

Déficiences en glycogène phosphorylase kinase hépatique, un diagnostic difficile

Coralie De Bruyne^{a,*}, Joseph Dewulf^b, Mina Komuta^c, Etienne Sokal^d

Hepatic glycogen phosphorylase kinase deficiency, a challenging diagnosis

Glycogen storage diseases (GSD) are inherited metabolic diseases characterized by glycogen accumulation in the liver and/or muscles. Among liver GSDs, glycogen phosphorylase-phosphorylase kinase deficiency is responsible for GSD Type IX or VI. GSD Type IX results from a glycogen phosphorylase kinase deficiency and is primarily caused by a damage to one of the four different genes coding for the enzyme subunits. The most commonly affected gene is PHKA2, located on X chromosome. These GSDs are usually suspected in the event of hepatomegaly, elevated liver transaminases, and increased postprandial lactate levels, with a trend towards hypoglycemia, though fasting is often well tolerated. The diagnosis is generally made based on enzyme activity measurement in red blood cells and confirmed by genetic analysis. In boys, however, some variants are not characterized by a decreased erythrocyte activity. As a result, and if clinical manifestations are suggestive, the genes involved in GSD IX and VI must be analyzed in order to exclude this diagnosis, with the PHKA2 gene being analyzed first, followed by the PYGL gene (GSD VI).

This report presents our assumptions and diagnostic reflections regarding a clinical case with hepatomegaly, as well as elevated transaminases and postprandial lactate levels. The genetic study allowed us to detect a mutation in the PHKA2 gene that is responsible for the X-linked GSD Type IX, though this condition had previously been excluded.

KEY WORDS

Glycogen storage diseases, phosphorylase kinase, PHKA2, hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acid, ketones

La glycogénose de type IX est une maladie métabolique héréditaire, caractérisée par l'accumulation de glycogène dans le foie suite à la déficience en phosphorylase kinase.

Nous rapportons le cas d'un enfant présentant une hépatomégalie avec des transaminases et un lactate postprandial élevés, malgré une activité normale de la phosphorylase kinase érythrocytaire. Nous avons donc exclu, dans un premier temps, le diagnostic de glycogénose de type IX.

Cependant, l'étude génétique nous a permis de mettre en évidence une mutation délétère déjà rapportée dans la littérature dans le gène PHKA2, confirmant finalement le diagnostic de glycogénose de type IX liée à l'X. Cette situation souligne le piège de l'activité enzymatique phosphorylase kinase érythrocytaire normale dans le cas des variants appelés XLG2.

Que savons-nous à ce propos ?

La mesure d'activité enzymatique dans les globules rouges permet, en général, de faire le diagnostic de glycogénose de type IX.

Que nous apporte cet article ?

- Une activité enzymatique de la phosphorylase kinase érythrocytaire dans les normes ne permet pas d'exclure un diagnostic de glycogénose de type IX.
- Chez le garçon, certains variants ne présentent pas de diminution d'activité enzymatique érythrocytaire et donc, en cas de clinique suggestive, il est nécessaire d'analyser les gènes impliqués dans les glycogénoses IX et VI pour exclure ces diagnostics.
- Nous faisons également le point sur les diagnostics différentiels des glycogénoses hépatiques.

What is already known about the topic?

The diagnosis of glycogen storage disease Type IX can generally be made based on enzyme activity measurement in red blood cells.

What does this article bring up for us?

- Normal erythrocyte phosphorylase kinase activity does not exclude the diagnosis of GSD Type IX.
- Among boys, some variants are not associated with decreased erythrocyte enzyme activity. Thus, if clinical manifestations are suggestive, the genes involved in glycogen storage diseases IX and VI should be analyzed in order to exclude this diagnosis.
- In this article, we have also reviewed the differential diagnosis of liver glycogen storage diseases

INTRODUCTION

En postprandial, la glycémie augmente dans le sang et une partie du glucose est stockée sous forme de glycogène dans le foie et les muscles (glycogénogenèse).

Le glycogène est un polymère de glucose arborescent, dont les unités sont liées entre elles par des liens osidiques α -1,4 et α -1,6. Lorsque les besoins en glucose augmentent, le stock de glycogène permet de libérer des unités de glucose. Ce mécanisme appelé glycogénolyse fait intervenir plusieurs enzymes dont la phosphorylase

kinase. Cette enzyme permet d'hydrolyser les liaisons α -1,4 du glycogène. Un déficit en glycogène phosphorylase ou en glycogène phosphorylase kinase entraîne une glycogénose (GSD – Glycogen Storage Disease).

Les glycogénoses sont des erreurs innées du métabolisme, majoritairement autosomiques récessives, qui sont caractérisées par l'accumulation anormale de glycogène dans différents tissus (1). Au moins quinze types de glycogénoses ont été identifiés et historiquement, numérotées selon la chronologie de leur description (Tableau 1).

