fatigue, nausea, vomiting and loss of appetite affected their psychological and physical well-being. The different sections consisted of 7 questions for fatigue, 5 for nausea, 4 for vomiting and 4 for anorexia with the possibility to answer on a numbered scale from 0 (not at all), 1 (a little), 2 (often), 3 (most of the time) and 4 (always). At the end of each section patients were asked to summarize on a visual analogue scale of 1 to 7 (1 being «not at all» and 7 «extremely severe») how much their quality of life was impaired by the experienced side-effect. The questionnaire was composed of two parts: part 1 covered the first 24 hours, and part 2 for day 2 till the end of day 5. This questionnaire was posted to the participants and after completion patients sent it back to our department.

Demographic data on participants and chemotherapy regimens used for priming and intensification can be found in Tables 1 and 2.

**Table 1: DEMOGRAPHIC DATA ON PARTICIPANTS (n = 30)**

<b>SEX</b>		<b>AGE</b>	
Male	7	Mean	49
Female	23	Range	30-65
<b>TYPE OF CANCER</b>			
Breast cancer (primary)			10
Breast cancer (relapse)			8
Non-Hodgkin's lymphoma			5

Multiple myeloma	3
Neuroectodermic-Ca	1
Adeno-Ca	1
Ovarian-Ca	1
Hodgkin's lymphoma	1

### TIME BETWEEN TREATMENT AND QUESTIONNAIRE

Median	5,7 months	Range	1-9 months
--------	------------	-------	------------

**Table 2: CHEMOTHERAPY AT TIME OF HDCT+/- PBSCT**

*A setron (ondansetron or granisetron) and dexamethasone were given to all patients on days 1-3*

<b>PRIMING</b>		<b>INTENSIFICATION</b>	
Regimen	No	Regimen	No
Cyclophosphamide 1g/m <sup>2</sup> Taxol 135 mg/m <sup>2</sup>	1	Carboplatine 900-1200 mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 3-5 g/m <sup>2</sup> Melphalan 50 mg/m <sup>2</sup>	18
Taxotere 100 mg/m <sup>2</sup>	1	Melphalan 140-180 mg/m <sup>2</sup>	3
Cyclophosphamide 1-3 g/m <sup>2</sup>	25	Cyclophosphamide 5 g/m <sup>2</sup>	1
Cyclophosphamide 5 g/m <sup>2</sup> VP 16 1,5 g/m <sup>2</sup>	1	VP 16 1,5 g/m <sup>2</sup> Mitoxantrone 45 mg/m <sup>2</sup>	
VAD (Vincristine 0,4 mg/m <sup>2</sup> Doxorubicine 9 mg/m <sup>2</sup> Dexamethasone 40 mg/m <sup>2</sup> )	1	Mitoxantrone 45 mg/m <sup>2</sup> Melphalan 100-140 mg/m <sup>2</sup>	2
G-CSF 48 Mio/d alone	1	Cyclophosphamide 5 mg/m <sup>2</sup> VP 16 1,5-2,5 g/m <sup>2</sup>	2
		Cyclophosphamide 5 g/m <sup>2</sup> VP 16 1,5 mg/m <sup>2</sup> Carbolatine 1g/m <sup>2</sup>	1
<b>Groupings used in analysis</b>		<b>Groupings used in analysis</b>	
With Cyclophosphamide	27	With Cyclophosphamide +/- Melphalan	27
Without Cyclophoshamide	3	Without intensification	3

## Results

For the patients in the study who received HDCT with PBSCT over the previous 9 months, no significant link was found between side effects and type of cancer, age or type of treatment regimen. Males seemed to be less disturbed by secondary effects than females although the difference was indicative but not significant (male participants were fewer than females: 7 vs. 23).

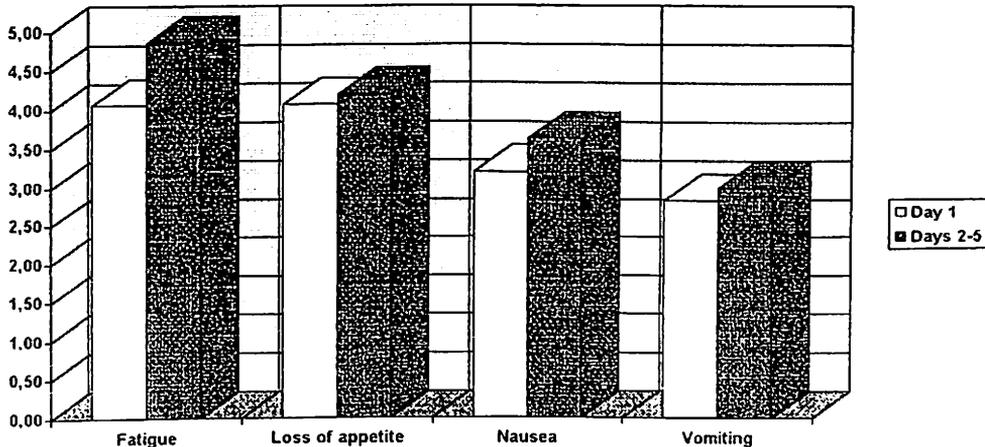
There were highly significant differences in the levels (1-7) of the four measured side-effects (analysis of variance,  $P < 0,001$ ) with the highest values for fatigue. The mean values (also shown in Figure 1) for each side-effect examined were as follows:

	Day 1	Day 2-5
Fatigue	4,07	4,87
Loss of appetite	4,07	4,20
Nausea	3,20	3,63
Vomiting	2,83	3,00

In view of the time which had already passed between treatment and answering the questionnaire we asked the patients to report side-effects for day 1 (patients remember well the day intensive chemotherapy began) and to summarize days 2-5 because it turned out to be nearly impossible to remember the individual events separately for each later day. Nevertheless it was shown clearly that the disturbing factors mentioned by pa-

**Figure 1: Side effects in HDCT**

(Mean values from patients' answers on the visual analogue scales of 1-7 for day 1 and days 2-5)



tients were more frequent and serious on days 2-5 than on day 1. Also significant, especially for day 1, is the fact that patients with a high score in one side-effect had also high scores in the other three examined secondary effects.

## Discussion

In this selection of four of the most common side-effects which can be self-evaluated by patients, it was significant that in the patients' estimation fatigue was the most disturbing

and frequent factor. This result corresponds to results of studies examining the prevalence, severity and frequency of fatigue in normal dose chemotherapy regimens<sup>10-14</sup>. While examining the causes of fatigue was not the prime objective of our study, a number of studies have shown that there are certain distinct causal factors.

In 1996, Richardson et al.<sup>10</sup> summarized the causes of fatigue in 6 groups:

1. Treatment patterns (47%) – e.g. fatigue was attributed most commonly to the chemotherapy treatment.
2. Activity/rest patterns (16%) – e.g. visiting/waiting at hospitals for tests etc.
3. Other patterns (14%) – e.g. symptoms, pain etc.
4. Disease patterns (9%) – e.g. co-existing illness.
5. Sleep/wake patterns (9%) – e.g. lack of sleep.
6. Psychological patterns (2%) – e.g. anxiety boredom etc.

We regard the same causes as important for our patients who developed fatigue. HDCT (as administered in our study) is related to additional factors like nausea, vomiting, lack of appetite, infections, fever, diarrhea, etc. (cf. Non mortal side-effects, Eddy<sup>2</sup>) which occur more often and more severe than in normal dose chemotherapies. This necessitates more intensive supportive treatment, e.g. antibiotics or G-CSF<sup>11</sup>, and thus increases both the appearance and severity of fatigue for HDCT patients.

One factor which has to be taken into consideration when discussing the problem of fatigue with HDCT is the haemoglobin level. All our patients except two already had haemoglobin values at day 1 of HDCT which were lower than normal. But comparing haemoglobin levels on day 1 and day 5 with patients' ranking of fatigue on day 1 and days 2-5 showed no significant correlation between the two variables. 11 patients even answered that fatigue was increased or the same,

while their haemoglobin levels were higher on day 5-8 compared to day 1.

In addition, psychological factors may be of even greater importance than in conventional treatment. Patients become more depressed, anxious and stressed when isolated for some time. This has to be taken into account even when the discussion is still ongoing as to whether there is a relation between fatigue and depression, and in which form<sup>10, 12, 15</sup>.

Another reason why this problem disturbs patients severely is that they do not expect fatigue to be a serious side-effect when treatment with chemotherapy starts. Patients, unprepared for this problem, and not informed by their physicians, are confronted by an unexpected situation which overwhelms them. They develop frustration and depression which might be a further reason for even more fatigue<sup>11</sup>. Having realised this problem it should be a major objective for physicians and oncologists to prepare patients that fatigue could be a serious secondary effect when discussing the benefits and disadvantages of a chemotherapy treatment. Also later in follow-up visits, fatigue should be discussed with patients, which often does not take place<sup>13</sup>.

One consideration in this context is how fatigue itself is understood in many different ways by patients. In our study, we have heard patients referring to fatigue as a physical, psychological or social problem. Also, oncologists should be aware that most patients avoid speaking about «fatigue». They describe or complain about symptoms which can only at closer examination be related to fatigue. Messias et al.<sup>11</sup> give a good overview how people express their feelings, symptoms, expectations when talking about fatigue and tiredness. This overview might be helpful for a better understanding between

oncologist and patient. But confusion is not only caused by patients' different perspectives. In research, the term fatigue is still not well defined, which leads to problems when different studies in this field are compared<sup>10</sup>.

Finally, the treatment of fatigue is the most difficult and controversial area. «Oncologists overwhelmingly place more emphasis on treating pain with 94% reporting that pain is more important to treat than fatigue. In contrast, 41% of patients felt that it was more important to have fatigue treated than pain.»<sup>13</sup> This shows clearly the uncertainty of physicians in handling the problem. Patients' attempts to improve their condition by using self-care behaviours normally also fail to be successful<sup>16, 17</sup>. Overall there is no proven treatment proposal which could be suggested to our patients for their fatigue.

More research in the area of fatigue is ongoing to come to an accepted definition which will allow more information on reasons, prevalence, severity etc. of fatigue to be collected. To confirm our data on prevalence and severity found in this retrospective study, we started a second prospective study in October 1997 which is still ongoing.

We hope that our findings will contribute to establishing a more uniform and effective treatment. This becomes even more important as fatigue in its multifactorial dimension is a growing problem as more patients receive chemotherapy treatment and more patients are treated with higher doses such as in HDCT with PBSCT.

## References

1. Weissinger F., Reimer P., Wilhelm M., Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. *Fortschritte der Medizin* 1997, 9:39-43.
2. Eddy D. M., High dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology* 1992, 10:657-670.
3. Kanz L., Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation. *Internist* 1997, 38:1045-1049.
4. V. Minckwitz G., Dan Costa S., Kaufmann M., Hochdosis-Chemotherapie beim Mammakarzinom. *Dt. Ärztebl.* 1997; 94:A-2835-2837.
5. Beisecker A. E., Cook M. R., Ashworth J., Hayes J., Brecheisen M., Helmig L. et al., Side effects of adjuvant chemotherapy: Perceptions of node-negative breast cancer patients. *Psycho-Oncology* 1997; 6:85-93.
6. Coates A., Abraham S., † Kays S. B., Sowerbutts T., Frewin C., Fox R. M. et al., On the receiving end-Patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J. Cancer Clin Oncol.* 1983; 19:203-208.
7. Andrykowksi M. A., Greiner C. B., Altmaier E. M., Burish T. G., Antin J. H., Gingrich R. et al., Quality of life following bone marrow transplantation: Findings from a multicentre study. *British Journal of Cancer* 1995; 71-1322-1329.
8. McQuellon R. P., Craven B., Russell G. B., Hoffmann S., Cruz J. M., Perry J. J., et al., Quality of life in breast cancer patients before and after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 18:579-584.
9. Quality of life measurement scales, In: «Pazdur R., Coia L. R.,

- Hoskins W. J., Wagmann L. D., et al., *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. Huntington, NY, PRR, 1996; 803-827.
10. Richardson A., Ream E., The experience of fatigue and other symptoms in patients receiving chemotherapy. *European Journal of Cancer Care* 1996; 5, Suppl. 2:24-30.
  11. Messias D. K., Yeager K. A., Dibble S. L., Dodd M. J., Patients' perspectives of fatigue while undergoing chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* (United States) 1997; 24:43-48.
  12. Visser M. R. M., Smets E. M. A., Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? *J. Support Care Cancer* 1998; 6:101-108.
  13. Vogelzang N. J., Breitbart W., Cella D., Curt G. A., Groopman J. E., Horning S. J., et al., Patient, Caregiver, and Oncologist Perceptions of Cancer-Related Fatigue: Results of a Tripart Assessment Survey. *Seminars in Hematology* 1997; 34, Suppl. 2:4-12.
  14. Glaus A., Fatigue and cachexia in cancer patients. *J. Support Care Cancer* 1998; 6:77-78.
  15. Richardson A., Measuring fatigue in patients with cancer, *J. Support Care Cancer* 1998; 6-94-100.
  16. Richardson A., Ream E. K., Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *Int. J. Nurs. Stud.* 1997; 34:35-43.
  17. Dimeo F. C., Tilmann M. H. M., Bertz H., Kanz L., Mertelsmann R., Keul J., Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997; 79 (9):1717-1722.

Composition: 30 mg de vincamine à libération prolongée par capsule. Indications: Traitement et adjuvant de la réduction dans les états subaigus, intermittents et chroniques de l'hipoxie cérébrale; formes localisées, accompagnées de signes essentiellement neurologiques en O.C.L. Contre-indications: accidents cérébraux d'origine vasculaire au stade aigu; tumeurs localisées; accompagnées d'augmentation de la pression intracrânienne; syndromes convulsifs; grossesse. Effets secondaires: maux de tête et de rougissements de la face. Précautions: Ne pas croquer les microgranules. Délivrance: sur prescription médicale.

Will-Pharma  
luxembourg  
L - 1130 Luxembourg  
35 rue d'Arvers

# MÉMOIRE



Mémoire  
MÉMOIRE  
Mémoire



**GYNO-MYK**  
 BUTOCANAZOLE  
 NITRATE

Quand l'intimité  
 de votre patiente  
 est en jeu...

