

**DÉCEMBRE 2015**

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



**Louvain  
médical**

**Maladies rares et traitements**

**Inhibiteurs mTOR**

**Tuberculose en 2015**

**Cas cliniques**

- Hypertension artérielle chez l'Africain
- Canal cystique résiduel

**Hommage aux Professeurs émérites 2015**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique **Effets indésirables** pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg : Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg : Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes : En monothérapie. Lorsque un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. En association. En association à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les données disponibles sur les différentes associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie **Monothérapie et association** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypovolémie (voir rubriques **Effets Indésirables**). **Populations particulières Patients insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine)  $\geq 60$  ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une ClCr  $< 60$  ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Patients insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir la rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), peu fréquent ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ou très rare ( $< 1/10000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

	Prix public <sup>6</sup>
30 x 10 mg	49,54 €
30 x 25 mg	49,54 €
100 x 10 mg	146,7€
100 x 25 mg	146,7€

## Un **NOUVEL** inhibiteur du SGLT2 pour le traitement du diabète de type 2



# Jardiance®

(empagliflozine)

élimine le glucose de manière indépendante de l'insuline<sup>1</sup>

- ✓ Diminution de l'HbA<sub>1c</sub>
- ✓ Perte de poids\*<sup>1</sup>
- ✓ Diminution de la tension artérielle\*<sup>1</sup>
- ✓ 1x par jour en dose orale<sup>1</sup>

100% remboursé en BI- et TRiThérapie ainsi qu'en combinaison avec insuline + 1 autre antidiabétique oral<sup>6</sup>

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		- Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* - Infection des voies urinaires*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)*		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)	
Affections vasculaires			Hypovolémie*
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions*	Dysurie

\*Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études. **Hypoglycémie mineure** La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %). **Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone et en association avec l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine ( $< 1$  %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %). Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance. - Site internet: [www.afmps.be/](http://www.afmps.be/) / e-mail: [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be). Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg – 100 comprimés) - EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg – 30 comprimés) - EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg – 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 12/2014 **REPRÉSENTANT LOCAL** Boehringer Ingelheim - Avenue Ariane 16 - 1200 Bruxelles. Editeur responsable: SCS



## COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN  
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé  
D. VANPEE  
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire  
PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,  
G. RICHARD, E. SCHRÖDER  
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu  
M. BUYSSCHAERT  
▶ Président par intérim de l'AMA-UCL  
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,  
M. DEVISSCHER † et J. CRABBE †,  
▶ anciens directeurs de la Revue  
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †  
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical  
S. GRANDJEAN  
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

## RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS  
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET  
Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,  
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,  
J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET,  
D. VANTHUYNE

## Comité de lecture :

▶ M. BUYSSCHAERT	M.P. HERMANS	PH. SELVAIS
B. BOLAND	F. HOUSIAU	E. SOKAL
Y. BOUTSEN	J. JAMART	C. SWINE
CH. BROHET	P. LALOIX	D. TENNSTEDT
E. COCHE	M. LAMBERT	J.P. THISSEN
I. COLIN	J. LEBACQ	B. TOMBAL
CH. DAUMERIE	CH. LEFEBVRE	D. VANPEE
L. DELAUNOIS,	B. LENGELÉ	D. VANTHUYNE
O. DESCAMPS	J. LONGUEVILLE	G. VERELLEN
O. DEVUYST	A. LUTS	J.C. YOMBI
S.N. DIOP	D. MAITER	
J. DONCKIER	J.M. MALOTEAUX	
A. FERRANT	L. MAROT	
J.L. GALA	J.L. MEDINA	
A. GEUBEL	D. MOULIN	
P. GIANELLO	R. OPSOMER	
M. GRAF	D. PESTIAUX	
PH. HANTSON	V. PREUMONT	
V. HAUFROID	C. REYNAERT	

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président  
D. VANTHUYNE ▶ trésorier  
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

## Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS	J. MELIN	D. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY	R.J. OPSOMER	FR. ZECH
C. HERMANS	A. PASQUET	S. GRANDJEAN.
M. LAMBERT	D. VANPEE	

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)

- Etudiants, jeunes promus, Maccs : 55€ TVAC
- Médecins : 110€ TVAC

## COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE  
▶ Louvain Médical asbl,  
avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles  
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80  
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be  
ING - IBAN : BE91 3100 3940 0476  
BIC : BBRUBEBB  
ISSN : 0024-6956  
TVA BE 0445.001.455

## CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

## RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ▶ Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63  
E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

**www.louvainmedical.be**

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans autorisation préalable écrite de la rédaction.