Tableau 1 Caractéristiques des principales glycogénoses (GSD)1

	Déficiéce	Caractéristiques	Clinique	Biochimie	Traitement
GSD I (von Gierke)	Ia : Glucose-6-phosphatase (G6PC) Ib : Transporteur glucose-6-phosphate (SLC37A4)	Autosomique récessif Atteinte en bas âge Atteinte hépatique	Hépatomégalie Petite taille Hypertrophie rénale Saignements	Hypoglycémie néonatale Acidose lactique Faible tolérance au jeûne Hyperuricémie Hyperlipidémie	Alimentation nasogastrique continue Fécule de maïs Alimentation orale fréquente Transplantation hépatique
GSD II (Pompe)	α -1,4 glucosidase acide (ou « maltase acide ») lysosomiale (GAA)	Autosomique récessif Forme pédiatrique et adulte Atteinte musculaire	Myopathie proximale $\pm$ cardiaque Infections respiratoires	$\uparrow$ créatinine kinase	Remplacement enzymatique Mortalité précoce si pas de traitement
GSD III (Cori/Forbes)	Amylo-1,6-glucosidase (enzyme débranchante) (AGL)	Autosomique récessif IIIa : atteinte muscle IIIb : atteinte foie	Hépatomégalie évoluant en cirrhose Retard de croissance Splénomégalie Faiblesse musculaire	Hypoglycémie $\uparrow$ transaminases Hyperlipidémie $\uparrow$ créatinine kinase	Alimentation riche en hydrates de carbone et protéines Fécule de maïs Transplantation hépatique
GSD IV (Andersen)	Amylo- (1,4 $\rightarrow$ 1,6) trans-glucosidase (enzyme débranchante) (GBE1)	Autosomique récessif Atteinte foie – muscle – système neurologique	Hépatomégalie évoluant en cirrhose Splénomégalie Retard croissance Myopathie Dysfonction neurologique		Décès dans la petite enfance Alimentation orale fréquente Transplantation hépatique
GSD V (Mc Ardle)	Myo-Phosphorylase (PYGM)	Autosomique récessif Atteinte musculaire	Douleurs musculaires Insuff. rénale	Myoglobulinurie Rhabdomyolyse $\uparrow$ créat. kinase	Alimentation orale fréquente
GSD VI (Hers)	Phosphorylase hépatique (PYGL)	Autosomique récessif Atteinte hépatique	Hépatomégalie Retard croissance	Hypoglycémie Acido-cétose Hyperlipidémie	Alimentation orale fréquente
GSD VII (Tarui)	Phosphofructo Kinase musculaire (PFKM)	Autosomique récessif Atteinte musculaire	Faiblesse musculaire Crampes	Myoglobulinurie Rhabdomyolyse Hyperuricémie	
GSD IX	Phosphorylase Kinase (PHKA2, PHKB, PHKG2)	<u>Sous-unité α</u> Lié à l'X Foie et muscle	Hépatomégalie Retard croissance Myopathie	Hypoglycémie $\uparrow$ transaminases Hyperlipidémie Cétose à jeun	Alimentation orale fréquente Fécule de maïs
		<u>Sous-unité β</u> Autosomique récessif Foie et muscle			
		<u>Sous-unité γ</u> Autosomique récessif Foie et muscle	Hépatomégalie Fibrose hépatique Retard croissance Myopathie		Alimentation orale fréquente Fécule de maïs Transplantation

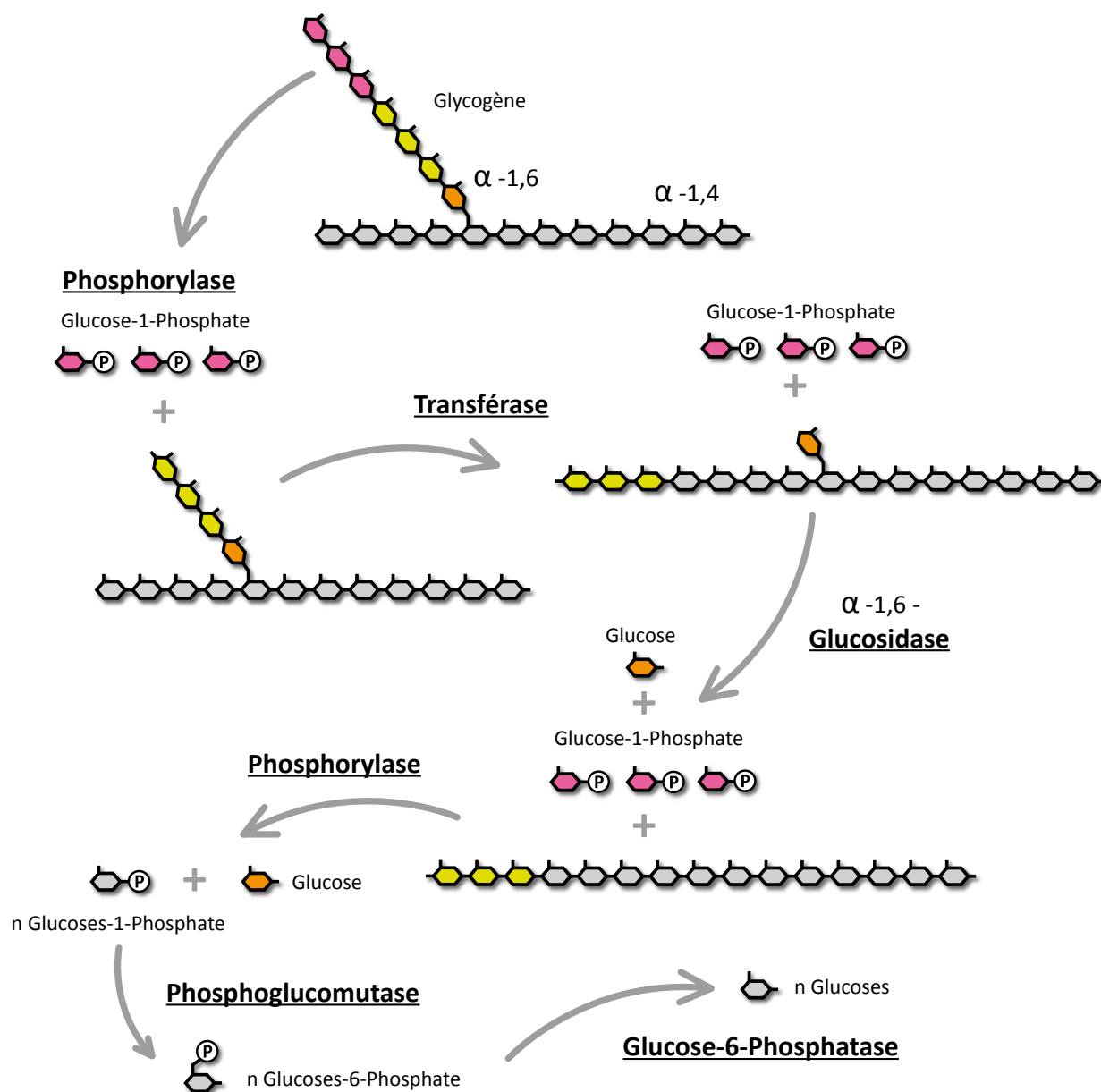
Rem : Les glycolyses de type X à XV sont très rares et ne sont donc pas développées dans ce tableau.