**INFORMATION SCIENTIFIQUE**

**COMPOSITION, FORMES, VOIE D'ADMINISTRATION ET CONDI-**

**TIONNEMENT:** 1. Crème vaginale, en tube de 20 g avec 3 applica-

teurs à usage unique: une dose de 5 g de crème contient: Butoco-

nazole nitrate 100 mg, 2. Ovules vaginaux, en emballage de

3 ovules sous blister: un ovule contient: Butocanazole nitrate

100 mg. **INDICATIONS:** traite-

ment local des mycoses vulvo-

vaginales. **POSOLOGIE ET MODE**

**D'EMPLOI:** • Introduire profonde-

ment dans le vagin, de préférence

en position couchée, un ovule ou

le contenu d'un applicateur de

crème, chaque soir, pendant trois

jours consécutifs. • En cas de

mycose rebelle, une seconde

période de trois jours de traite-

ment peut être envisagée. Un

traitement de six jours est égale-

ment recommandé chez une

femme enceinte (deuxième et

troisième trimestres). • Si néces-

saire, on peut appliquer un peu de

crème sur la région vulvaire. • Le

traitement ne doit pas être inter-

rompu en cas de grossesse.

regles. • En cas de grossesse,

l'application se fera pendant les

deuxième ou troisième trimestres,

pendant six jours. On évitera

la patiente de ne pas forcer lors

de l'introduction de l'applicateur

de crème dans le vagin. **CONTRE-**

**INDICATIONS:** hypersensibilité à

l'un des composants de la prépa-

ration. **EFFETS INDÉSIRABLES:** de

rars manifestations d'intolérance

locale peuvent se manifester:

gonflement local, sensations de

brûlure ou d'exacerbation du

prurit. Aucun effet systémique

n'a été rapporté en relation avec

le traitement par GYNO-MYK.

**DÉLIVRANCE:** Sur prescription

médicale. **DERNIÈRE MISE À**

**JOUR DE LA NOTICE:** 18.03.1994.

**Will-Pharma**

**Luxembourg**

35 rue d'Anvers

L - 1130 Luxembourg

**... GYNO-MYK**

ne laisse aucune

chance aux

candidoses

vaginales

# Les maladies alcooliques du foie

JACQUES REICHLING

Clinique Ste Thérèse  
36, rue Ste Zithe – L-2763 Luxembourg

## Abstract

### Les maladies alcooliques du foie

Les maladies alcooliques du foie représentent la pathologie hépatique prépondérante dans les sociétés occidentales. La fréquence et la gravité sont parallèles à la quantité d'alcool consommée, mais la survenue individuelle est très variable et dépend de multiples facteurs. Nous proposons de revoir les données épidémiologiques concernant la dose toxique d'alcool et la fréquence des différentes atteintes hépatiques chez l'individu susceptible. Les facteurs métaboliques, génétiques, sexuels, nutritionnels et infectieux responsables de la susceptibilité individuelle à l'alcool sont expliqués. Nous revoyons les mécanismes biochimiques des effets toxiques du métabolisme de l'alcool au niveau cellulaire et les causes de la répartition lobulaire des lésions histologiques qui en découlent.

Un aperçu sur la pathophysiologie des lésions histologiques et des syndromes cliniques est suivi de la revue des données sur les possibilités thérapeutiques actuelles et les perspectives d'avenir sur le traitement.

### Mots clé:

alcool, acétaldéhyde,  
hépatite alcoolique,  
cirrhose, fibrose, traitement

### Alcoholic liver disease

Alcohol induced liver disease represents the prevalent form of liver Disease in western societies. The frequency and the severity parallel the quantity of alcohol consumed, but disease occurrence in the individual is variable and depends on multiple factors. We review the epidemiologic data on the toxic dose of alcohol and on the frequency of alcoholic liver diseases in the susceptible individual. We explain the factors responsible for this individual susceptibility, in particular the metabolic, genetic, sexual, nutritional and infectious variables. We review the biochemical mechanisms of the toxic effects of alcohol metabolism at the cellular level as well as the lobular distribution of the histologic lesions.

An overview of the pathophysiology of the histologic lesions and the clinical syndromes is followed by the review of current therapeutic possibilities and future perspectives.

### Key words:

alcohol, acetaldehyde,  
alcoholic hepatitis, cirrhosis,  
fibrosis, treatment

## SOMMAIRE

- I. Introduction**
  - 1. Rappel de l'architecture du lobule hépatique de Rappaport
  - 2. Les composantes cellulaires du lobule hépatique
- II. Epidémiologie**
  - 1. Consommation éthylique
  - 2. Dose toxique d'alcool
  - 3. Fréquences des atteintes hépatiques par l'alcool
- III. Métabolisme de l'alcool**
  - 1. Métabolisme hépatique
  - 2. Métabolisme gastrique
- IV. Facteurs responsables de la toxicité hépatique de l'alcool**
  - 1. Facteurs génétiques
  - 2. Facteurs sexuels
  - 3. Facteurs nutritionnels
  - 4. Facteurs infectieux
- V. Effets secondaires de l'alcool sur le foie**
  - 1. Effets métaboliques de l'alcool
  - 2. Effets toxiques directs de l'alcool
  - 3. Effets toxiques de l'aldéhyde acétique
  - 4. Effets du stress oxydatif
  - 5. Altération de l'état d'oxydoréduction
  - 6. Effets immunitaires et inflammatoires
  - 7. Mécanismes de la fibrose hépatique
- VI. Répartition histologique des lésions causées par l'alcool**
- VII. Maladies hépatiques cliniques causées par l'alcool**
  - 1. Stéatose alcoolique
  - 2. Hépatite alcoolique
  - 3. Cirrhose éthylique
  - 4. Cancer hépatique
- VIII. Traitement des hépatopathies éthyliques**
  - 1. Abstinence
  - 2. Nutrition
  - 3. Corticoïdes
  - 4. Stéroïdes anabolisants
  - 5. Propylthiouracil
  - 6. Colchicine
  - 7. Phosphatidylcholine
  - 8. Antioxydants
  - 9. Glucagon et Insuline
  - 10. Chlorméthiazole
  - 11. Sylimarine
  - 12. Transplantation hépatique
- IX. Conclusion**
- X. Bibliographie**

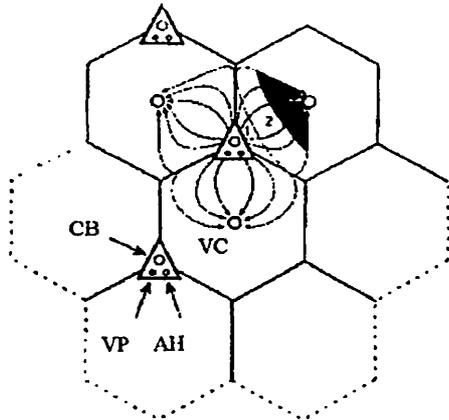
# Les maladies alcooliques du foie

## Mise au point sur la pathophysiologie et le traitement

### I. Introduction

#### 1. Rappel de l'architecture du lobule hépatique de Rappaport

Il est centré par la **veine centrale** perpendiculaire aux sinusoides hépatiques à travers lesquels draine le sang des deux lits vasculaires hépatiques: le sang artériel de l'artère hépatique, et le sang veineux de la veine porte, issu



LEGENDE: VC = veine centrale  
VP = veine porte  
AH = artériole hépatique  
CB = canalicule biliaire

#### 2. Les composantes cellulaires du lobule hépatique

Outre les hépatocytes et les cellules endothéliales bordant de part et d'autre l'espace de DISSE, on retient surtout:

- dans l'espace sinusoidal les **cellules de KUPFFER** faisant partie du système réticulo-endothélial, macrophages.

des espaces portes. Selon ce schéma chaque veine centrale est nourrie par 4 à 6 espaces portes (Fig. 1).

Les hépatocytes qui bordent les sinusoides ont une orientation métabolique et enzymatique différente selon leur position par rapport à la veine centrale, et sont ainsi distribués en zones 1, 2, et 3, cette dernière constituant la zone péri-centrale.

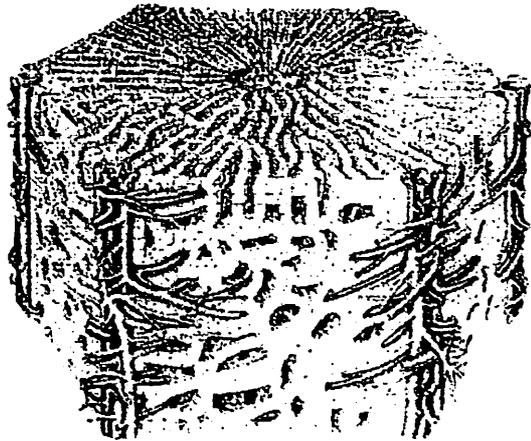


Fig 1: Anatomie hexagonale du lobule hépatique (10, 17)

- dans l'espace de Disse les cellules stellaires ou lipocytes, encore appelés **cellules d'ITO** (d'après ITO qui les a décrites en 1951), qui ressemblent à des fibroblastes et qui servent à stocker la Vit A; ces cellules sont responsables de la synthèse du collagène présent dans l'espace de Disse. Leur rôle sera discuté plus loin (Fig. 2).

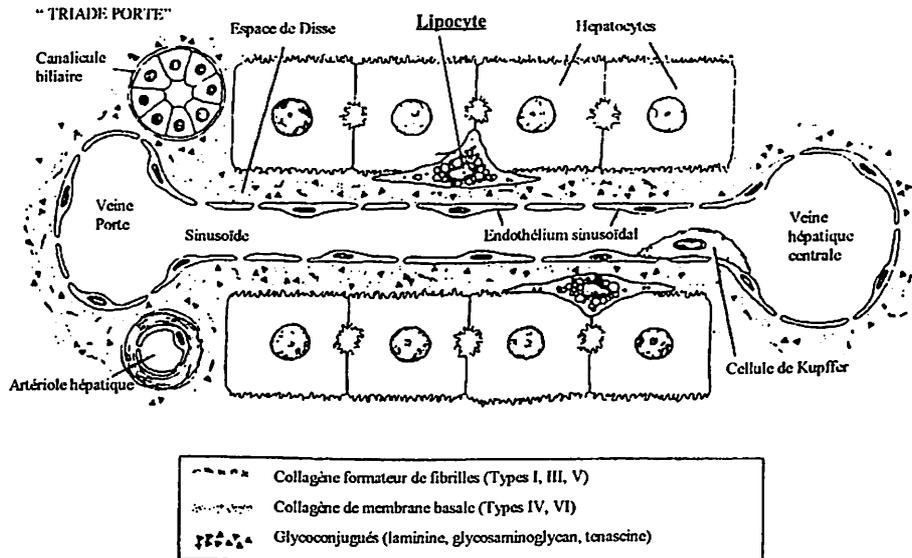


Fig 2: Microanatomie du sinusoié hépatique du foie normal, modifié d'après (5)

## II. Épidémiologie

### 1. Consommation éthylique et maladie

Dans la plupart des pays, la mortalité par cirrhose est parallèle à la consommation de boissons alcoolisées exprimée en litres (ou g) d'alcool pur par habitant et par an, indépendamment du type de boisson. La quantité d'alcool consommée (en g) peut être estimée en multipliant le volume de la boisson par le pourcentage de son contenu en éthanol (bière 6%, vin 12%, spiritueux 40%) X la gravité spécifique de l'éthanol (=0.8).

### 2. Dose toxique d'alcool

Le risque de toxicité croît en fonction de la dose totale ingérée et de la durée de cette ingestion, et à doses égales est plus grand chez la femme que chez l'homme. Ainsi il est exceptionnel que les manifestations surviennent avant 5 années d'intoxication.

En raison de grandes variations individuelles de nature génétique et métabolique, il est difficile de déterminer la dose minimale à partir de laquelle se produisent des lésions. Ainsi on trouve dans la littérature des estimations variables:

- pour l'individu susceptible une **consommation quotidienne de 50 g durant 10 ans** comporte déjà un risque, et on décrit que **l'ingestion quotidienne de 150 à 200 g d'alcool** entraîne une cirrhose cliniquement évidente au bout de 20 ans chez 50% des sujets (4).
- **chez la femme la plus grande sensibilité** est démontrée par la dose totale plus basse, mais aussi par la gravité plus grande des lésions observées (4).
- la dose «seuil» totale d'alcool pur est estimée à **600 kilos chez l'homme et 300 kilos chez la femme**: ceci correspond à 1 L de vin par jour ou 1/2 bouteille d'alcool distillée par jour pendant une

période de 20 ans. A partir de cette dose presque tout le monde va développer des anomalies biochimiques ou histologiques compatibles avec une maladie hépatique (plus ou moins grave) induite par l'alcool. Mais même à cette dose **moins de 50% vont développer**

**une atteinte sévère** (hépatite alcoolique ou cirrhose) (17).

Ces données suggèrent donc fortement une hétérogénéité marquée de facteurs génétiques ou exogènes dans la contribution à la pathogenèse de ces maladies.

### 3. Fréquence des maladies éthyliques du foie

Proportion des différentes atteintes hépatiques dues à l'excès d'alcool:

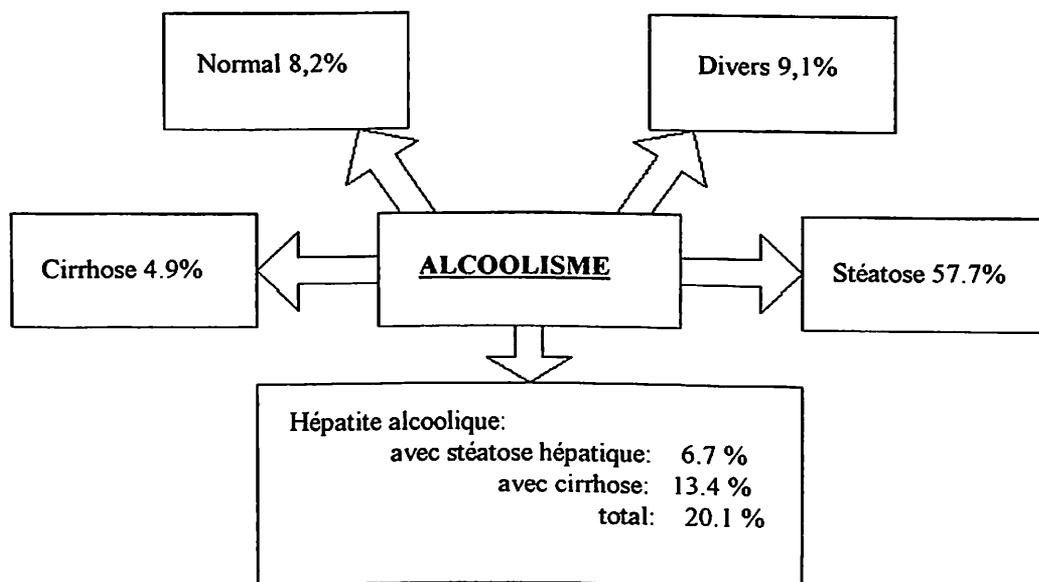


Fig 3: Fréquence des atteintes hépatiques observées sur les biopsies du foie de 320 alcooliques. Sous «divers 9,1%» on trouve: hémossidérose (7%), hépatite virale (0,9%), hépatite chronique active (0,6%) et anomalies non spécifiques (0,6%), modifié d'après (2).