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> année.

## ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ▶ avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles

## COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Bulletin mensuel du Secteur des Sciences de la Santé,  
de l'Association des Médecins anciens étudiants,  
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission  
d'Enseignement Continu Universitaire

**www.louvainmedical.be**



# Sommaire

Décembre 2015

## EDITORIAL

Le Louvain Médical met à l'honneur les Professeurs émérites

C. Hermans ..... 525

## MÉDECINE ET SOCIÉTÉ

Maladies rares et médicaments orphelins en Belgique et dans  
l'Union Européenne : où en est-on?

S. Henrard, C. Hermans ..... 527

## MALADIE RARE

Les inhibiteurs mTOR : nouvel outil thérapeutique dans la prise  
en charge de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Expérience de  
l'équipe multidisciplinaire des Cliniques universitaires Saint-Luc

V. Dekeuleneer, T-A Ho, K. Van Rijckevorsel, Y. Sznajder, M-C. Nassogne,  
N. Godefroid, A-S. Derouaux, Y. Pirson ..... 537

## MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE

La tuberculose : épidémiologie, aspect clinique et traitement

J.C. Yombi, U.N. Olinga ..... 549

# Sommaire

Décembre 2015

## CAS CLINIQUES

### MÉDECINE INTERNE

Hypertension artérielle chez un africain : il est essentiel de ne pas automatiquement la qualifier d'essentielle ! À propos d'un cas

B. Buyschaert, D. Maiter, E. Danse, M. Jadoul..... 560

### GASTROENTÉROLOGIE

Lithiase et dilatation du canal cystique résiduel : une forme étonnante de syndrome post-cholécystectomie

A. Moulart, O. Borgniet, P. Nguyen Ung, P. Damoiseaux ..... 564

## HOMMAGE AUX PROFESSEURS ÉMÉRITES EN 2015 571



**LUC@RNE**  
VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à [communication-externe-saintluc@uclouvain.be](mailto:communication-externe-saintluc@uclouvain.be)

**ultibro<sup>®</sup>**

**breezhaler<sup>®</sup>**

**xolair<sup>®</sup>**

***omalizumab***

# 13e Congrès UCL d'Endocrinologie-Diabétologie

Samedi 19 mars 2016  
Auditoire Roi Baudouin B  
Avenue Mounier à 1200 Bruxelles



8h30: Accueil

9h00: **Introduction**  
Pr D. Maiter (CUSL)

## Grande Conférence de Diabétologie

Modérateur: Dr V. Preumont

9h:10 **Le traitement de l'hypertension artérielle chez le patient diabétique**  
Pr J.-M. Halimi (CHU - Tours)

## Session de Diabétologie et Nutrition

Modérateur: Pr B. Vandeleene

9h45: **Guidelines dans le traitement des dyslipidémies: un choix raisonné?**  
Pr O. Descamps (Hôpital de Jolimont)

10h10: **Les marqueurs de l'équilibre glycémique: quel rapport coût-bénéfices?**  
Pr M.P. Hermans (CUSL)

10h35: Pause café & visite de l'exhibition

Modérateur: Dr A. Loumaye

11h00: **Les sucres dans l'alimentation: Impact métabolique pour notre santé**  
Pr J.-P. Thissen (CUSL)

11h:25 **Des bactéries pour traiter le diabète?**  
Pr P. Cani (CUSL)

## XXIIe Lecture AE Lambert (avec le soutien du groupe de recherche Servier)

Modérateur : Pr M.P. Hermans

11h:50 **Inhibiteurs-PCSK9: de Machecoul à la Big Pharma!**  
Pr M. Krempf (CHU - Nantes)