Normalement, la glycogène phosphorylase kinase est activée par phosphorylation et active à son tour la glycogène phosphorylase, qui a pour rôle de scinder les liaisons osidiques α -1,4 du glycogène (2) (Figure 1). En cas de déficit hépatique en glycogène phosphorylase (GSD VI) ou en glycogène phosphorylase kinase (GSD IX), les liaisons α -1,4 du glycogène ne peuvent plus être dégradées. Il y a donc une accumulation du polymère dans le foie, ce qui peut entraîner des symptômes cliniques et des troubles biochimiques.

La phosphorylase kinase est constituée de quatre sous-unités : α , β , γ et δ . Les sous-unités α et β ont une fonction régulatrice. L'unité γ contient l'activité catalytique et la sous-unité δ (ou calmoduline) est, quant à elle, dépendante de la concentration en calcium (3). Ces sous-unités sont codées par différents gènes et il existe également des isoformes spécifiques à certains tissus.

Le gène le plus fréquemment muté dans le cas des glycogénoses par atteinte du système phosphorylase – phosphorylase kinase, est le gène *PHKA* (lié à l'X), qui code pour la sous-unité α (3).

Figure 1 Schéma simplifié de la glycogénolyse



De plus, les différentes mutations dans ce gène peuvent être classées en deux sous-types biochimiques de glycogénose liée à l'X (XLG1 et XLG2) ; selon la mesure d'activité de la kinase dans les érythrocytes, normale ou déficitaire (2).

OBSERVATION CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'un jeune garçon roumain, âgé de deux ans et huit mois lorsqu'il nous est référé de Roumanie. À l'âge de 20 mois, une hépatomégalie avec augmentation des transaminases est découverte de manière fortuite, suite à un épisode de fièvre et émission de selles acholiques en l'absence d'ictère.

Il s'agit du premier enfant d'un couple de parents non consanguins. Il est né à 38 semaines d'aménorrhée par voie basse. Son poids de naissance était de 3,940 Kg (P 75) et il a présenté une légère détresse respiratoire transitoire suivie par monitoring. Il n'y a pas de notion d'hypoglycémie ou d'ictère néonatal.

L'enfant n'a aucun antécédent médical particulier. Dans ses antécédents familiaux, on note que le papa a souffert d'une hépatite A et que la grand-mère maternelle a quant à elle, présenté une stéatose hépatique avec cholécystectomie.

Au vu de la clinique, la démarche diagnostique a été, dans un premier temps, d'exclure les hépatopathies virales (absence d'immunité anti-HAV et les anti-Hbs à 184 UI/L, prouvant l'immunité vaccinale [réf : < 10 – négatif]) et auto-immunes (Ac anti-LKM1 négatifs, gammaglobulines à 9,5% [réf : 10 – 22]), ainsi que les infections virales à tropisme hépatique (sérologies négatives pour la Toxoplasmose, le Cytomégalovirus et l'Epstein-Barr virus).

Une maladie de Wilson (céruloplasmine à 28 mg/dL [réf : 20 – 60]), un déficit en α -1 antitrypsine (0,97 g/L [réf : 0,9 – 2]), une mucoviscidose (test à la sueur normal, élastase pancréatique dans les selles à 416 μ g/g de selles [réf : > 200 – normal]) et une intolérance au gluten (Ac anti-endomysium et HLA DQ2/DQ8 négatifs) ont également été exclus.

D'autres examens ont été effectués en Roumanie. Une échographie hépatique a mis en évidence la présence d'un foie de surcharge et l'élastométrie par Fibroscan® s'est révélée normale (stiffness : 3.8 KPa, IQR : 0.5 KPa). L'électrocardiogramme et l'électroencéphalographie étaient tous deux normaux. Les parents rapportant des épisodes réguliers de fatigue et de perte d'énergie, un profil glycémique a également été effectué chez le patient. Celui-ci s'est avéré normal, mis à part de rares épisodes d'hypoglycémies asymptomatiques (minima à 54,69 mg/dL, après 12 heures de jeûne). Une glycogénose est alors suspectée par les médecins roumains. L'enfant nous est donc envoyé pour une prise en charge, afin d'affiner le diagnostic.

À l'examen clinique, on note un garçon éveillé, avec un développement psychomoteur en relation avec son âge. Il a un poids, une taille et un périmètre crânien qui suivent la courbe du percentile 50.

L'examen cutané est normal. L'abdomen est souple, néanmoins, on constate une importante hépatomégalie à 7-8 cm du rebord costal. Le foie est élastique, lisse et nous n'observons pas de signe d'hypertension portale, ni de circulation collatérale abdominale. Le reste de l'examen clinique cardio-pulmonaire, neurologique et ORL est sans particularités.

D'autres examens complémentaires sont réalisés afin de compléter le bilan déjà effectué en Roumanie.

De nouvelles biologies sanguines montrent des enzymes hépatiques toujours perturbées, oscillant entre 188 et 723 U/L pour les GOT (AST) [réf 15 – 40 U/L], 185 et 673 U/L pour les GPT (ALT) [réf 10 – 40 U/L] et 87 et 401 U/L pour les GGT [réf < 60 U/L]. L'acide lactique est normal à jeun (1,1 mmol/L [réf : 0,5 – 2,2]), mais augmenté en postprandial (5,5 mmol/L) et le pyruvate est également élevé (0,32 mmol/L [réf : 0,03 – 0,10]). L'examen des urines rapporte la présence de corps cétoniques avec un taux élevé d'acide β -hydroxybutyrate (1599,4 mmol/mol de créatinine [réf : < 5]).

Les sels biliaires, l'ionogramme, l'hémogramme, le lipidogramme, le bilan martial et la fonction thyroïdienne sont quant à eux normaux.

En ce qui concerne les examens hépatiques, l'échographie du foie confirme l'hépatomégalie, ainsi qu'un parenchyme hyperéchogène homogène et une absence de lésion focale. Les contours hépatiques sont discrètement irréguliers en sous-capsulaire, mais il n'y a pas de signe d'hypertension portale. Il n'y a pas d'anomalies de la vésicule, ni de dilatation des voies biliaires.