### III. Métabolisme de l'alcool

L'alcool est absorbé complètement du tractus digestif et atteint la circulation sanguine en quelques minutes (à jeûn). Environ 25% de l'alcool est absorbé au niveau de l'estomac et 75% au niveau de l'intestin grêle. Il traverse facilement toutes les membranes biologiques pour s'équilibrer dans l'eau corpo-

relle. 98% sont ensuite métabolisés au niveau du foie, le reste est excrété par les reins, les poumons et la peau.

Un homme de 70 kilos peut métaboliser 5 à 10g d'alcool par heure. Si l'ingestion est plus rapide, l'alcoolémie augmente, et à l'arrêt de la prise l'alcoolémie tombe de 10 à 25 mg % par heure (3).

## 1. Métabolisme hépatique

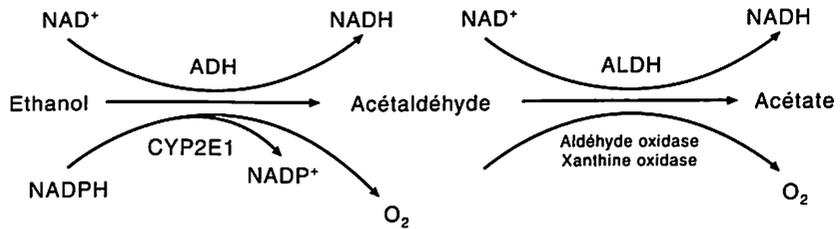


Fig 4: Le métabolisme hépatique de l'alcool éthylique et de l'aldéhyde acétique (acétaldéhyde), modifié d'après (17)

La vitesse du métabolisme de l'alcool dépend de l'activité de l'ADH (Alcool DéHydrogénase) **cytoplasmique** qui est responsable de 90% du métabolisme de l'alcool chez le non-alcoolique.

A partir d'une alcoolémie d'environ 50mg/dL un deuxième système enzymatique situé au niveau des **microsomes** entre en jeu: le Cytochrome **P450-2E1** ou **CYP2E1**. L'activité de cette enzyme est induisible par de multiples substances chimiques, en premier lieu l'alcool, ainsi que certains médicaments (phénobarbital). Le CYP2E1 est également responsable du métabolisme de nombreux médicaments et substances chimiques, produisant des métabolites intermédiaires souvent très toxiques, destinés à la détoxification dans un deuxième temps. Cette capacité extraordinaire du CYP2E1 de produire des métabolites toxiques le rend très important du point de vue clinique (12,14).

En effet l'action de l'alcool sur cette enzyme, soit par compétition ou par induction, représente le mécanisme d'interaction avec le métabolisme des médicaments (Fig 5):

- la **prise importante d'alcool chez le non-alcoolique** entraîne l'inhi-

bition du métabolisme médicamenteux.

Si la concentration d'alcool est élevée, le métabolisme médicamenteux microsomial est inhibé par effet de compétition de l'alcool pour le CYP2E1 microsomial. L'activité de l'ADH peut en plus être inhibée par ces médicaments non métabolisés accentuant le métabolisme microsomial de l'alcool par le CYP2E1. Un exemple important est celui de la **méthadone** qui est normalement déméthylée par le CYP2E1: l'inhibition de cette réaction entraînera des concentrations très élevées de méthadone au niveau du cerveau et du foie.

- en cas de **prise éthylique chronique élevée** le CYP2E1 microsomial est induit jusqu'à 10X entraînant la meilleure tolérance de quantités plus élevées d'alcool.

Le métabolisme de certains médicaments sera également plus rapide, aussi bien la clearance sanguine (meprobamate, propranolol, tolbutamide, diazepam, warfarin, etc.) que la production de métabolites toxiques intermédiaires pouvant être responsables d'une hépatotoxicité très importante, voir mortelle: ces effets hépatotoxiques seront particulièrement

marqués lors du sevrage éthylique, l'ensemble du CYP2E1 étant alors disponible pour produire les toxines intermédiaires.

L'exemple le plus important chez l'alcoolique est celui de l'**acétaminophène (paracétamol)**. L'effet toxique

du produit intermédiaire du métabolisme du paracétamol (NAPQI = N-acétyl-p-benzoquinone) entraîne une cytolysse fulminante, particulièrement aggravée par la carence nutritionnelle associée en glutathion qui permet normalement l'élimination rénale de la toxine.

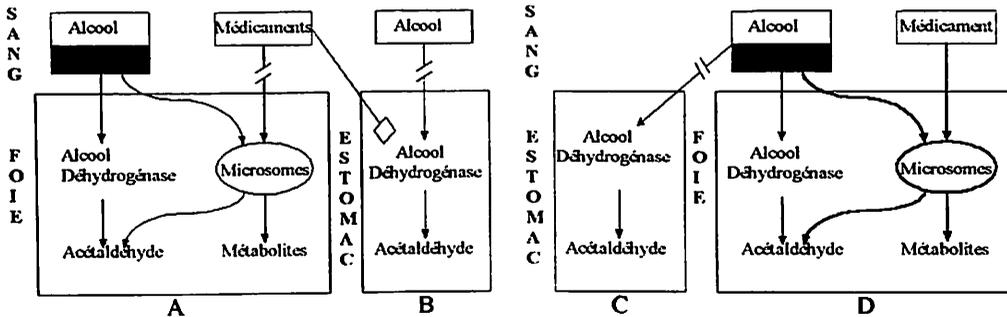


Fig 5: Le métabolisme des médicaments au niveau des microsomes est inhibé (lignes interrompues) en présence de fortes concentrations d'alcool, en partie par compétition pour un mécanisme microsomial de détoxification commun (panneau A). La déhydrogénase alcoolique gastrique est inhibée par les médicaments (panneau B). Après abus éthylique prolongé, l'activité de la déhydrogénase gastrique et le métabolisme éthylique gastrique sont diminués (panneau C). D'autre part, après consommation éthylique prolongée, le métabolisme hépatique des médicaments et de l'alcool, ainsi que l'activation médicamenteuse (et d'autres hépatotoxines), est augmentée par induction microsomial (flèches en S et cercles) (panneau D). Les champs noirs des panneaux A et D représentent des alcoolémies élevées. Modifié d'après (12, 14).

Enfin une **Catalase** à localisation peroxysmale et mitochondriale contribue de façon négligeable à l'oxydation de l'alcool en présence de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12).

## 2. Métabolisme gastrique

L'alcool est également oxydé par une **ADH gastrique** (et intestinale) et dont l'effet est de limiter l'apport d'alcool dans le système porte et donc le foie. L'activité de l'ADH gastrique est nettement moindre chez les

femmes, et elle est abaissée chez l'éthylique chronique.

Certains médicaments comme l'aspirine ou les antihistaminiques H<sub>2</sub> inhibent son activité, entraînant des alcoolémies plus élevées.

L'importance de l'activité dépend également de l'état de réplétion ou de vidange gastrique, l'estomac plein ou le spasme pylorique permettant un contact prolongé de l'alcool avec l'ADH et donc un métabolisme plus important (12, 17).

## IV. Facteurs responsables de la toxicité de l'alcool

L'alcool cause une maladie hépatique grave chez une minorité de gens, moins de 20%.

Des facteurs indépendants de la quantité et de la durée de la prise doivent donc entrer en jeu.

### 1. Facteurs héréditaires

Le polymorphisme des enzymes ADH, CYP2E1 et ALDH permet d'expliquer une partie des variations individuelles (12,17):

- L'ADH est une enzyme cytoplasmique à laquelle on connaît de multiples isoenzymes, en particu-

lier ADH1, ADH2 et ADH3, encodées par trois gènes individuels. Ces gènes expriment des chaînes peptidiques  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Les enzymes actives sont formées par homodimérisation de ces sousunités. Des hétérodimères existent également. Des variations dans ces isoenzymes peuvent donc expliquer les différences significatives surtout entre certains groupes ethniques: en Asie on observe une prépondérance en  $\beta$ -2ADH qui métabolise l'alcool 20% plus vite que la  $\beta$ -1ADH des Européens, conduisant à une accumulation d'aldéhyde responsable de l'intolérance à l'alcool souvent observée chez les Asiatiques.

ADH1: $\alpha$	ADH2: $\beta$	ADH3: $\gamma$
$\alpha$	ADH2*1 $\rightarrow\beta_1$	ADH3*1 $\rightarrow\gamma_1$
	ADH2*2 $\rightarrow\beta_2$	ADH3*2 $\rightarrow\gamma_2$
		ADH3*3 $\rightarrow\gamma_3$

Fig 6: Les gènes de l'alcool déshydrogénase (ADH) et leurs produits de sousunités enzymatiques encodées. Les sousunités peuvent former des homodimères (p. ex.:  $\alpha\alpha$ ,  $\beta_1\beta_1$ ,  $\gamma_2\gamma_2$ ) ou des hétérodimères (p. ex.  $\alpha\beta_1$ ,  $\beta_2\gamma_1$ ,  $\alpha\gamma_3$ ). Modifié d'après (17)

- Un polymorphisme est également décrit pour le CYP2E1. Une isoenzyme particulière appelée c2, accélère également le métabolisme de l'alcool vers l'aldéhyde, et est particulièrement fréquente en Asie: 84% des Japonais souffrant de maladie alcoolique chronique sont apparemment porteurs de cette isoenzyme.
- Il existe plusieurs isoenzymes de l'ALDH: une isoenzyme particulièrement fréquente au Japon est la ALDH2\*2 qui dégrade l'aldéhyde très lentement en acétate, c-à-d conduit à l'accumulation d'aldéhyde toxique. Ces gens évitent bien sûr l'alcool car la prise conduit à des symptômes violents

allant jusqu'au choc circulatoire (voir plus loin).

### 2. Facteurs sexuels

Les femmes sont beaucoup plus susceptibles de développer une cirrhose et à une dose cumulative beaucoup plus faible que les hommes. Cette différence est inexpliquée.

Les femmes ont cependant une quantité plus faible d'ADH gastrique et absorbent donc une proportion plus grande d'alcool dans la circulation porte.

D'autre part la  $\beta$ -oxydation des acides gras est plus lente chez les femmes conduisant à leur accumulation en quantités toxiques (12, 14).

### 3. Facteurs nutritionnels

Les dégâts hépatiques de l'alcool sont inversement proportionnels à l'état nutritionnel du patient, et plus fréquents chez les gens qui consomment de grandes quantités de graisses polyinsaturées (12, 19).

L'alcool favorise l'absorption intestinale du fer et par conséquent augmente les dépôts hépatiques en fer (hémosidérose). Cet excès de fer contribue à la formation de radicaux libres et donc augmente le stress oxydatif causé par le métabolisme de l'alcool (voir plus loin) (14).

### 4. Facteurs infectieux

18 à 25% des alcooliques sont porteurs du HCV. Chez les cirrhotiques la fréquence est encore plus élevée, jusqu'à 40%. Les alcooliques infectés par l'hépatite C développent une cirrhose à un plus jeune âge et une dose cumulative d'alcool nettement moindre que ceux non atteints du HCV. Les données sont semblables pour le HBV (17).

## V. Effets secondaires de l'alcool

### 1. Effets métaboliques de l'alcool

L'oxydation complète de l'alcool donne une valeur calorique de 7.1 kcal/g, l'acétate produit à partir de l'aldéhyde acétique étant métabolisé dans les tissus périphériques en acétyl-CoA puis en H<sub>2</sub>O et CO<sub>2</sub>. Son effet calorique est donc plus élevé que celui des protéines et des glucides, et certains alcooliques obtiennent jusqu'à 50% de leurs calories de l'alcool.

L'alcool va par conséquent causer des carences nutritionnelles importantes, en particulier en protéines, vitamines B (thiamine, acide folique et pyridoxine) etc., d'où le terme de «ca-

lorie vide», conduisant tôt ou tard à un état cachectique difficilement réversible. Fréquemment l'alcoolique consomme jusqu'à 2000 kcal/j sous forme d'alcool sans pour autant gagner du poids: le métabolisme microsomal ne permet en effet pas la conservation efficace de l'énergie chimique, et d'autre part l'oxydation des acides gras favorisée par l'alcool sera inefficace du point de vue énergétique au niveau des mitochondries endommagées par l'alcool (3, 12).

### 2. Effets toxiques directs de l'alcool

La toxicité directe de l'alcool se manifeste surtout au niveau du cerveau ou son action aiguë entraîne la fluidité des membranes cellulaires et mitochondriales, responsable de l'effet anesthésique à ce niveau.

Tandis que l'alcool a des effets toxiques directs au niveau du cerveau, des nerfs périphériques, du tube digestif et d'autres organes, il n'exerce **guère de toxicité directe au niveau du foie**: les effets toxiques sont en effet essentiellement secondaires à son métabolisme (par la réduction du NAD en NADH, et la production de radicaux libres) et l'activité toxique de son métabolite intermédiaire, l'aldéhyde acétique.

A noter cependant que l'alcool stimule directement les cellules de Kupffer à produire des radicaux peroxydes.

### 3. Effets toxiques de l'aldéhyde acétique

L'aldéhyde acétique est très toxique mais en général métabolisé rapidement en acide acétique par l'ALDH, évitant son accumulation. L'activité de l'ALDH a donc des conséquences très importantes sur la toxicité de l'alcool: en Asie et surtout au Japon et en Chine 50% des gens

ont une isoenzyme de l'ALDH très peu efficace entraînant une accumulation rapide de l'aldéhyde acétique dans le foie et le sang après prise éthylique et des conséquences cliniques fâcheuses rapides avec flush, hypoTA, tachycardie, etc, effets semblables à ceux de l'Antabuse (disulfiram) qui est un inhibiteur de l'ALDH.

Hormis les **effets toxiques cardiovasculaires** périphériques directs de l'aldéhyde, de **multiples effets toxiques** sont décrits au niveau du foie:

- **il se lie à la tubuline des microtubules** et cause leur agglutination (**Corps de Mallory**) inhibant la sécrétion protéique et l'endocytose et provoquant un **gonflement cellulaire (ballooning)**.
- **il inhibe la  $\beta$ -oxydation des acides gras**
- **il se lie à certains acides aminés** des protéines cellulaires entraînant la formation de complexes qui par leur action antigénique peuvent entraîner des réactions immunitaires: des anticorps dirigés contre ces **néoantigènes** sont en effet détectables dans le sang des alcooliques. Des réponses immunitaires cellulaires sont également mises en évidence IN VITRO. Le rôle de l'**autoimmunité** reste à démontrer.
- les complexes aldéhyde-protéines **stimulent la synthèse du collagène** contribuant activement à la fibrose (voir plus loin).
- à concentration suffisamment élevée l'aldéhyde devient un substrat pour les enzymes Aldéhyde Oxydase et Xanthine Oxydase dont l'activité entraîne également la **formation de radicaux libres** (12, 17).