12h30: Lunch & visite de l'exhibition

## Grande Conférence d'Endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maiter

14h:00 **Que faire devant un taux de parathormone élevé?**  
Pr J.-C. Souberbielle (Hôpital Necker - Paris)

## Session de Pathologie Thyroïdienne

Modérateur : Dr C. Burlacu

### **Mise à jour de la prise en charge du nodule thyroïdien :**

14h:35 **L'approche clinique**  
Pr Ch. Daumerie (CUSL)

15h00: **L'approche de l'échographie et la classification TIRADS**  
Pr E. Coche & Dr D. Millon (CUSL)

15h30: **L'apport de la cytologie**  
Dr A. Camboni (CUSL)

15h50: **Table ronde**

16h00: **Clôture**

**Inscription pour le 10 mars 2016 :** 40,00 € - livre des conférences & lunch inclus  
Gratuit pour les MACCS et paramédicaux

**Informations :** Roxane Lecocq - Service Endocrinologie & Nutrition - Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles  
☎ 02/764 54 74 ☎ 02/ 764 54 18 ✉ roxane.lecocq@uclouvain.be

**Accréditations :** **Matin (Diabétologie): Ethique & économie (rubrique 6): accordée pour 3 CP**  
**Après-midi (Endocrinologie & thyroïde): réunion nationale (rubrique 3): demandée**



## MALADIES RARES ET MÉDICAMENTS ORPHELINS EN BELGIQUE ET DANS L'UNION EUROPÉENNE : OÙ EN EST-ON ?

S. Henrard, C. Hermans

*Louvain Med* 2015; 134 (10): 527-534

Les maladies rares, qui touchent moins de 5 personnes sur 10000, sont devenues une priorité de santé publique en Belgique et dans l'Union Européenne (UE). Fin 1999, le Parlement Européen et le Conseil de l'UE publiaient le règlement (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, médicaments destinés à diagnostiquer, prévenir, ou traiter les maladies rares. Il permet aux firmes pharmaceutiques de pouvoir bénéficier de certains incitatifs de la part de l'UE pour développer ces médicaments orphelins qui ne seraient pas ou peu rentables étant donné le faible nombre de patients. Depuis 2000, 1586 demandes du statut de médicament orphelin ont été introduites, dont 98.5% ont été accordées. Sur les 1563 demandes octroyées, plus d'un tiers concerne une tumeur rare (37.4%, n=584/1563) et un quart une maladie rare endocrinienne, nutritionnelle ou métabolique (16.1%, n=251/1563). Au total, 96 médicaments orphelins différents ont obtenu une autorisation de mise sur le marché depuis 2000, dont la moitié entre 2011 et octobre 2015, démontrant le boom du développement des médicaments orphelins. Toutefois, le coût élevé de ces médicaments pose de nouveaux défis pour la durabilité de notre système de santé. En avril 2015, M. de Block, Ministre belge des Affaires Sociales et de la Santé Publique, a annoncé, avec son homologue des Pays-Bas, le projet commun de négocier ensemble, entre autres, le prix des médicaments orphelins avec les firmes pharmaceutiques. Ce projet pilote, qui débutera en 2016, démontre l'importance d'une collaboration active entre les différents pays de l'UE concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

## LES INHIBITEURS mTOR : NOUVEL OUTIL THÉRAPEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE EXPÉRIENCE DE L'ÉQUIPE MULTIDISCIPLINAIRE DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

V. Dekeuleneer, T-A Ho, K. Van Rijckevorsel, Y. Sznajder, M-C. Nassogne,  
N. Godefroid, A-S. Derouaux S, Y. Pirson

*Louvain Med* 2015; 134 (10): 537-546

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection multisystémique, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Jusqu'il y a peu, les possibilités de traitement dans les atteintes graves de cette affection, se limitaient à des traitements symptomatiques.

Ces dernières années ont vu apparaître une révolution dans la prise en charge de la STB, avec mise en évidence de l'intérêt et de l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de la voie mTOR, premières molécules ayant une action ciblée et multisystémique.

Le Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales a été créé il y a peu aux Cliniques universitaires Saint-Luc, avec mise en place de consultations multidisciplinaires, notamment pour les patients atteints de STB.