Afin d'affiner la recherche du diagnostic, une biopsie hépatique est effectuée (Figure 2). L'image histologique en coloration de routine (hémalum-éosine) est, selon anatomopathologiste, suggestive d'une glycogénose. Cependant, la stéatose microvésiculaire plaide pour une maladie mitochondriale ou une maladie de surcharge des esters de cholestérols, qui sont donc des diagnostics différentiels à considérer.

L'analyse de l'activité de la lipase acide lysosomiale du patient, nous permet d'exclure le diagnostic de la maladie de stockage des esters du cholestérol (0,74 nmol/punch/h [réf : 0,37 – 2,30]). L'activité de la phosphorylase kinase dans les érythrocytes étant elle aussi normale (13,3 U/g d'hémoglobine [contrôle : 5,5 – 7]), nous excluons également le diagnostic de glycogénose de type IX.

Cependant, après discussion multidisciplinaire et étant donné les indices suggestifs d'une glycogénose par atteinte du système de la phosphorylase – phosphorylase kinase (hépatomégalie, bonne tolérance au jeûne, élévation des transaminases et du lactate en postprandial), nous procédons à des analyses génétiques qui mettent en évidence, par l'étude du gène *PHKA2*, la mutation connue c.556C>T (p. Arg186Cys) (3) à l'état hémizygote. Ceci confirmant, finalement, le diagnostic de glycogénose hépatique de type IX, variant XLG2 étant donné l'activité enzymatique érythrocytaire non diminuée.

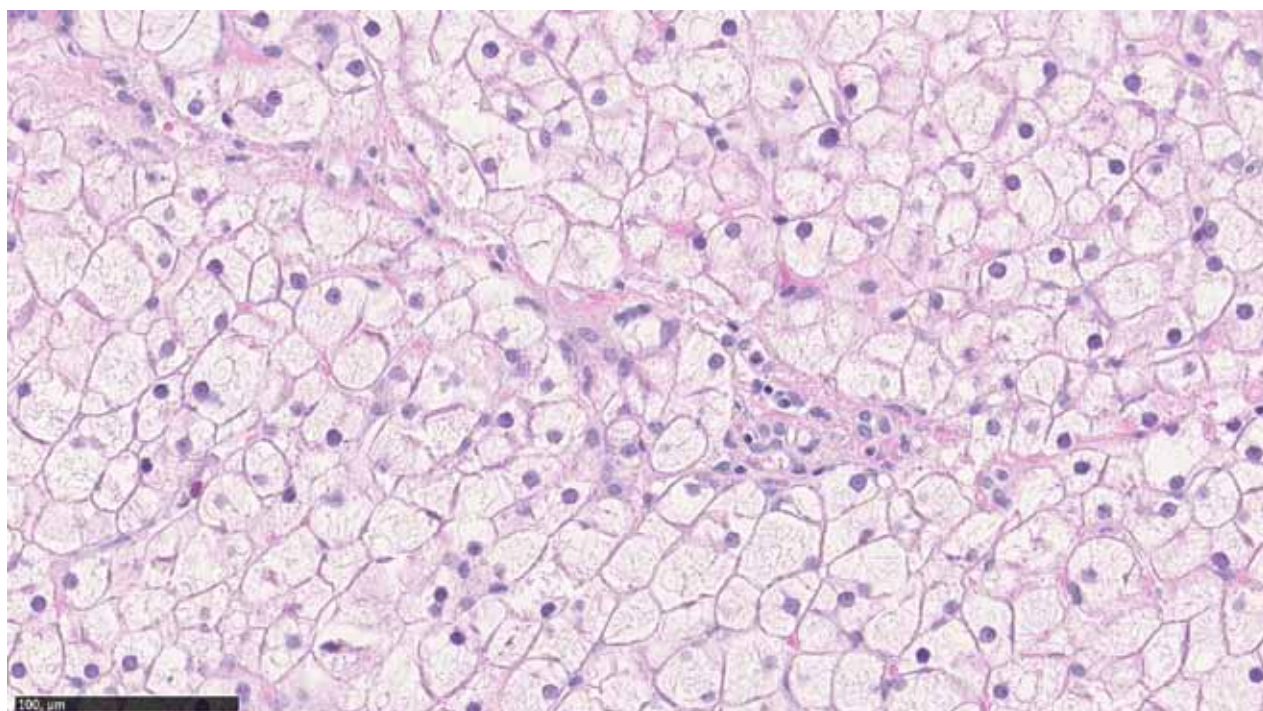


Figure 2.1 L'analyse histologique montre une architecture générale conservée. On relève néanmoins des hépatocytes augmentés de taille à cytoplasme clair, secondairement à la stéatose microvésiculaire diffuse; ne montrant pas de coloration intense au PAS (Periodic Acid Schiff). La coloration au trichrome de Masson objective quant à elle, une légère fibrose péri-cellulaire. L'image histologique en coloration de routine (hémalun-éosine) est, selon anatomopathologiste, suggestive d'une glycogénose.