#### 4. Effets du stress oxydatif

L'oxydation de l'alcool conduit surtout par l'intermédiaire du CYP2E1 mais aussi de l'ADH, à la production de divers radicaux libres au niveau des hépatocytes, tels que le radical peroxyde, le radical hydroxyéthyl et le radical hydroxyl.

Ces radicaux vont causer des lésions oxydatives au niveau de multiples composantes intracellulaires par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes:

- **peroxydation des acides gras** polyinsaturés des membranes biologiques
- production de **mutations et de délétions au niveau de l'ADN mitochondrial** résultant en un dysfonctionnement mitochondrial.
- enfin **déplétion hépatique en antioxydants**, en particulier la Vit A, la Vit E, et le glutathion (12, 17).

#### 5. Effets de l'altération de l'état d'oxydo-réduction

- L'oxydation de l'alcool entraîne donc un **excès de NADH**, qui en stimulant la synthèse des acides gras tout en inhibant leur oxydation **entraînera la stéatose hépatique** après estérification en triglycérides stockés dans le cytoplasme sous forme de macrovésicules, et parfois de microvésicules dans l'hépatite éthylique.
- Le NADH **empêche aussi la gluconéogenèse** pouvant contribuer aux réactions d'**hypoglycémie** parfois fatales (4, 12).

#### 6. Mécanismes immunitaires et inflammatoires

- L'alcool entraîne une **perméabilité accrue de la muqueuse intestinale** et par ce biais une **endotoxémie chronique**. Les cellules de Kupffer sensibilisées par l'alcool répondent à cette endotoxémie en produisant des cytokines.

Dans 75% de cas d'hépatite éthylique on trouvera un taux sérique élevé de cytokines proinflammatoires, en l'occurrence les interleukines IL-1, IL-6, IL-8 et le TNF- $\alpha$ . Une **corrélation pronostique inverse** est établie pour le niveau plasmatique de l'IL-8 et du TNF- $\alpha$  provenant des cellules de Kupffer.

- Les cellules de Kupffer produisent aussi l'IL-6 et le TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) qui jouent un rôle prépondérant dans le développement de la **fibrose hépatique** (18).

### 7. Mécanisme de la fibrose hépatique (Fig.7)

Le lipocyte périsinusoïdal, encore appelé **cellule stellaire** ou **cellule d'ITO**, est maintenant reconnu comme la **cellule clé** dans la production de la fibrose hépatique.

Ces cellules se trouvent dans l'espace de DISSE entre les hépatocytes et l'endothélium sinusoidal. Leur rôle principal est le stockage de la vitamine A.

Sous l'influence de l'alcool (ou d'autres toxines) le phénotype de ces cellules change: elles commencent à proliférer activement et à se **transformer en myofibroblastes** produisant principalement du collagène et sécrétant de la collagénase de type IV qui initiera la «digestion» de la matrice extracellulaire et entraînera son remplacement par une matrice fibrotique dense. Les lipocytes sont ainsi responsables pour la fibrose périsinusoïdale caractéristique du dommage éthylique. Cette fibrose entraînera ensuite l'oblitération des fenestrations sinusoidales et l'aplatissement puis la disparition des microvillis hépatocytaires (5, 6).

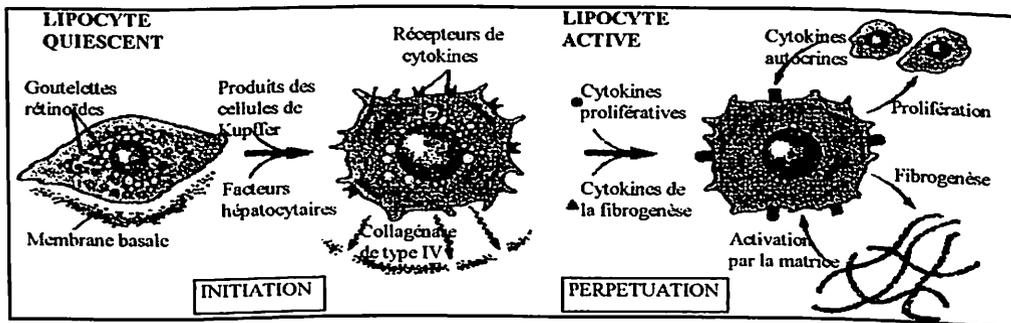


Fig 7: Mécanismes de la fibrogenèse hépatique, modifié d'après (6)

Les facteurs responsables de l'activation des lipocytes sont multiples:

- l'aldéhyde acétique et les complexes aldéhyde-protéines
- les produits de peroxydation lipidique
- le TGF- $\beta$

- le TNF- $\alpha$
- l'IL-6

Les cellules stellaires une fois activées vont produire elles-même du TGF- $\beta$  qui amplifiera et maintiendra le mécanisme de la fibrose d'une manière autocrine.

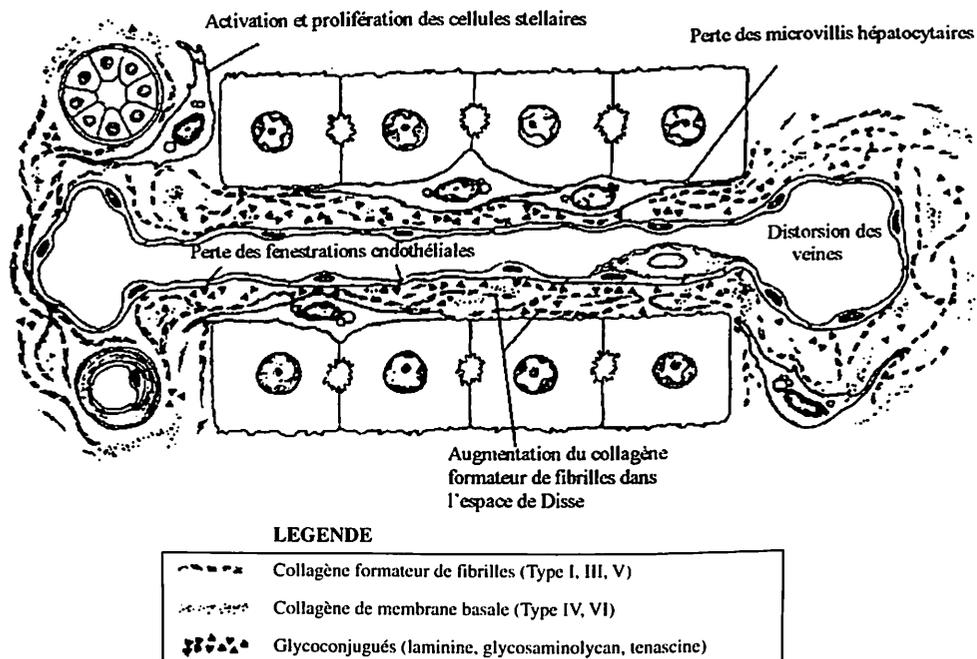


Fig 8: Microanatomie du sinusoiide en évolution fibrosante, modifié d'après (5)

## VI. Répartition histologique des lésions hépatiques

Les effets nocifs de l'alcool se manifestent de façon nettement plus marquée au niveau des **zones centrales, c-à-d périvénulaires**, que dans les régions portales ou périportales du lobule hépatique: la région centrale correspond à la zone 3 du lobule de Rappaport (voir introduction).

- C'est à ce niveau que s'effectue la plus grande partie du métabolisme de l'alcool, en particulier le **CYP2E1 et son RNA messager sont concentrés dans cette région** même après induction par l'alcool. L'ADH par contre est distribuée de façon plus homogène dans tous les hépatocytes.
- **L'oxygénation hépatocytaire** joue également un rôle capital: les hépatocytes périvénulaires sont les plus éloignés de l'apport d'oxygène par l'artère hépatique.
- D'autre part l'abus éthylique induit un **état hypermétabolique** avec comme conséquence principale une consommation accrue d'oxygène par les hépatocytes, **augmentant le gradient de désaturation porte-central**, et donc l'hypoxie relative des hépatocytes périvénulaires. Cette hypoxie péri-centrale est particulièrement marquée pendant les périodes de sevrage ou d'abstinence.
- L'utilisation de l'oxygène par l'hépatocyte semble également dérangée directement par l'alcool, particulièrement au niveau péri-central, entraînant une **diminution de la production d'ATP** (12, 17).

## VII. Maladies hépatiques causées par l'alcool (4, 12, 14, 17, 19)

### 1. Stéatose éthylique

Elle est due à l'accumulation de triglycérides au niveau du cytoplasme hépatocytaire sous l'effet de l'excès de NADH, le plus souvent sous forme de grosses goutelles causant la **stéatose macrovésiculaire** (par opposition à la stéatose microvésiculaire plus rare, d'habitude due à une origine toxique médicamenteuse et associée à une nécrose hépatocellulaire, donc à pronostic plus péjoratif). Elle est d'habitude asymptomatique, souvent accompagnée d'une hépatomégalie indolore, réversible en quelques semaines pendant l'abstinence, et n'évolue que rarement vers la cirrhose.

La stéatose à ce stade prédomine souvent au niveau de la région péri-centrale (zone 3).

### 2. Hépatite éthylique

En cas d'imbibition éthylique continue et aggravée le tableau histologique risque d'évoluer vers l'hépatite éthylique avec des **lésions typiques mais non spécifiques**:

- étendue de la stéatose à travers tout le lobule, survenue de stéatose microvésiculaire et de nécrose cellulaire focale donnant l'image de **lipogranulome**.
- infiltrat inflammatoire à **polynucléaires neutrophiles** au niveau des espaces portes et entre les hépatocytes.
- **lésions hépatocytaires** caractéristiques:
  - **Corps hyalins de Mallory** constitués par des inclusions éosinophiles périnucléaires développés par l'agglutination des microfilaments hépatocytaires.

– **Ballonisation hépatocytaire** causée par l'inhibition des processus sécrétoires des protéines entraînant le gonflement et finalement l'éclatement cellulaire

– Survenue de **mégamitochondries**, souvent dans des hépatocytes ballonnés: elles surviennent dans 25% des cas et leur présence est actuellement considérée comme un signe pronostic favorable.

• Développement d'une **fibrose péricellulaire «en treillis» (chicken-wire fibrosis)** à prédominance centrale.

• Survenue de **cholestase**

**L'image clinique** est rarement silencieuse, souvent marquée par fatigue, anorexie, température, ictère et signes d'**hypertension portale transitoire** secondaire au gonflement hépatique (hépatocytaire) avec toutes les complications potentielles.

**L'image biologique** est marquée par une anémie macrocytaire et une leucocytose, une élévation faible des transaminases mais un **rapport SGOT/SGPT typiquement > 2** (24), les conséquences de l'effondrement de la fonction synthétique, ainsi que les dérangements biologiques consécutifs au métabolisme de l'alcool: hypoglycémie, céto-acidose, hyperuricémie et hyperlipidémie.

### 3. Cirrhose éthylique

Chez le patient prédisposé l'imbibition éthylique continue entraînera l'évolution vers la cirrhose, souvent sans passer par le stade de l'hépatite éthylique aiguë.

Elle sera typiquement **micronodulaire** (cirrhose de Laënnec). L'architecture lobulaire est disséquée par l'extension de la fibrose qui s'étendra des espaces portes aux veines centrolobulaires.

Sous l'effort de régénération les nodules augmentent de volume, entraînant un écrasement des hépatocytes avec nécrose et insuffisance hépatocellulaire et hypertension portale par compression vasculaire. Enfin l'aspect macroscopique sera celui d'un foie **macronodulaire**.

#### 4. Cancer hépatique

Il n'y a pas de données solides permettant d'attribuer à l'alcool un rôle cancérigène direct dans le cancer du foie.

Par contre l'induction du CYP2E1 favorise le métabolisme de substances chimiques vers des substances cancérigènes intermédiaires, responsables dans la pathogenèse de cancers gastro-intestinaux (12).

Les facteurs de risque les plus importants pour le développement de cancer hépatique chez l'éthylique ont été démontrés par une grande étude japonaise comme le sexe masculin, l'âge et la présence de marqueurs viraux des hépatites B et C (9).

### VIII. Traitement des maladies alcooliques du foie

#### 1. Abstinence

- Elle reste le **seul moyen d'arrêter l'évolution pathologique** et d'améliorer la survie à tous les stades de la maladie.
- Elle permet une disparition de la stéatose en quelques semaines ou mois.
- Elle **diminue de façon importante la mortalité** à 7 ans (de 50 à

24%) et cet effet est surtout remarquable en cas d'hépatite alcoolique avec ictère et ascite (mais sans coma hépatique ou récente hémorragie) (19).

#### 2. Suppléments nutritionnels

- Dans tous les cas d'hépatite éthylique on retrouve une malnutrition plus ou moins grave qui influence le pronostic: mortalité de 29% à 6 mois en cas de malnutrition modérée (60-80% de la normale), mortalité de 45% en cas de malnutrition grave (moins de 60% de la normale).
- Des suppléments caloriques avec plus de **2500kcal/j auront un effet positif** sur la mortalité en cas de malnutrition sévère, mais cet effet n'est pas évident si le déficit n'est que modéré.
- **L'alimentation parentérale n'a pas d'avantage** par rapport à l'alimentation orale.
- **L'administration de polyvitamines** (surtout Complexe B, vit A et D), zinc, magnésium, calcium et phosphore tout **en évitant les suppléments de fer** est bénéfique (12, 19).

#### 3. Les glucocorticoïdes

- Onze études cliniques majeures en double aveugle sont publiées: 4 sur 11 montrent une diminution de la mortalité à court terme sous traitement par corticoïdes.
- L'effet positif des corticoïdes est démontré dans les cas d'hépatite éthylique aiguë sévère avec encéphalopathie hépatique, en particulier si le **score discriminatif de MADDREY** est de:

**4.6X [PT (en sec) – contrôle] + bili (en mg/L) >32**

- La présence de l'**encéphalopathie** est le **meilleur facteur pronostic** de la réponse aux corticoïdes (d'après certaines études) (1, 23).
- Chez ces patients on peut observer une **nette amélioration de la sur-**

vie en traitant par **corticoïdes oraux ou IV** (Medrol 32 mg/j ou Solumedrol 40 mg/j X un mois), la mortalité sans traitement chez ces patients étant supérieure à 50%.

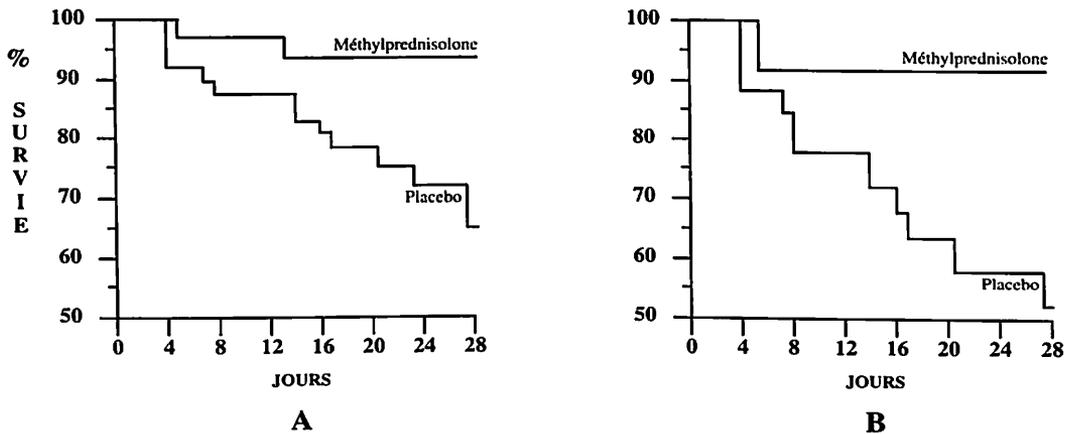


Fig 9: A: Survie cumulative comparant des patients traités par méthylprednisolone à des receveurs de placebo (P = 0.0049). B: Survie cumulative chez patients souffrant d'encéphalopathie hépatique au début de l'étude (1).

- Le bénéfice disparaît en cas d'hémorragie digestive associée ou si la créatinine sérique est supérieure à 2.5 mg%
- Ne sont pas candidats pour ce traitement les patients infectés, diabétiques insulino-dépendants ou souffrant de pancréatite.

#### 4. Les stéroïdes anabolisants

- L'idée initiale de ce traitement est que les stéroïdes androgènes sont anabolisants et **stimuleraient la régénération hépatique**; ils ont aussi un effet de mobilisation sur les graisses hépatiques.
- Les **résultats** de plusieurs études sont **variables** et montrent seulement une amélioration des tests

hépatiques et de la fonction synthétique du foie mais non de la mortalité.

- Leur **rôle thérapeutique reste incertain.**

#### 5. Propylthiouracil

- L'idée que le PTU pourrait avoir un effet bénéfique dérive de l'observation de l'état hypermétabolique induit par l'alcool: le PTU devrait inhiber cet état hypermétabolique et donc protéger les hépatocytes périvénulaires de la zone 3 du lobule de Rappaport.

Les résultats sont variables, certaines études montrant une amélioration clinique et des tests hépa-

tiques mais l'effet sur la mortalité est controversé.

- Trois études sont publiées entre 1979 et 1994: seule la dernière montre un effet bénéfique sur la survie avec une diminution de la mortalité de 25% à 13% avec 300mg/j de PTU durant 2 ans avec une pause thérapeutique de 3 mois tous les 3 mois. Le plus grand bénéfice est chez les patients les plus malades où la mortalité diminue de 55% à 25%.

A noter peu d'effets secondaires en particulier en ce qui concerne la crainte de l'induction d'une hypothyroïdie.

- Malgré les résultats encourageants cette approche thérapeutique ne s'est pas imposée, en partie à cause des résultats variables, mais aussi parce que la pathophysiologie de l'état hypermétabolique induit par l'alcool est imparfaitement comprise. En effet cet état disparaît environ 30 jours après le sevrage éthylique: donc l'effet du PTU devrait être maximal chez les buveurs, ce qui n'est pas le cas. Pourquoi le PTU est surtout bénéfique chez l'alcoolique sevré sans hypermétabolisme reste obscur (17, 21).

## 6. La colchicine

- La colchicine inhibe la fonction et la migration des leucocytes. Cependant aucun effet bénéfique n'a pu être mis en évidence dans l'hépatite éthylique aiguë.
- A cause de son **effet antifibrotique** par stabilisation des microfilaments cellulaires elle a été évaluée chez les patients cirrhotiques: une étude publiée dans le NEJM en 1988 montrait un effet antifibrotique et améliorateur de la survie important après administration de 1 mg/j pendant 14 ans: la survie

à 5 ans était améliorée de 34% à 75%, avec en parallèle une amélioration importante de l'histologie hépatique (11).

- Malgré ces résultats encourageants **ce traitement ne s'est pas imposé** à cause de problèmes avec cette étude: en particulier la **faible** survie dans le groupe de contrôle-placebo n'a pas pu être attribuée à des causes hépatiques dans 9 cas sur 28. L'enthousiasme pour ce traitement est donc resté timide mais par contre le traitement par colchicine est **sans effets néfastes** à cette dose (17).

## 7. Lécithine polyinsaturée / phosphatidylcholine

- L'idée initiale de traiter les cirrhotiques par PUL (extrait de la plante de soja) était de donner un **apport supplémentaire en phospholipides pour stabiliser les membranes** cellulaires et mitochondriales attaquées par l'alcool. Dans une première étude (animale) sur 10 ans **aucun effet n'a pu être démontré** au niveau des mitochondries.
- Par contre un **effet antifibrotique très important** a été observé (75% comparé à 0% de fibrose chez les animaux traités). La PUL semble agir sur la fibrose en favorisant la dégradation du collagène hépatique. Une seconde étude utilisant de la phosphatidylcholine pure a montré des effets aussi bénéfiques. Une étude humaine en double aveugle est en cours actuellement (12, 13).

## 8. Antioxydants

- Plusieurs études animales et humaines utilisant des antioxydants (en particulier Vit A et Vit E) ont donné des **résultats décevants**.

- Des **résultats préliminaires plus encourageants** ont été obtenus par l'administration du précurseur du glutathion, la **S-adénosyl-méthionine (SAM)**. L'alcool entraîne une déplétion des mitochondries en glutathion principalement par inhibition du transport normal du glutathion dans la mitochondrie à partir du cytoplasme ( et par carence nutritionnelle). Le SAM peut corriger cette déplétion mitochondriale non parce qu'il est un précurseur du glutathion mais parce qu'il **répare l'inhibition du transport transmembranaire du glutathion** (13).

## 9. Glucagon et insuline

- L'idée est la stimulation de la régénération hépatique.
- Deux petites études cliniques ont suggéré un effet bénéfique sans permettre de tirer des conclusions définitives. Le **potentiel d'effets toxiques limite clairement leur utilisation**.

## 10. Chlorméthiazole

- Le chlorméthiazole (ou Clométhiazole, Distraneurine®) est utilisé largement en Europe dans le traitement et la prévention du sevrage éthylique pour ses effets sédatifs et anticonvulsifs.
- De récentes données démontrent qu'il a également des effets métaboliques au niveau du foie, en l'occurrence la **suppression de l'induction par l'alcool du CYP2E1**, induction responsable des effets néfastes du métabolisme de l'alcool en particulier par la formation de radicaux libres. L'utilisation du chlorméthiazole pourrait donc également être bénéfique dans la prévention de l'évolution vers la cirrhose, ce qui reste à démontrer (8).

## 11. Sylimarine

- La Sylimarine (Legalon®) a des effets protecteurs chez l'animal contre diverses toxines hépatiques dans des conditions expérimentales probablement par diminution de la peroxydation lipidique.
- Chez l'homme le seul effet bénéfique prouvé est dans l'intoxication par le champignon Amanita Phalloïdes.
- De possibles effets bénéfiques de la Sylimarine chez le cirrhotique sont controversés, et une récente étude multicentrique n'a montré **aucun effet positif sur la survie ou l'évolution de la cirrhose chez l'alcoolique** (22).

## 12. Transplantation hépatique

- De plus en plus de patients alcooliques décompensés sont acceptés comme candidats à la transplantation hépatique s'ils remplissent certains critères psychologiques et d'abstinence (variables). Les résultats de survie à 1 et à 3 ans sont semblables aux transplantés non éthyliques. Les récurrences éthyliques sont relativement rares, de 10-20%.
- L'indication de la transplantation chez l'éthylique a cependant fait exploser la demande de foies transplantables et causé une véritable pénurie d'organes pour d'autres patients, en particulier aux USA, soulevant des problèmes éthiques (15).

## IX. Perspectives et conclusion

Le traitement des maladies éthyliques du foie reste décevant et l'abstinence continue d'être le seul moyen d'améliorer le pronostic dans la plupart des cas. Le traitement par corticoïdes est indiqué dans les cas de pa-

thologie inflammatoire avancée chez certains patients prudemment sélectionnés mais n'est pas sans risques. Les perspectives du traitement par phosphatidylcholine, par SAM et par chlorméthiazole permettent une lueur d'espoir.

C'est l'exploration des mécanismes pathogéniques de la fibrose hépatique qui permet d'imaginer des approches nouvelles pour **intervenir de façon thérapeutique au niveau de la cascade fibrogénique**. Ainsi peut-on prévoir des interventions à plusieurs niveaux:

le contrôle de l'activation des lipocytes, la neutralisation des médiateurs prolifératifs et fibrogéniques, l'inhibition de la synthèse et de l'assemblage de la matrice collagène, ainsi que l'accélération de la dégradation du collagène.

- **L'interféron gamma** est étudié dans **l'inhibition de l'activation des lipocytes**.
- **Les rétinoïdes diminuent la prolifération cellulaire et la fibrogenèse** en culture cellulaire.
- **Le blocage des récepteurs du TGF- $\beta$**  inhibe la prolifération lipocytaire et la fibrogenèse.
- **Des essais d'inhibition de la synthèse et de l'assemblage du collagène** utilisant des inhibiteurs de la proline hydroxylase sont en cours: le collagène non hydroxylé est instable et ne peut pas être sécrété par les cellules, le rendant susceptible à la protéolyse intracellulaire.
- Il n'existe pas encore de moyens pratiques d'administrer des protéases exogènes pour digérer la fibrose déjà établie. Des efforts de **stimuler les protéases endogènes** sont en cours mais les difficultés techniques sont considérables.

Le progrès dans ces voies expérimentales devrait constituer la base de traitements plus efficaces pour empêcher la progression de la fibrose hépatique et l'évolution vers la cirrhose, au-delà de la simple abstinence (6, 12, 14, 17).

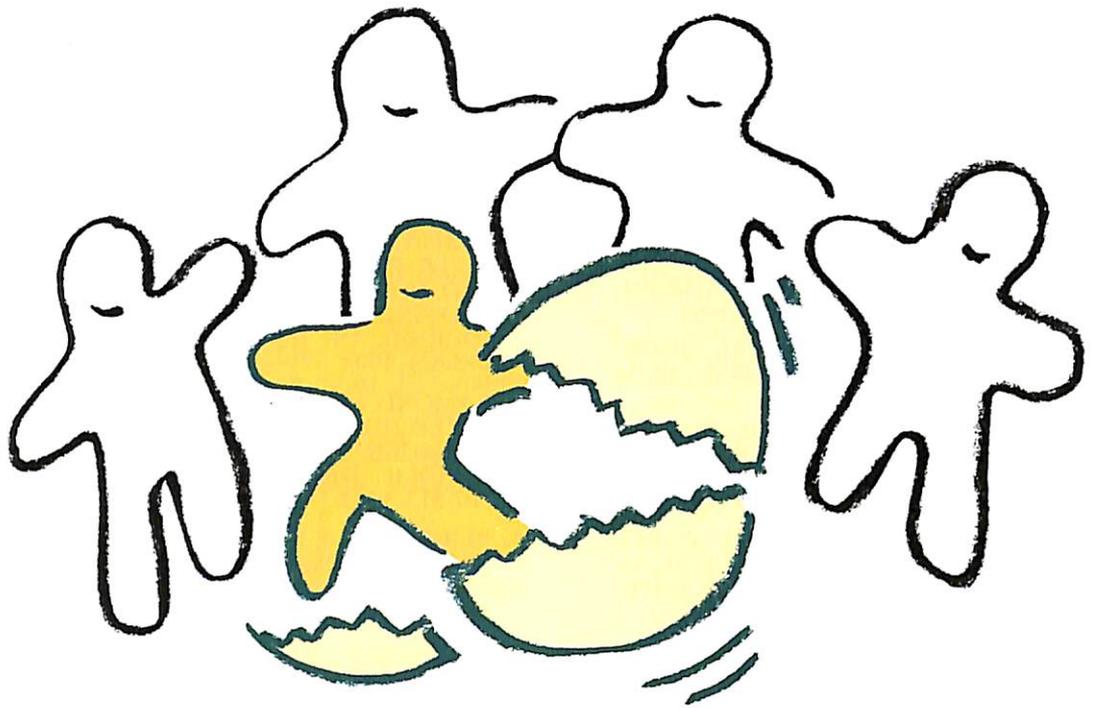
## X. Bibliographie

1. CARITHERS, R. L., ET AL. METHYLPREDNISOLONE THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE ALCOHOLIC HEPATITIS. ANN INTERN MED 110: 685-693, 1989
2. CHRISTOFFERSEN, P, ET AL. HISTOLOGIC CHANGES IN HUMAN LIVER BIOPSIES FROM CHRONIC ALCOHOLICS. ACTA PATHOL MICROBIOL SCAND (A) 80:557, 1972
3. DIAMOND, I. ALCOHOLISM AND ALCOHOL ABUSE. CECIL TEXTBOOK OF MEDICINE, 20TH ED. 47-49, 1996
4. DIVE, CH., ET AL. MALADIES HÉPATIQUES D'ORIGINE TOXIQUE DIVE ET GEUBEL. GASTROENTÉROLOGIE CLINIQUE 103-120, 1993
5. FRIEDMAN, S. L., ET AL. LIVER FIBROSIS AND CIRRHOSIS WRIGHT'S LIVER AND BILIARY DISEASE, 3RD ED. 841, FIG 32-22, 1992
6. FRIEDMAN, S. L., THE CELLULAR BASIS OF HEPATIC FIBROSIS. NEJM 328: 1828-1835, 1993
7. GARCIA-RUIZ, C., ET AL. FEEDING S-ADENOSYL-L-METHIONINE ATTENUATES BOTH ETHANOL INDUCED DEPLETION OF MITOCHONDRIAL GLUTATHIONE AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN PERIportal AND PERIVENOUS RAT HEPATOCYTES. HEPATOLOGY: 207-214, 1995
8. GEBHARDT, A. C., ET AL. CHLORMETHIAZOLE INHIBITION OF CYTOCHROME P450 2E1 AS ASSESSED BY CHLORZOXAZONE HYDROXYLATION IN HUMANS. HEPATOLOGY 26: 957-961, 1997
9. IKEDA, K., ET AL. A MULTIVARIATE ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR HEPATOCELLULAR