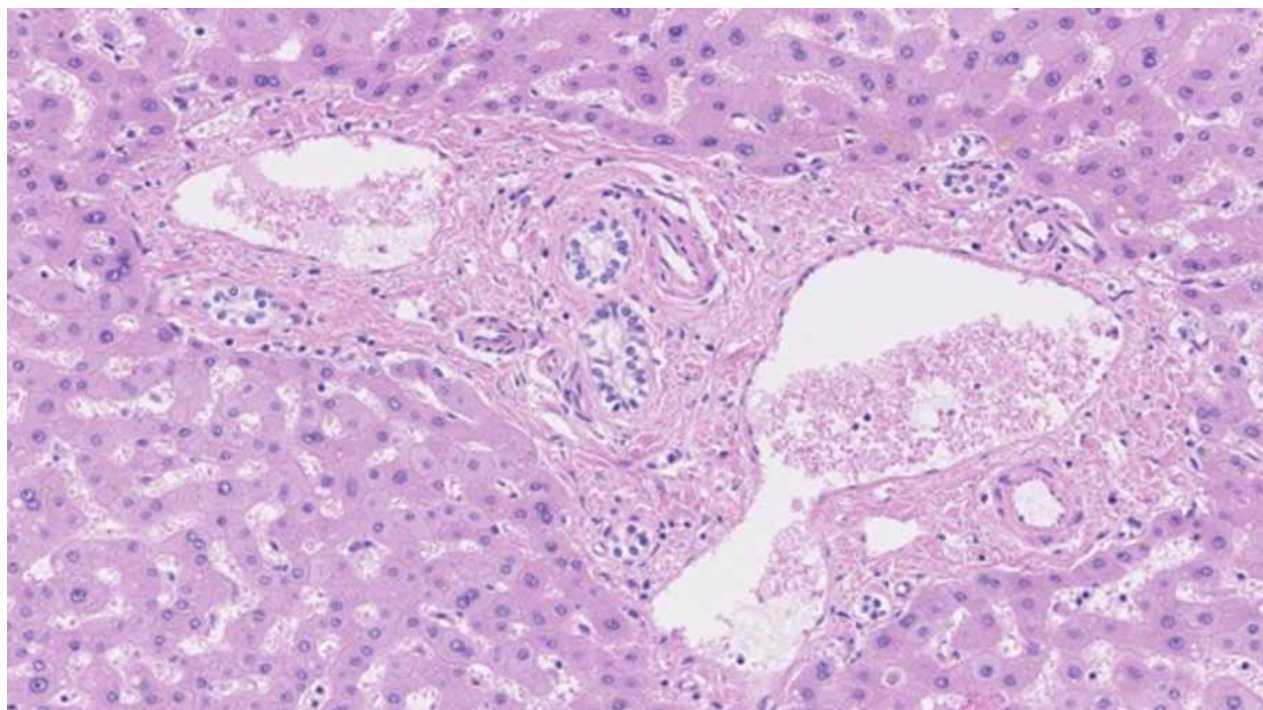


Figure 2.2 Image histologique d'une biopsie hépatique dans les limites de la normale.

DISCUSSION

La clinique du cas précité menait assez naturellement vers une pathologie hépatique ou à répercussions hépatiques.

Nous reprenons ici, de manière non exhaustive, les diagnostics différentiels (4) à évoquer devant une situation clinique similaire : hépatites virales et auto-immunes, infections virales de type Toxoplasmose, Cytomégalovirus et Epstein-Barr virus, maladie de Wilson, déficit en α -1 antitrypsine, intolérance au gluten, mucoviscidose, intolérance héréditaire au fructose, glycogénoses hépatiques (type I, III, IV, VI et IX), maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale, maladies de la β -oxydation des acides gras, maladie de surcharge en esters de cholestérol, certaines mucopolysaccharidoses.

Les équipes médicales ont procédé à de nombreux examens complémentaires afin d'affiner l'orientation du diagnostic et d'en exclure certains.

L'acidose lactique postprandiale et le rapport anatomo-pathologique ont dirigé les médecins vers une pathologie mitochondriale de la chaîne respiratoire (4), plutôt qu'une glycogénose.

Selon une ancienne étude réalisée par Willems *et al.* (5), les signes cliniques associés à la glycogénose de type IX sont les suivants : hépatomégalie (92%), hypercholestérolémie (76%), hypertriglycéridémie (70%), retard de croissance (68%), transaminases élevées (56%), retard de développement moteur (52%), cétose à jeun (44%).

La présence de lactate élevé n'est pas reprise dans les signes cliniques et biochimiques les plus fréquents de cette étude. Cependant, dans l'étude clinique plus récente de Davit-Spraul *et al.* (6), comprenant 45 patients suspectés d'avoir une glycogénose VI ou IX, et dans le rapport de 2011 de Goldstein *et al.* (2), il est rapporté qu'une hyperlactatémie postprandiale a été observée chez la plupart des patients affectés.

Une discussion entre les pédiatres et le laboratoire de biochimie génétique a permis de proposer des pistes de réflexion concernant les signes biochimiques retrouvés dans ce cas de glycogénose liée à une déficience en phosphorylase kinase.

En période de jeûne, le corps utilise le glucose circulant et libère des unités glucose à partir du glycogène. L'insuline diminue et le glucagon augmente, ce qui a pour effet d'activer la glycogénolyse, afin de libérer du glucose et d'éviter les hypoglycémies.

Mais, lorsqu'il n'y a plus de réserves de glycogène ou qu'elles ne peuvent être mises à profit par blocage métabolique, la néoglucogenèse hépatique et la β -oxydation des acides gras sont des voies métaboliques qui permettent de libérer les substrats énergétiques nécessaires à l'homéostasie.

Dans la glycogénose de type IX (et par extension dans le type VI), la phosphorylase kinase est déficiente et n'active donc pas la phosphorylase catalysant la réaction de phosphorylation du glycogène. Ceci entraîne un blocage de la libération des monomères de glucose et l'absence de dégradation du glycogène expose donc le malade aux hypoglycémies, durant les périodes de jeûne ou de besoin

catabolique accru comme un effort physique ou une infection par exemple.

En postprandial, l'insuline augmente et permet de mobiliser le glucose dans les hépatocytes et de maintenir une glycémie constante. La glycogénogenèse est alors activée, pour stocker les unités de glucose. Cependant, les réserves de glycogène du patient souffrant d'une glycogénose IX (et VI) sont saturées, puisque le glycogène n'est pas catabolisé durant les périodes de jeûne. Une partie du glucose en circulation ne peut donc pas être stocké et celui-ci est alors consommé par la glycolyse, formant du pyruvate et du lactate (Figure 3).