- CARCINOGENESIS: A PROSPECTIVE OBSERVATION OF 795 PATIENTS WITH VIRAL AND ALCOHOLIC CIRRHOSIS. HEPATOLOGY 18: 47-53,1993
10. JONES, A. L., ANATOMY OF THE NORMAL LIVER ZAKIM&BOYER: HEPATOLOGY, 2ND ED. VOL1: 3-30, 1990
  11. KERSHENOBICH, D., ET AL. COLCHICINE IN THE TREATMENT OF CIRRHOSIS OF THE LIVER. NEJM 318:1709-1713,1988
  12. LIEBER, C. S., ALCOHOL AND THE LIVER: 1994 UPDATE. GASTROENTEROLOGY 106: 1085-1105,1994
  13. LIEBER, C. S., ET AL. PHOSPHATIDYLCHOLINE PROTECTS AGAINST FIBROSIS AND CIRRHOSIS IN THE BABOON. GASTROENTEROLOGY 106:152-159,1994
  14. LIEBER, C. S., MEDICAL DISORDERS OF ALCOHOLISM. NEJM 333: 1058-1065, 1995
  15. LUCEY, M. R. LIVER TRANSPLANTATION FOR ALCOHOLIC LIVER DISEASE BAILLIERES CLIN GASTROENTEROL 7:717-727,1993
  16. MADDREY, W. C., ET AL. CORTICOSTEROID THERAPY OF ALCOHOLIC HEPATITIS. GASTROENTEROLOGY 75: 193-199, 1978
  17. MAHER, J. J., ALCOHOLIC LIVER DISEASE SLEISENGER AND FORDTRAN'S: GI AND LIVER DISEASE 6TH ED. VOL 2: 1199-1214, 1998
  18. MC CLAIN, C., ET AL. CYTOKINES AND ALCOHOLIC LIVER DISEASE SEMIN LIVER DIS 13: 170-182,1993
  19. MENDENHALL, CL. ALCOHOLIC HEPATITIS SCHIFF & SCHIFF: DISEASES OF THE LIVER 7th ED. VOL2: 856-874, 1993
  20. O'CONNOR, P. G., ET AL, MEDICAL PROGRESS: PATIENTS WITH ALCOHOL PROBLEMS NEJM 338: 592-602, 1998
  21. ORREGO, H., ET AL. LONG-TERM TREATMENT OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE WITH PTU HEPATOL. 20: 343-349, 1994
  22. PARES, A., ET AL. EFFECTS OF SYLIMARIN IN ALCOHOLIC PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER. RESULTS OF A CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED AND MULTICENTER TRIAL. JOURNAL OF HEPATOLOGY 28. 615-621, 1998
  23. RAMOND, M. J., ET AL. A RANDOMIZED TRIAL OF PREDNISOLONE IN PATIENTS WITH SEVERE ALCOHOLIC. HEPATITIS. NEJM 326: 507-512, 1992
  24. REICHLING, J. J. THE CLINICAL USE OF SERUM ENZYMES IN LIVER DISEASE DIG DIS SCI 33: 1601-1614, 1988
  25. THUN, M. J., ET AL. ALCOHOL CONSUMPTION AND MORTALITY AMONG MIDDLE-AGED AND ELDERLY U.S. ADULTS. NEJM 337:1705-1714, 1997

Je remercie Monsieur Georges Glodt pour ses conseils et son assistance informatique dans la modification et l'insertion des images.

# Resocialisation



**Risperdal** TRADEMARK  
RISPERIDONE

Puisqu'un patient est avant tout un homme



Titulaire de l'enregistrement Janssen-Cilag S.A. Composition: Comprimés: Risperidone, 1 mg, 2 mg, 3 mg pro tabl. une. Formes, voies d'administration (no. d'enregistrement) et conditionnements: Comprimés pour usage oral - Emballage de départ de 6 comprimés oblongs enrobés blancs à 1 mg (Z S 414 F 3); pousvés d'une ramure (marqués Janssen - Ris 1) - emballage alvéolé de 20 ou 60 (+U.D.) comprimés oblongs enrobés jaune orange à 2 mg (Z S 415 F 3); pousvés d'une ramure (marqués Janssen - Ris 2) - emballage alvéolé de 20 ou 60 (+U.D.) comprimés oblongs enrobés jaunes à 3 mg (Z S 416 F 3); pousvés d'une ramure (marqués Janssen - Ris 3) Indications: Risperdal est indiqué dans le traitement de psychoses schizophréniques aiguës et chroniques et d'autres affections psychologiques ou prédominamment des symptômes positifs (hés ou hallucinations, délire, troubles de l'égation, hostilité, mélanche et/ou des symptômes négatifs (hés ou activité émoive, isolement émoive et social, pauvreté de langage). Risperdal peut également soulager les symptômes affectifs (hés ou dépression, sentiments de culpabilité, angoisse, tension) qui sont associés à la schizophrénie. Posologie et mode d'emploi: Passage d'un autre antipsychique à Risperdal: Il est recommandé, lors de l'instauration d'un traitement par Risperdal, de procéder à une suppression progressive du traitement précédent. Lorsque c'est justifié médicalement, le traitement par Risperdal peut être commencé au moment ou devant normalement avoir lieu l'injection retard suivante d'un autre antipsychique. La nécessité de poursuivre l'utilisation d'antipsychiques précédemment administrés doit être évaluée périodiquement. 1. Adultes et adolescents à partir de 15 ans: Risperdal peut être administré une fois ou deux fois par jour. Il est recommandé d'augmenter la dose de Risperdal graduellement sur une période de 3 jours, jusqu'à l'obtention d'une dose de 6 mg par jour. Chaque patient (aigu ou chronique) commence par une dose de 2 mg de Risperdal par jour, suivie de 4 mg par jour le deuxième jour de traitement, et de 6 mg par jour le troisième jour. Ensuite, la dose peut être maintenue ou encore adaptée individuellement selon le patient, si nécessaire. La dose optimale moyenne est de 4 à 8 mg par jour. Des doses de plus de 10 mg par jour n'ont pas montré une efficacité supérieure à celle de doses plus faibles, et elles peuvent entraîner des symptômes extrapyramidaux. L'incroyable de doses excédant 16 mg par jour ni n'a pas été évaluée, et on évite donc d'administrer de telles doses. Si une solution supplémentaire s'avère nécessaire, on peut associer la rispéridone à une benzodiazépine. 2. Patients gériatriques: On recommande une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour. Cette dose peut être adaptée individuellement, de façon graduelle, avec des augmentations de 0,5 mg deux fois par jour jusqu'à 1 à 2 mg deux fois par jour. L'expérience clinique chez le patient gériatrique est encore limitée. La prudence est donc de rigueur. 3. Enfants: On ne dispose encore d'aucune expérience avec Risperdal chez des enfants de moins de 15 ans. 4. Patients atteints d'affections hépatiques et rénales: On recommande une dose initiale de 0,5 mg deux fois par jour. Cette dose peut être adaptée individuellement, avec des augmentations graduelles de 0,5 mg deux fois par jour, jusqu'à 1 à 2 mg deux fois par jour. L'expérience clinique chez des patients est encore limitée. La prudence est donc de rigueur. Contre-indications: Risperdal est contre-indiqué chez les patients présentant une dépression du système nerveux central due à l'alcool ou à des médicaments déprimant le SNC. En cas d'hypertension connue à la rispéridone ou à l'un des excipients, le médicament est également contre-indiqué. Effets indésirables: Risperdal est le plus souvent bien toléré. Dans de nombreux cas, il est difficile de différencier les effets secondaires des symptômes de la maladie sous-jacente. Les effets indésirables observés en association avec l'utilisation de Risperdal sont les suivants: insomnie, agitation, angoisse et céphalée. Moins fréquents sont des effets tels que: somnolence, fatigue, vertige, diminution de la concentration, constipation, dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, vision trouble (diplopie, dyfocion émetique, troubles de l'égalisation et de l'organe), incontinence urinaire, légère neutropénie et/ou thrombopénie, érythème et éruption cutanée ainsi que d'autres réactions allergiques. Dans de rares cas, une hypertension (orthostatique) et une tachycardie (réflexe) ou une hypertension ont été observées après l'administration de Risperdal (voir rubrique "Précautions particulières"). Risperdal peut entraîner des symptômes extrapyramidaux tels que les neurologiques classiques, mais dans certains cas, les symptômes extrapyramidaux suivants peuvent se manifester: troubles, rigidité, hyperalgie, bradykésie, achillé et dystonie aiguë. Ces symptômes sont le plus souvent légers et réversibles lorsqu'on réduit la dose et/ou lorsqu'on administre un anticholinergique, si nécessaire. Risperdal peut entraîner une augmentation proportionnelle à la dose des taux plasmatiques de prolactine. Des symptômes tels que galactorrhée, gynécomastie, perturbation du cycle menstruel et aménorrhée peuvent vraisemblablement être liés à cet effet. Un gain pondéral ainsi qu'un œdème et des concentrations accrues d'enzymes hépatiques ont également été observés (voir rubrique "Précautions particulières"). Comme c'est le cas pour les neurologiques classiques, on a rapporté chez des patients schizophréniques de rares cas d'intoxication hydrique à la suite d'une polydipsie ou d'un syndrome de sécrétion inadéquate de l'hormone antidiurétique (SIADH), de dystonie tardive, de syndrome main des neurologiques, de délogement de la température corporelle et de crises (épileptiques). Délivrance: La délivrance s'effectue sur prescription médicale. Dernière mise à jour de la notice: 16/01/97. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

# Le sein inflammatoire

**J.P. WERTZ, J. ARENDT, P. GRATIA**

Service de Gynécologie-Obstétrique,  
Maternité, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg.

## Summary

**P**atients with **inflammatory breast** usually note a rapid pain enlargement of the affected breast, redness with thickening of the skin and a classic "peau d'orange" appearance. The differential diagnosis principally includes acute mastitis or abscess in a lactating woman, plasma cell mastitis and inflammatory breast cancer in a non-lactating woman. The diagnosis is primarily clinical, supported by histologic data. Radiologic findings only present a pattern of non-specific inflammatory changes. Accounting for 1 to 6% of breast cancers, the inflammatory breast cancer is traditionally associated with an extremely poor prognosis. Multimodal therapy with induction chemotherapy is now considered as the standard therapy. New chemotherapeutic agents and techniques are actually evaluated and

should define the right approach for optimal local control and overall survival.

## Introduction

**L**e gynécologue-obstétricien est régulièrement confronté aux inquiétudes de patientes présentant des mastodynies ou des variations de forme ou de volume des seins. En période postpartale et particulièrement pendant l'allaitement, les transformations glandulaires suscitent aussi de nombreuses interrogations chez les mères.

Dans cet exposé nous allons nous intéresser au sein inflammatoire, qui s'il n'est pas le plus souvent à l'origine de la souffrance, est loin d'être exceptionnel.

Parmi les étiologies, trois groupes pathologiques dominent: les mastites

puerpérales, de loin les plus fréquentes, les mastites inflammatoires et le cancer inflammatoire, rare mais redouté en raison de son pronostic très défavorable.

En présence d'un sein inflammatoire, le clinicien se doit d'orienter le diagnostic dès la première consultation, et aura recours à l'examen histologique en cas de symptomatologie persistante.

Dans le cas du cancer inflammatoire du sein, la chimiothérapie première ou néo-adjuvante est l'élément essentiel de la thérapeutique à instituer avant d'envisager un traitement loco-régional (radiothérapie, chirurgie) et la poursuite de la chimiothérapie.

Après un exposé des différentes étiologies et une discussion sur les moyens permettant leur diagnostic, nous dégagerons les grandes lignes du traitement actuel du cancer inflammatoire du sein sur la base des résultats publiés dans la littérature. En conclusion, nous proposerons une démarche diagnostique.

## I – Définition et aspects cliniques

On peut classiquement décrire le sein inflammatoire comme étant un sein devenu symptomatique, plus volumineux, plus lourd, chaud, douloureux, présentant un oedème et un érythème cutanés qui peuvent s'étendre progressivement à tout le sein.

L'*oedème cutané*, quoique non spécifique, s'associe fréquemment au cancer inflammatoire. On peut le rencontrer également en cas de mastite inflammatoire ou mastite à plasmoctes<sup>(24)</sup> (parfois liée à une ectasie galactophorique) et lors des mastites puerpérales<sup>(10,37)</sup>. Ces trois pathologies seront détaillées.

D'autres affections cutanées ou générales (rares) peuvent avoir également une expression inflammatoire au niveau du sein: infections cutanées (mycoses surinfectées), tuberculose mammaire, dermatite de certains lymphomes, maladie de Mondor, maladie de Fox et de Fordyce (rétention sudorale avec altération inflammatoire des glandes apocriennes des aisselles, mais aussi du mamelon). Le clinicien doit également garder à l'esprit un éventuel coup de soleil, une réaction allergique locale, les piqûres d'insecte (maladie de Lyme) et enfin le syndrome posttraumatique.

### Le cancer inflammatoire

Rare, il représente 1 à 6% des carcinomes mammaires.

La tumeur du cancer inflammatoire est généralement mal identifiée, mal individualisée, noyée dans l'oedème, avec une peau épaissie prenant un aspect infiltré caractéristique «en peau d'orange». Cet oedème, dont les limites sont relativement nettes, a une localisation prédominante au niveau des quadrants inférieurs et de la région aréolo-mamelonnaire, qui peut être rétractée. La circulation veineuse est augmentée. L'érythème varie, parfois rose pâle, il peut prendre un aspect d'ecchymose. Pour certains, l'oedème et l'érythème doivent entreprendre au moins 1/3 du sein.

Il n'y a généralement pas de fièvre associée ni d'autres signes généraux ou systémiques. Dès le premier examen, il existe fréquemment des adénopathies axillaires ou même sus-claviculaires métastatiques.

Tous les symptômes évoluent rapidement. En quelques semaines, l'inflammation et l'oedème gagnent la totalité du sein, parfois même l'autre sein et les aires ganglionnaires.

## Les mastites puerpérales

En période puerpérale et pendant l'allaitement, la glande mammaire est soumise à une transformation (multiplication et sécrétion) pouvant s'associer à des réactions inflammatoires plus ou moins importantes avec une surinfection possible. Ces mastites puerpérales sont les causes les plus fréquentes de sein inflammatoire.

L'engorgement mammaire, la lymphangite, la mastite puerpérale et enfin l'abcès ne s'accompagnent généralement pas d'oedème cutané, la peau restant tendue et lisse. En général, ces mastites puerpérales non cancéreuses apparaissent assez brutalement (48 heures). Très douloureuses, elles sont vraisemblablement ascendantes à partir du mamelon et sont accompagnées de fièvre et d'hyperleucocytose.

Elles seront développées au paragraphe 2.

## Les mastites inflammatoires

Appelées aussi mastites à plasmocytes ou à cellules granulomateuses<sup>(24)</sup>, elles surviennent en dehors de tout contexte gravidique ou d'allaitement et doivent être différenciées des lésions infectieuses, avec lesquelles elles sont souvent confondues.

Elles succèdent le plus souvent à une ectasie galactophorique sécrétante ou à un traumatisme. Elles se traduisent par une petite tumeur douloureuse, rouge et chaude, parfois péri-aréolaire, indurée, avec un mamelon distendu. La douleur est généralement très importante et de survenue brutale, sans que la peau montre de fortes altérations oedémateuses.

Ces mastites évoluent volontiers de manière chronique et récidivent par poussées inflammatoires, constituant parfois des fistules inesthétiques. La surinfection est possible.

**Tableau I: principales causes du sein inflammatoire et leur expression clinique**

	Cancer inflammatoire	Mastites puerpérales	Mastites inflammat.
Age de survenue	très rare < 35 ans	femmes jeunes	à tous les âges
Apparition des symptômes	en quelques semaines	brutale (48 heures)	chronique, par poussées
Oedème cutané	+	-	-
Fièvre	-	+	-/+
Hyperleucocytose	-	+	-
Adénopathies	souvent +	- (sauf lymphangite)	+/-
Ecoulements	-	- (lymphangite) + (mastite) (staphylo.)	fistulisation et surinfection possibles
Localisation	quadrants inférieurs, évolution rapide à tout le sein	souvent tout le sein	localisé (svt péri-aréolaire)

	Cancer inflammatoire	Mastites puerpérales	Mastites inflammat.
Hypothèse pathogénique	néoplasie	Δ lactation, surinfection	réaction à corps étranger (mal. auto-immune?)
Amélioration:			
– avec trait. local	–	+ (si lymphangite)	–
– avec trait. antibiotique	–	+ (+/- si abcès)	– (sauf si surinfection)
– avec trait. chir.	–	+ (si abcès)	+
– trait. spécifique	chimiothérapie	bromocryptine	

## II – Le sein inflammatoire pendant la grossesse et le post-partum

Le diagnostic clinique de lésions inflammatoires pendant la grossesse et le post-partum est rendu difficile par l'augmentation du volume mammaire.

Les lésions infectieuses sont de loin les plus fréquentes et sont bien connues des obstétriciens, mais dans ces conditions également il convient de suspecter les rares carcinomes galactophoriques s'accompagnant d'une réaction inflammatoire localisée et qui nécessitent un autre traitement.

La grossesse et l'allaitement n'empêchent pas de réaliser une mammographie ni surtout une échographie. En cas de doute, une ponction-biopsie doit être pratiquée.

On trouvera les mêmes formes histologiques de cancer qu'en dehors de la grossesse. A stade égal, le pronostic est le même, mais l'évolution est souvent aggravée du fait du retard apporté au diagnostic.

L'engorgement mammaire est le premier stade d'un défaut mécanique

d'excrétion. Il peut être évité par une bonne surveillance de la lactation. Le sein dense, douloureux et lourd paraît simplement congestif et retrouvera rapidement un état conforme dès la mise en action d'une vidange correcte soit par l'enfant soit par un tire-lait.

**La lymphangite est une inflammation** du tissu sous-cutané du sein, à point de départ aréolaire possible. Les crevasses du mamelon et l'invagination congénitale ont été incriminées. Elle se déclare souvent au cours de la deuxième semaine de l'allaitement. L'inflammation n'atteignant pas les galactophores, le lait conserve ses qualités.

L'accès de lymphangite se manifeste brutalement par une poussée hyperthermique (parfois supérieure à 40°) et des frissons. Le sein peut présenter sur un quadrant (ou dans sa globalité) une peau oedémateuse, mate-lassée, rouge tirant sur le violet, excessivement douloureuse à la palpation. Ces signes impressionnants cèdent en trois à quatre jours à un traitement local (anti-inflammatoire et vidange), une bonne hydratation et des antipyrétiques. Le traitement est donc purement symptomatique, et les antibiotiques sont inutiles.

**La mastite infectieuse** est de survenue plus tardive au cours de l'allaitement. A ce stade, les galactophores sont touchés par le processus infectieux (galactophorite) qui peut succéder à la lymphangite. Le lait sera donc impropre à la consommation, l'écoulement pouvant devenir purulent (signe de Budin). La fièvre s'élève progressivement, et le sein présente une masse indurée mal délimitée, très sensible, le tirage du lait déclenchant une douleur extrêmement vive. Les

antibiotiques trouvent toute leur utilité.

En cas d'**abcédation**, une masse collectée et fluctuante peut provoquer une douleur pulsatile. L'incision chirurgicale et le drainage permettront de la soulager. Cette intervention sera réalisée avec un souci thérapeutique et esthétique.

Un abcès négligé, surinfecté, en poussée inflammatoire, peut donner un aspect cutané en peau d'orange et simuler une mastite carcinomateuse.

**Tableau II: diagnostic différentiel pendant l'allaitement**

	Engorgement	Lymphangite	Mastite	Abcès
Fréquence	+++	++	+	+/-
Douleur	+/-	+++	+	+
Fièvre	-	+++ (brutale)	+ (progressive)	+/-
Vidange	→ guérison	→ guérison	-	-
Antipyrétiques	sans effet	effet ++	effet temporaire	sans effet
Antibiotiques	-	-	+	inefficaces
Drainage chir.	-	-	-	+
Qualité du lait	+	+	-	-
Bactériologie	-	inutile	staphylocoques	staph., anaérobies

### III – Examens complémentaires

Différents examens complémentaires sont indispensables pour explorer ce sein devenu brutalement symptomatique, surtout si les traitements anti-infectieux et anti-inflammatoires n'ont montré qu'un effet bénéfique partiel.

Les examens radiologiques sont indispensables et souvent décevants. Ils ne permettent pas le diagnostic

étiologique mais vont utilement compléter l'examen clinique avant la confirmation histologique.

La **mammographie** va essentiellement traduire les signes inflammatoires (épaississement cutané, augmentation globale du volume et de la densité), qui peuvent gommer les structures internes du sein: l'oedème dissocie les travées conjonctives et noie le contour des lésions. Parfois seulement, la mammographie peut montrer directement des signes tumo-

raux: microcalcifications, opacité stellaire souvent mal individualisée en raison de la perte diffuse de transparence<sup>(11,22)</sup>.

On peut aussi visualiser la majoration du réseau veineux et lymphatique sous-cutané.

La **thermographie**, toujours chaude, ne peut être discriminante. Actuellement, cette technique tend à disparaître.

L'**échographie** n'est guère plus performante. Elle peut mettre en évidence une zone hypoéchogène, hétérogène, et permet également d'objectiver l'épaississement cutané. En cas d'abcès, elle permet de visualiser l'enkystement et le caractère plus ou moins fluctuant de la collection.

L'imagerie par **résonance magnétique** ainsi que la tomographie dynamique par IRM se sont développées ces dernières années. Mais on ne trouve dans la littérature que peu d'études testant la véritable valeur diagnostique de l'IRM dans les maladies inflammatoires du sein<sup>(18,35)</sup>.

Le diagnostic des lésions du sein repose en général sur les différences de comportement entre lésions bénignes et malignes dans leur capacité de prise de contraste de la substance injectée. La différenciation entre mastite et cancer inflammatoire est difficile, car le critère de prise de contraste (soit sa configuration, soit son appréciation quantitative) n'est pas suffisamment discriminant pour exclure une malignité. Les signes non spécifiques mis en évidence (augmentation de volume, asymétrie parenchymateuse...) sont déjà objectivés par la mammographie et par l'échographie, et l'on n'a pu dégager d'autres critères diagnostiques clairs.

De même, des contrôles réguliers par IRM pour juger d'un traitement (antibiotique) et pour différencier la mastite du cancer inflammatoire

n'apportent pas une sécurité diagnostique suffisante.

En conclusion, ce type d'imagerie ne procure pas d'aide décisive dans le diagnostic différentiel<sup>(32)</sup>.

Les nouvelles techniques d'imagerie par TDM tridimensionnelle ainsi que les mammoscintigraphies n'ont, pour l'instant, pas fait non plus la preuve de leur supériorité tant pour le sein inflammatoire qu'en pathologie mammaire.

#### IV – Diagnostic histologique

Le contexte et les données cliniques ne permettent souvent qu'une orientation diagnostique. Même une amélioration initiale après une antibiothérapie n'exclut pas le diagnostic d'une tumeur maligne. L'examen histologique est fondamental, car il permet un diagnostic étiologique.

La ponction cytologique et la ponction-biopsie<sup>(12)</sup> permettent souvent d'affirmer le diagnostic, mais il faut se méfier de cellules inflammatoires pouvant créer de faux positifs cytologiques. On préférera parfois la biopsie chirurgicale, afin d'avoir une certitude histologique.

L'invasion carcinomateuse des lymphatiques cutanés n'est pas obligatoire au diagnostic de cancer inflammatoire, mais sa présence facilite grandement le diagnostic. La biopsie inclura donc un petit lambeau cutané et permettra également de doser les récepteurs hormonaux et d'étudier éventuellement d'autres facteurs pronostiques.

La ponction des adénopathies axillaires permet également d'affirmer le diagnostic. Cet examen est facile, et le matériel ramené est souvent plus spécifique que celui ramené lors d'une ponction dans un sein complètement oedémateux et difficilement palpable.

## Résultats anatomo-pathologiques

Il n'y a pas de spécificité cytologique du cancer inflammatoire, et toutes les variétés histologiques de cancer peuvent s'accompagner de signes inflammatoires.

Dans le cas du carcinome inflammatoire du sein, il s'agit la plupart du temps d'une tumeur peu différenciée, galactophorique invasive, de grade histopronostique SBR élevé, à haut pouvoir métastatique. Celui-ci serait lié à l'embolisation précoce des structures vasculaires, surtout lymphatiques du sein, et en particulier du derme.

Contrairement à ce qu'on rencontre dans les lésions inflammatoires bénignes du sein, le carcinome inflammatoire ne montre que peu d'altérations inflammatoires histologiques. Le diagnostic de cancer inflammatoire repose souvent sur la présence d'une lymphangite dermique carcinomateuse associée au carcinome invasif.

Parfois le carcinome mammaire n'est pas retrouvé à la ponction-biopsie, mais des éléments histologiques néoplasiques permettent de diagnostiquer la lymphangite carcinomateuse.

Les modifications inflammatoires visualisées seraient la conséquence d'un engorgement et d'une stase capillaire, secondaires à l'augmentation de la pression locale causée par l'infiltration carcinomateuse des lymphatiques.

## Bilan d'extension

Le diagnostic histologique de cancer établi, un bilan biologique complet (bilan hépatique, marqueurs tumoraux) est nécessaire. Le bilan d'extension comportera une radiographie pulmonaire, une scintigraphie osseuse, une échographie hépatique et un scanner cérébral et thoraco-abdominal. La biopsie médullaire peut être utile.

## V – Classification du cancer inflammatoire

Le carcinome inflammatoire du sein ne représente pas une subdivision histologique spécifique du carcinome mammaire mais une entité clinique rare, agressive, marquée par une évolution fatale quasi constante par diffusion métastatique.

Il est classé T4d dans la classification TNM, ou stade III B.

La classification sur des bases cliniques est la plupart du temps impossible, d'autant plus que des thérapeutiques anti-inflammatoires et/ou antibiotiques à effets variables ont souvent été le premier traitement. Cependant, la notion de tumeur en poussée évolutive est importante et doit faire l'objet d'une évaluation.

La classification PEV<sup>(33)</sup> a été proposée en complément de la classification TNM, afin de distinguer au sein du groupe T4 les tumeurs à évolution rapide de celles à évolution lente mais à extension locale cutanée.

Cette notion de tumeur en poussée évolutive repose essentiellement sur des données cliniques que l'institut Gustave-Roussy a classifiées comme suit:

- PEV 0: absence de signes évolutifs.
- PEV 1: doublement du volume tumoral en moins de 6 mois.
- PEV 2: signes inflammatoires localisés à une partie du sein (oedème cutané péri-tumoral en peau d'orange, érythème, chaleur locale).
- PEV 3: généralisation des signes inflammatoires à l'ensemble du sein (mastite carcinomateuse).

En raison du caractère subjectif de la PEV 1, seules les tumeurs PEV 2 et PEV 3 sont considérées comme des tumeurs inflammatoires.

## VI – Facteurs pronostiques

**E**n cas de cancer inflammatoire, l'envahissement ganglionnaire est rapide et peut être présent dans un cas sur trois lors du diagnostic. Il conditionne le pronostic.

Les résultats anatomo-pathologiques (grade SBR élevé, embolisation précoce des structures vasculaires) associés aux signes évolutifs et à l'état clinique (étendue de l'érythème initial, grande taille de la tumeur) sont également des facteurs de très mauvais pronostic. L'âge avancé et un mauvais état général sont aggravants<sup>(8,16)</sup>.

Les récepteurs hormonaux sont généralement moins souvent positifs et moins élevés que dans les cancers habituels du sein. Ils ne varient pas en fonction de la ménopause et semblent n'intervenir que peu dans le pronostic.

Les cancers inflammatoires du sein ont un labeling index à la Thymidine tritiée plus élevé que les cancers localement avancés sans signes inflammatoires.

La mutation du gène P53 entraînerait un risque relatif de décès de 8,6 par rapport aux patientes sans cette anomalie. Les tumeurs inflammatoires présentant des mutations de P53 sont également plus volumineuses et fréquemment métastatiques. On note également pour ces tumeurs inflammatoires une forte surexpression de l'oncogène C-erb B2 et des taux plus élevés des récepteurs à l'EGF<sup>(29)</sup>.

La **réponse au traitement** est en revanche un facteur important de bon pronostic<sup>(27,31)</sup>. On étudie la disparition complète, partielle ou l'absence de régression des signes inflammatoires, de la masse tumorale et des adénopathies, généralement après quatre cycles de chimiothérapie d'induction (+/- radiothérapie).

Il faut noter que la réponse clinique et histologique au traitement est généralement corrélée avec la survie sans progression et avec la survie sans rechute. Elle est meilleure pour les PEV 2 que pour les PEV 3, qui ont un pronostic plus sombre.

## VII – Traitement

**L**e cancer inflammatoire du sein est une urgence carcinologique dont nous détaillerons les modalités thérapeutiques au paragraphe 5.