Il est à noter que d'autres voies métaboliques peuvent dégrader le glucose ne pouvant se lier au glycogène (Figure 4) :

- Voie des pentoses phosphates produisant de l'acide urique
- Production d'acides aminés à partir du pyruvate
- Entrée de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs
- β -oxydation produisant des corps cétoniques
- Lipogenèse et synthèse de cholestérol

L'équipe médicale avait exclu la déficience en phosphorylase kinase, puisque l'étude de l'activité érythrocytaire de celle-ci s'était révélée normale. Cependant, la discussion avec le laboratoire de biochimie génétique et une revue de la littérature scientifique a montré qu'il existe un sous-type de glycogénose de type IX lié à l'X dont l'activité enzymatique érythrocytaire reste normale (2,6,9). En effet, dans le gène *PHKA2* (lié au chromosome X), une cinquantaine de mutations pathologiques ont été identifiées (2). Celles-ci sont divisées en deux sous-types biochimiques, selon l'activité enzymatique dans les différents tissus. Dans le sous-type 1 (X-linked glycogenosis 1 – *XLG1*), l'activité de la phosphorylase kinase est déficiente dans les hépatocytes et dans les érythrocytes. Dans le sous-type 2 (*XLG2*), qui est plus rare, l'activité de la phosphorylase kinase est variable dans les hépatocytes, mais normale voire élevée dans les globules rouges, ce qui représente un piège pour le clinicien.

C'est pourquoi, une activité normale de la phosphorylase kinase érythrocytaire, ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic de glycogénose IX. Le séquençage du gène *PHKA2* a mis en évidence la mutation c.556C>T (p.Arg186Cys) à l'état hémizygote ; alors que l'activité de la phosphorylase kinase érythrocytaire était normale. Le diagnostic de glycogénose de type IX a donc pu être fait à ce moment. Cette mutation a déjà été rapportée et fait partie du sous-type *XLG2* des glycogénoses de type IX liées à l'X (Figure 5).

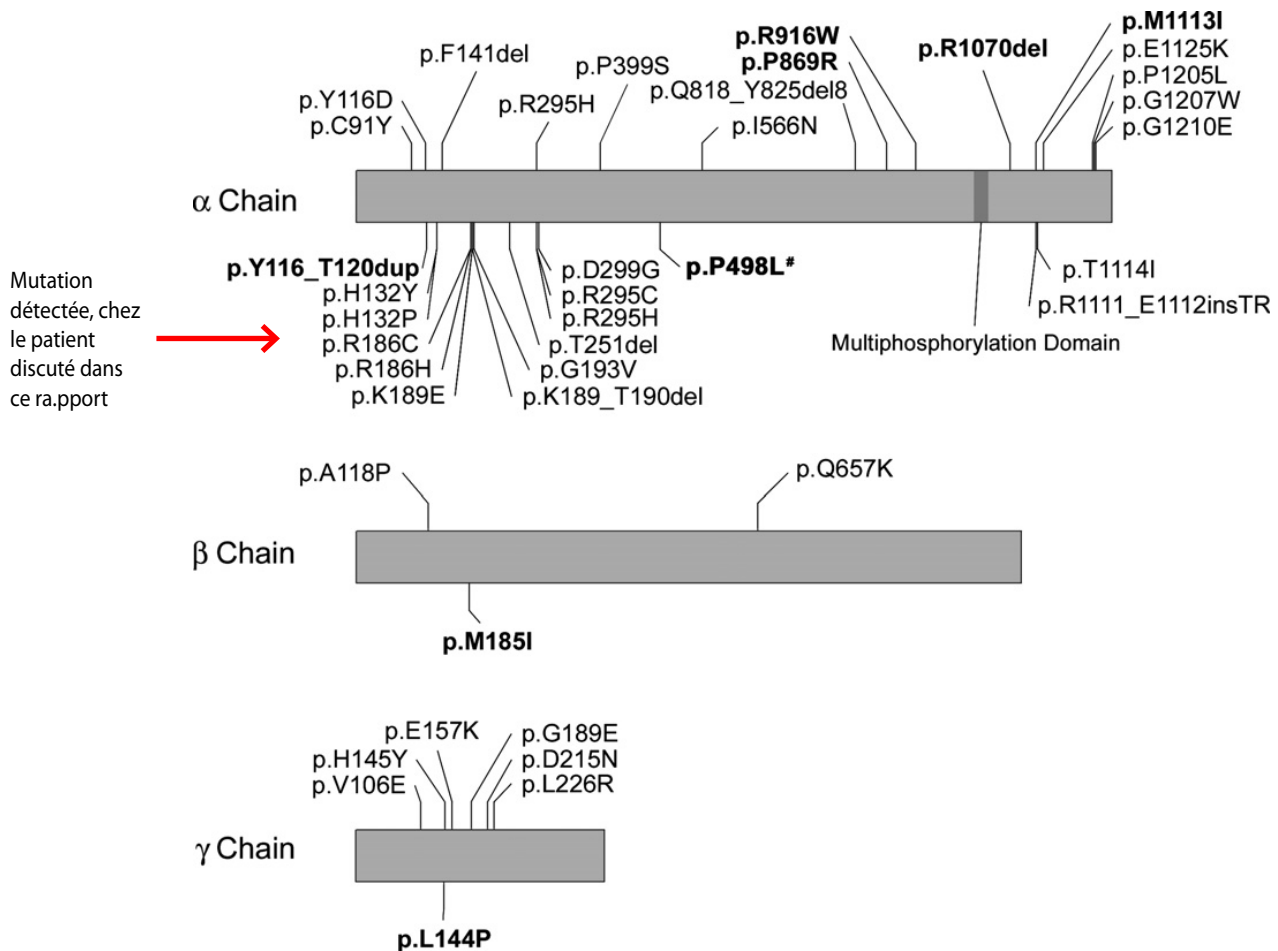
En ce qui concerne le traitement, il n'existe pas de médication spécifique pour la glycogénose de type IX et celui-ci sera uniquement symptomatique. Les épisodes d'hypoglycémie seront évités par la prise de repas fréquents, riches en hydrates de carbone et en protéines. Il faut également éviter les périodes de jeûne prolongé, les grandes quantités de sucres simples et il est conseillé de prendre du dextrose avant un exercice physique

↘ Insuline ↗ Glucagon



Figure 5

(Beauchamp et al., 2007) Substitutions et petites délétions (del), duplications (dup) et insertions (ins) d'acides aminés des sous-unités α (au-dessus), β (milieu) et γ (en-dessous) identifiées dans la littérature. Les mutations liées au phénotype XLG1 sont retranscrites au-dessus, et ceux associés à un phénotype XLG2 en-dessous, la barre représentant la sous-unité α .



intense. La prise de féculé de maïs (à raison de 1g/Kg) avant le coucher peut être nécessaire afin d'empêcher les hypoglycémies nocturnes et d'optimiser la croissance staturo-pondérale. Cependant, ces mesures diététiques pourront être abandonnées selon l'évolution de la clinique, puisque les symptômes de la glycogénose de type IX liée à l'X, ont tendance à s'améliorer avec l'âge adulte.