### 1. Les mastites inflammatoires

L'évolution naturelle des mastites inflammatoires<sup>(24)</sup> sur ectasie galactophorique peut se faire vers une sclérose dense acellulaire. L'évolution en mastite granulomateuse avec fistulisation n'est pas rare. Un traitement anti-inflammatoire peut être utile, et la surinfection bénéficiera d'un traitement antibiotique. Les petites lésions limitées et d'évolution chronique seront excisées chirurgicalement.

### 2. Les mastites infectieuses

Très fréquentes dans le post-partum, nous avons vu que l'atteinte est le plus souvent sous-cutanée, mais elle peut être glandulaire. Les traitements locaux et une bonne organisation de l'allaitement sont indispensables. La bromocryptine peut se montrer très utile.

L'atteinte des galactophores nécessite l'utilisation d'antibiotiques (pénicilline-résistants), et l'évolution en une masse collectée, abcédée, si elle se produit, peut faire recourir au drainage chirurgical.

### 3. Les autres lésions infectieuses du sein

La localisation mammaire de la **tuberculose**<sup>(1,19)</sup> est rare, mais non exceptionnelle. Le diagnostic est très

difficile, car les lésions sont remaniées par des traitements antibiotiques antérieurs. L'histologie retrouve un granulome associant du caséum, des cellules épithélioïdes et des cellules géantes de Langhans. La culture bactériologique peut également conduire au diagnostic.

Le traitement fait appel aux anti-tuberculeux classiques.

L'**intertrigo** du sillon sous-mammaire est très fréquent chez les femmes obèses, parfois sous forme de plaques eczémateuses. La guérison est obtenue avec les pommades antibiotiques et antimycotiques, mais la macération rend la récurrence quasi inévitable.

#### 4. Le syndrome post-radique

Sans qu'on ait dégagé de facteur favorisant spécifique, le syndrome survient sur un sein irradié (le plus souvent après une irradiation exclusive) où les doses ont été fortes (> à 60 Grays). Il peut survenir des mois, voire des années, après l'irradiation initiale.

La ponction permet le diagnostic différentiel avec la récurrence locale. Le traitement, une fois le diagnostic éclairci, repose sur les anti-inflammatoires locaux ou administrés par voie générale.

#### 5. Le cancer inflammatoire

Autrefois, les tumeurs étaient traitées soit par chirurgie, soit par radiothérapie.

Non seulement le **traitement chirurgical** a mené à des délabrements majeurs, mais il pose le risque de résection en zone pathologique. Tout comme pour la **radiothérapie exclusive**, les taux de récurrence locale étaient de 50 à 70% (14,28).

L'association **chirurgie et radiothérapie** n'a pas entraîné d'amélioration significative, avec des taux de survie à 5 ans qui oscillent entre 0 et

28%, la médiane de survie étant aux alentours de 18 mois (14,28).

Le traitement du cancer inflammatoire est donc surtout un traitement général avec une **polychimiothérapie** utilisée d'emblée. Son efficacité sera appréciée après quatre à six cycles, avant qu'on n'envisage un traitement loco-régional, lui-même suivi d'une reprise de la chimiothérapie (chimiothérapie d'entretien ou de consolidation).

De nombreux auteurs ont publié les résultats de leurs études et testé l'efficacité de différents protocoles (3, 4, 5, 9, 13, 14, 17, 19, 20, 23, 25-28, 30, 31, 34, 36). Aujourd'hui, la grande majorité des protocoles comporte des anthracyclines (protocoles FAC et FEC) avec des doses maximales cumulées d'adriamycine et d'épirubicine de 450 et de 75 mg/m<sup>2</sup>. Ils permettent d'obtenir des taux de réponse satisfaisants tant dans la régression des signes inflammatoires qu'en ce qui concerne celle de la masse tumorale. Selon les auteurs, les taux de réponse varient avec une moyenne estimée entre 60 et 75%.

Les protocoles actuels tendent aussi à appliquer une chimiothérapie plus intense (6, 7, 15) afin d'obtenir une réponse clinique aussi rapide et complète que possible, et proposent l'administration concomitante de facteurs de croissance et la réalisation d'auto-greffe de moelle ou de cellules souches périphériques.

Dans ces conditions, l'on peut espérer un taux de survie globale à cinq ans, qui varie de 25 à 75% selon les auteurs (7, 15, 6, 31).

Actuellement, les taxanes (Taxol®, Taxotère®), qui sont de nouveaux agents chimiothérapeutiques, semblent améliorer le taux de réponse et apparaissent en première ligne dans certains protocoles, en association avec les anthracyclines. D'autres nouveaux produits sont

aussi à l'étude (navelbine, vinorelbine, piroxantrone, losoxantrone et les inhibiteurs de l'angiogénèse). Les prochaines publications à leur sujet nous permettront d'apprécier leur efficacité.

Le traitement complémentaire par radiothérapie et chirurgie (mammectomie radicale et curage axillaire) permet à la fois d'optimiser le contrôle des rechutes loco-régionales et d'apprécier la réponse histologique au niveau du sein, mais aussi au niveau ganglionnaire.

La réponse au traitement sera estimée comme suit:

- réponse complète (rémission): disparition de la population cancéreuse;
- réponse majeure: altérations importantes (fibrose, nécrose) mais persistance de cellules cancéreuses;
- réponse mineure: persistance d'une importante population tumorale, mais présentant des altérations en rapport avec la chimiothérapie;
- absence de réponse: progression de la masse tumorale malgré le traitement général.

L'**hormonothérapie** est peu utilisée dans le traitement de ces tumeurs qui possèdent peu de récepteurs hormonaux<sup>(2)</sup>. Son intérêt a été diversement évalué, mais elle garde sa place, associée aux autres thérapeutiques, dans les formes avec récepteurs positifs.

**En conclusion**, la polychimiothérapie doit être instaurée aussi rapidement que possible, afin d'essayer de limiter la diffusion métastatique. Intégrées dans la séquence thérapeutique et sans entraîner de rupture dans la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie permettront un meilleur contrôle de récurrence locale. Utilisées seules (chirurgie de propreté ou radiothérapie palliative), elles n'améliorent pas le pronostic.

## VIII – Attitude pratique

**E**n fonction des conditions de survenue de la tumeur inflammatoire, un bon examen clinique doit permettre d'orienter le diagnostic<sup>(10)</sup>:

- avec contexte d'allaitement:

*après administration d'un antibiotique pénicillinase-résistant pendant une période de sept jours*

→ **amélioration**: poursuivre jusqu'à guérison.

→ **sans effet**: mammographie et échographie:

- si abcédation: incision, drainage, antibiothérapie
- si cancer inflammatoire suspecté: cytoponction/biopsie.

- en dehors d'un contexte d'allaitement:

*après administration d'antibiotique et de métronidazole pendant une période de sept jours*

→ **amélioration**: poursuite du traitement jusqu'à résolution, surveillance par contrôle mammographique;

→ **sans effet**: il faut suspecter un cancer inflammatoire: imagerie radiologique et examen histologique par cytoponction ou biopsie.

En résumé, une attitude «agressive» pour un diagnostic histologique de certitude doit être adoptée rapidement et est justifiée après un traitement antibiotique de sept jours s'il s'est montré inefficace.

La propension à l'évolution métastatique du cancer inflammatoire n'autorise aucun délai diagnostique. Dès les premières consultations et, on peut donc l'espérer, à un stade précoce de la maladie, tout doit être mis en oeuvre pour faire le diagnostic et permettre un traitement adapté, parfois pluridisciplinaire.

**Tableau III: diagnostic différentiel des principales affections inflammatoires du sein**

	Cancer inflammatoire	Mastite puerpérale	Mastite inflamm.	Tuberculose	Lymphome	Dermites
Age moyen lors du diagnostic	35-55	20-35	35-55	variable	>60	variable
Correspondance avec post-partum	rare	+++	variable	rare	très rare	variable
Fièvre	-	+	variable	variable	-	-
Adénopathies	+	-	-	+	+	-
Leucocytose	-	+	-/+	variable	-	-
Effet de 7 jours d'antibiothérapie	- sauf si surinfection	+ sauf si abcédation	+/-	-	-	-/+
Résultat de la ponction/biopsie	échantillon hémorragique et cellules néoplasiques	échantillon purulent	ectasies galactophoriques	caséum, follicules giganto-cellulaires	infiltrat lymphomateux	lésions inflamm. locales non spécifique.

## Conclusion

Cliniquement, le **sein inflammatoire** se présente comme un sein douloureux, érythémateux, avec un oedème cutané.

Le cancer inflammatoire du sein peut en être responsable. C'est une maladie relativement rare (1 à 6% des cancers du sein), mais au pronostic particulièrement sombre du fait de son haut potentiel métastatique.

Les mastites inflammatoires et infectieuses ainsi que d'autres maladies générales peuvent aussi mimer le cancer inflammatoire avec son aspect cutané oedémateux typique «en peau d'orange».

Le contexte clinique, en particulier celui de l'allaitement, doit permettre d'orienter le diagnostic.

Les techniques d'imagerie ne montrent bien souvent qu'un en-

semble de signes non spécifiques intéressant la glande, les tissus sous-cutanés ou la peau et ne permettent pas un diagnostic positif. Celui-ci sera apporté par l'examen histologique auquel le clinicien devra rapidement recourir si la guérison n'est pas obtenue après un traitement antibiotique.

Dans le cas du cancer inflammatoire, il est actuellement établi que la chimiothérapie a permis d'accroître les taux de réponse et le pourcentage de survie à cinq ans par rapport aux seuls traitements loco-régionaux.

Nous espérons que les nouveaux protocoles en cours d'évaluation ainsi que les nouvelles substances à l'étude permettront encore d'améliorer ces résultats et définiront le traitement idéal pour un contrôle optimal de cette pathologie.

## Bibliographie

- 1 Abboud P.: Tuberculose mammaire. A propos d'un cas à forme inflammatoire diffuse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26: 822-824.
- 2 Atlan D., Chevallier B.: Tamoxifen for the treatment of metastatic inflammatory breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1995; 18 (1): 74-77.
- 3 Bauer R.: Therapy for inflammatory breast cancer: impact of doxorubicin-based therapy. *Ann Surg Oncol* 1995; 2 (4): 288-295.
- 4 Buzdar A.: Combined modality treatment of stage III and inflammatory breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1995; 4 (4): 715-734.
- 5 Chamblar A.: Inflammatory breast carcinoma. *Surg Oncol* 1996; 4 (5): 245-254.
- 6 Chevallier B.: Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13 (7): 1564-1571.
- 7 Chevallier B.: Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FE-CHD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993; 16: 223-228.
- 8 Chevallier B.: Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1987; 60: 897-902.
- 9 Colozza M.: Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. Long-term results. *Am J Clin Oncol* 1996; 19 (1): 10-17.
- 10 Dahlbeck S.: Differentiating inflammatory breast cancer from acute mastitis. *Am Fam Physician* 1995; 52 (3): 929-934.
- 11 Dershaw D.: Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings. *Radiology* 1994; 190 (3): 831-834.
- 12 Dodd L.: Fine-needle aspiration of inflammatory carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol* 1996; 15 (5): 363-366.
- 13 Eichler F.: Survival results after 10 years of 39 patients with inflammatory breast cancer treated by two different neoadjuvant chemotherapy protocols. *Bull Cancer Paris* 1996; 83 (3): 234-238.
- 14 Espié M.: Cancer du sein inflammatoire: revue et expérience de l'hôpital Saint-Louis. *Arch Anat Cytol Pathol* 1995; 43 (1-2): 36-43.
- 15 Fields J.: Intensive dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide followed by autologous stem rescue: results of a phase I/II study in breast cancer patients. *Surg Oncol* 1993; 2: 87-95.
- 16 Fields J.: Prognostic factors in inflammatory breast cancer. Univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1989; 63: 1225-1232.
- 17 Fein D.: Results of multimodality therapy for inflammatory breast cancer: an analysis of clinical and treatment factors affecting outcome. *Am Surg* 1994; 60 (3): 220-225.
- 18 Fischer U.: Entzündliche Veränderungen der Mamma: Indikation zur MR-Mammographie? *Fortschr Röntgenstr* 1994; 161 (4): 307-311.
- 19 Gamoudi A.: La tuberculose mammaire. A propos de 58 cas. *Gynécologie* 1995; 8: 413-418.

- 20 Glass J.: Inflammatory breast cancer. *Am Surg* 1995; 61 (2): 121-124.
- 21 Gradishar W.: Inflammatory breast cancer: the evolution of multimodality treatment strategies. *Semin Surg Oncol* 1996; 12 (5): 352-363.
- 22 Heywang S.: Radiologische Diagnostik bei Mammakarzinomen. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; (84) 361-365.
- 23 Iino Y.: Multidisciplinary treatment with anthracyclines in inflammatory breast cancer. *Anti-cancer Res* 1996; 16 (5B): 3111-3115.
- 24 Lafont A.: La mastite granulomateuse. *Rev Fr Gynécol Obstet* 1995; 90: 530-533.
- 25 Lopez M.: Inflammatory breast cancer. *Surg Clin North Am* 1996; 76 (2): 411-429.
- 26 Maloisel F.: Results of initial doxorubicin, 5-fluorouracil, and cyclophosphamide combination chemotherapy for inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1990; 65: 851-855.
- 27 Palangie T.: Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur J Cancer* 1994; 30A (7): 921-927.
- 28 Perez C., Fields J. : Management of locally advanced carcinoma of the breast: II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994; 74 (1 Suppl): 466-476.
- 29 Prost S.: Association of c-erbB2-gene amplification with poor prognosis in non-inflammatory breast carcinomas but not in carcinomas of the inflammatory type. *Int J Cancer* 1994; 58 (6): 763-768.
- 30 Rouesse J.: Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: a study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1765-1771.
- 31 Rouesse J.: Therapeutic strategies in inflammatory breast carcinoma based on prognostic factors. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16: 15-22.
- 32 Rieber A., Tomczack R.: MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21 (1): 128-132.
- 33 Sarrazin D.: Les cancers du sein en poussée évolutive. *Rev Prat* 1978; 28: 999-1006.
- 34 Thomas F.: Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1995; 76 (11): 2286-2290.
- 35 Tomczack R., Rieber A.: Der Wert der MR-Mammographie in der Differentialdiagnostik von non-puerperal Mastitis und inflammatorischem Mammakarzinom bei 1,5 Tesla. *Fortschr Röntgenstr* 1996; 165 (2): 148-151.
- 36 Ueno N.: Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40 (4): 321-329.
- 37 Unterweger M.: Inflammatorisches Mammakarzinom versus puerperale Mastitis. *Fortschr Röntgenstr* 1997; 166 (6): 558-560.