Il est également recommandé de suivre régulièrement l'évolution de la glycémie ainsi que la cétonémie, et enfin, suivre l'évolution par échographie du foie surchargé (2).

CONCLUSIONS

Les glycogénoses sont des maladies métaboliques rares dont le diagnostic n'est pas toujours évident. La déficience en phosphorylase kinase, est la glycogénose la plus fréquente (10). Elle est généralement évoquée devant une hépatomégalie, une élévation des transaminases hépatiques et du lactate postprandial avec une tendance aux hypoglycémies malgré un jeûne assez bien toléré.

Dans la majorité des cas de glycogénose de type IX lié à l'X (gène *PHKA2*), les symptômes sont modérés et d'évolution favorable, mais aucune corrélation génotype – phénotype n'a pu être démontrée jusqu'à présent. De plus, il a été rapporté que les patients ayant les mêmes mutations peuvent avoir des symptômes cliniques différents (2).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Penser à une glycogénose de type IX lorsqu'un patient se présente avec une hépatomégalie, une élévation des transaminases hépatiques et une hyperlactatémie postprandiale. Une tendance aux hypoglycémies peut être observée grâce à un profil glycémique, mais le jeûne est généralement assez bien toléré.
- Même si l'activité de la phosphorylase kinase est normale dans les érythrocytes, il est utile de procéder à une analyse génétique des gènes PHKA2 et PYGL afin d'exclure formellement une glycogénose de type IX, chez les garçons.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

- Think of a glycogen storage disease type IX when a patient presents a hepatomegaly, elevated liver transaminases and postprandial high lactate. A tendency to hypoglycemia may be observed through a glycemic profile, but fasting is generally well tolerated.
- Even if the phosphorylase kinase activity is normal in erythrocytes, it is useful to conduct a genetic analysis of PHKA2 and PYGL genes, among boys, to formally exclude a type IX glycogen storage disease.

RÉFÉRENCES

1. Hendriksz CJ, Gissen P. Glycogen Storage disease. *Paediatrics and Child Health* 2010; 21(2): 84-89.
2. Goldstein J, Austin S, Kishnani P, Bali D. Phosphorylase Kinase Deficiency. *Gene Reviews - National Center for Biotechnology Information (NCBI) Bookshelf* 2011. En ligne <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55061/>
3. Beauchamp NJ, Dalton A, Ramaswami U, Niinikoski H, Mention K, Kenny P, et al. Glycogen Storage disease type IX : High variability in clinical phenotype. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 88-99. doi:10.1016/j.ymgme.2007.06.007
4. Stephenne X, Sokal E. Les maladies hépatiques rares de l'enfant. En ligne <http://www.pediatrie.be/fr/les-maladies-hepatiques-rares-de-l-enfant/1183/2>
5. Willems PJ, Gerver WJ, Berger R, Fernandez J. The natural history of liver glycogenosis due to phosphorylase kinase deficiency: a longitudinal study of 41 patients. *Eur J Paediatr* 1990; 149(4): 268-271.
6. Davit-Spraul A, Piraud M, Dobbelaere D, Valayanopoulos V, Labrune P, Habe D, et al. Liver glycogen Storage diseases due to phosphorylase system deficiencies : Diagnosis thanks to non invasive blood enzymatic and molecular studies. *Mol Gen Metab* 2011; 104: 137-143. doi:10.1016/j.ymgme.2011.05.010
7. Sarafoglou K, Hoffmann GF, Roth KS. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. McGraw-Hill Medical, 2009.
8. Rawn JD. *Traité de biochimie*. De Boeck Université, 1990.
9. Roscher A, Patel J, Hewson S, Nagy L, Feigenbaum A, Kronick J, et al. The natural history of glycogen Storage disease types VI and IX : long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Gen Metab* 2014; 113: 171-176. doi:10.1016/j.ymgme.2014.09.005
10. Bali DS, Goldstein J, Fredrickson K, Rehder C, Boney A, Austin S, et al. Variability of disease Spectrum in children with liver phosphorylase kinase deficiency caused by mutations in the PHG2 gene. *Mol Gen Metab* 2014; 111: 309-313. doi:10.1016/j.ymgme.2013.12.008

AFFILIATIONS

- ^a Médecin Assistant Candidat Clinicien Spécialiste (MACCS) en pédiatrie, UCL, Belgique
 - ^b Médecin Assistant Candidat Clinicien Spécialiste (MACCS) en Biologie Clinique - Laboratoire de Biochimie Génétique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
 - ^c Service d'Anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
 - ^d Service de Gastro-Entérologie Pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
- Centre d'Investigation Clinique Pédiatrique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique –IREC, UCL, Belgique

CORRESPONDANCE

Dr. CORALIE DE BRUYNE

Cliniques universitaires Saint-Luc
Pédiatrie

B-1200 Bruxelles

coralie.debruyne@student.uclouvain.be

1^{er} anti-Xa direct par voie orale

Le NACO le plus prescrit au monde¹

Prévention des AVC et des embolies systémiques^{*2}



**Efficacité et sécurité
également démontrées
dans la vie réelle³**

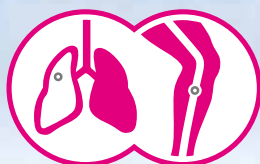
Indications également remboursées :



Traitement
des TVP²



Traitement
des EP²



Prévention
des récurrences sous forme
d'EP et de TVP²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement de la hanche²



Prévention des ETEV
chez des patients ayant subi
un remplacement du genou²

* chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire



Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Xarelto 10 mg comprimés pelliculés ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé pelliculé contient: Xarelto 10 mg: 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), voir rubrique 4.4 du RCP. Xarelto 15 mg: 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté) voir rubrique 4.4 du RCP. Xarelto 20 mg: 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté) voir rubrique 4.4 du RCP. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** comprimé pelliculé (comprimé). Xarelto 10 mg: comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. Xarelto 15 mg: comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. Xarelto 20 mg: comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **DONNEES CLINIQUES:** **Indications thérapeutiques:** Xarelto 10 mg: prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Xarelto 15 et 20 mg: prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que: insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge $\geq$ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). **Posologie et mode d'administration:** Posologie Xarelto 10 mg: la dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg: Prévention des AVC et des embolies systémiques:** la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP:** la dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4 du RCP). Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex.: chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Reais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto:** Xarelto 10 mg: Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg: chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques: Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est $\leq$ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences: Le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est $\leq$ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé (voir rubrique 4.5 du RCP). **Reais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK):** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: il existe un risque d'anticoagulation inadéquates lors des relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit $\geq$ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). **Reais des anticoagulants parentéraux par Xarelto:** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initier le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Reais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux:** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières:** Insuffisance rénale: Xarelto 10 mg: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $\leq$ 15 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: - Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour (voir rubrique 5.2 du RCP). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP: les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique:** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubriques Contre-indications et 5.2 du RCP). **Personnes âgées, poids et sexe:** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique:** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: la sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioversion:** Xarelto 15 mg - 20 mg: Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP). Avant la cardioversion et pour tous les patients, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. **Mode d'administration:** voie orale. Xarelto 10 mg: Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau (voir rubrique 5.2 du RCP). Xarelto 15 mg et 20 mg: Les comprimés doivent être pris au cours des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Contre-indications:** Xarelto 10 mg - 15 mg et 20 mg: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre: ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracranienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérielles veineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, éxétilate, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (voir rubriques 4.5 du RCP). Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique 5.2 du RCP). Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables:** Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg: Résumé du profil de sécurité: la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans onze études de phase III incluant 32625 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban). Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (6097 patients): dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une affection médicale aiguë (3997 patients): dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention des récurrences (4556 patients): dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants) (durée maximale du traitement 21 mois). Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (7750 patients): dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (10225 patients): dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAO ou de l'AAO associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique 4.4 du RCP et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ($\geq$ 4 %) ont été l'épistaxis (5,9 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (4,2 %). Au total, des événements indésirables survenus au cours du traitement ont été rapportés chez environ 67 % des patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban. Des événements indésirables considérés comme étant liés au traitement par les investigateurs ont été rapportés chez environ 22 % des patients. Parmi les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, traités par 10 mg de Xarelto, des saignements sont survenus respectivement chez environ 6,8 % et 12,6 % des patients et une anémie chez environ 5,9 % et 2,1 % des patients respectivement. Parmi les patients traités pour une TVP ou une EP par deux prises par jour de 15 mg de Xarelto puis 20 mg en une seule prise par jour, et chez les patients traités en prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP par 20 mg en une seule prise par jour, des saignements sont survenus chez environ 27,8 % des patients et une anémie chez environ 2,2 % des patients. Parmi les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Parmi les patients traités en prévention des événements athérotrombotiques après un syndrome coronarien aigu (SCA), des saignements de tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années. Des anémies ont été rapportées avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. Les fréquences des effets indésirables rapportées avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent: $\geq$ 1/10; fréquent $\geq$ 1/100, $<$ 1/10; peu fréquent $\geq$ 1/1 000, $<$ 1/100; rare $\geq$ 1/10 000, $<$ 1/1 000; très rare $<$ 1/10 000; fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); thrombocytonie (dont élévation de la numération plaquettaire)^a (peu fréquent). **Affections du système immunitaire:** réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **Affections du système nerveux:** Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires:** hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques:** tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires:** hypotension, hématomas (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** épistaxis; hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales:** Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation^a, diarrhée, vomissements^a (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires:** anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent); icteré (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** douleur des extrémités^a (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires:** hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménoméranie)^a; insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)^a (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** fièvre^a, oedème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), oedème localisé^a (rare). **Investigations:** élévation des transaminases (fréquent); élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines^a, élévation de la LDH^a, de la lipase^a, de l'amylase^a, des γ -GT^a (peu fréquent); élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT) (rare). **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures:** hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante^a (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire^c (rare). A: effets observés dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B: effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de $<$ 65 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C: effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). **Description de certains effets indésirables:** en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 du RCP. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4 du RCP). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **Observations post-commercialisation:** Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation dans une chronologie compatible avec l'utilisation de Xarelto. La fréquence de ces effets indésirables signalés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ne peut être estimée. Affections du système immunitaire: angioedème et oedème allergique (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ($\geq$ 1/10 000 $<$ 1/100)). Affections hépatobiliaires: cholestase, hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été rares ($\geq$ 1/10 000 $<$ 1/1 000)). Affections hématologiques et du système lymphatique: thrombopénie (Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents ($\geq$ 1/10 000 $<$ 1/100)). **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. **DELIVRANCE:** sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Bayer Pharma AG, D-13344 Berlin, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: 30 septembre 2008; Date de dernier renouvellement: 22 Mai 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 07/2015. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> L.BE.MKT.12.2015.2834

10 mg 10 comp : € 33,45
10 mg 30 comp : € 86,53
15 mg 28 comp : € 95,09
15 mg 98 comp : € 249,78
15 mg 42 comp : € 125,63
20 mg 28 comp : € 95,09
20 mg 98 comp : € 249,78

1. Calculation based on IMS health MIDAS database: Monthly Sales.

2. RCP Xarelto®

3. Camm et al. ; European Heart Journal ; 2015 ; doi:10.1093/eurheartj/ehv466



0800 11 119



questions@xarelto.be