## LA TUBERCULOSE : ÉPIDÉMIOLOGIE, ASPECT CLINIQUE ET TRAITEMENT

J.C. Yombi, U.N. Olinga

*Louvain Med* 2015; 134 (10): 549-559

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis* principalement le *mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. La tuberculose existe depuis plus de 120 siècles. En 2013, selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million de personnes en sont décédées, dont 360 000 sujets VIH-positifs. Une des nouvelles caractéristiques de l'épidémie est une augmentation des souches multi-résistantes. On peut distinguer la tuberculose pulmonaire qui est la présentation la plus fréquente (70 à 75% des cas) de la tuberculose extra-pulmonaire. Chez les patients immunodéprimés, plus l'immunodépression est profonde, plus on va voir apparaître des formes non cavitaires, des formes extra-pulmonaires et surtout des formes disséminées. Les techniques moléculaires ont grandement modifié l'arsenal diagnostique. Elles permettent avec une bonne sensibilité et spécificité non seulement d'avoir une réponse rapide quant au diagnostic (entre 2 et 24 heures), mais également une sensibilité simultanée à la rifampicine et à l'isoniazide, ce qui est utile pour le diagnostic des formes multirésistantes. Le traitement met en œuvre une association de quatre anti-tuberculeux de première ligne que sont l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol.

## HYPERTENSION ARTÉRIELLE CHEZ UN AFRICAIN : IL EST ESSENTIEL DE NE PAS AUTOMATIQUEMENT LA QUALIFIER D'ESSENTIELLE !

### À PROPOS D'UN CAS

B. Buysschaert, D. Maiter, E. Danse, M. Jadoul

*Louvain Med* 2015; 134 (10): 560-563

Nous rapportons l'observation d'un patient noir d'origine congolaise hospitalisé dans le service pour insuffisance rénale préterminale dans le contexte d'une hypertension artérielle (HTA) résistante à une polythérapie et également compliquée d'une insuffisance cardiaque sévère. Un diagnostic différentiel de cette hypertension considérée comme HTA essentielle du noir africain a mis en évidence un excès d'aldostérone plasmatique associé à un effondrement du taux de rénine, identifiant ainsi un hyperaldostéronisme primaire. La tomodensitométrie a montré la présence de nodules cortico-surrénaux bilatéraux. Notre cas illustre l'importance, face à une hypertension artérielle résistante chez un sujet africain d'un bilan étiologique exhaustif.

## LITHIASE ET DILATATION DU CANAL CYSTIQUE RÉSIDUEL : UNE FORME ÉTONNANTE DE SYNDROME POST-CHOLÉCYSTECTOMIE

A. Moulart, O. Borgniet, P. Nguyen ung, P. Damoiseaux

*Louvain Med* 2015; 134 (10): 564-570

Au départ d'une situation clinique singulière, nous étudions le syndrome post-cholécystectomie : principales étiologies, procédures diagnostiques recommandées, armes thérapeutiques disponibles.

Nous présentons l'histoire d'un patient de 62 ans, hospitalisé en raison de douleurs de l'hypocondre droit, 12 ans après cholécystectomie. Une véritable néo-vésicule sera visualisée lors du bilan d'imagerie, avec sanction chirurgicale à la clef. Nous confrontons les données de la littérature à la situation clinique vécue.

L'atteinte lithiasique et l'inflammation du canal cystique résiduel sont des causes reconnues du syndrome post-cholécystectomie. L'échographie et/ou la tomodensitométrie permettent habituellement une première approche diagnostique. Le traitement endoscopique constitue le premier choix thérapeutique.

## LE LOUVAIN MÉDICAL MET À L'HONNEUR LES PROFESSEURS ÉMÉRITES



Cette édition de décembre du Louvain Médical a décidé de mettre à l'honneur les Professeurs des Cliniques universitaires Saint-Luc et du CHU Dinant Godinne UCL Namur ayant récemment accédé à l'éméritat et pour lesquels une Cérémonie d'hommage était organisée le 12 novembre dernier.

Il s'agit des Professeurs Ann d'Alcantara, Pierre Courtoy, Patrick Couvreur, Philippe Jones, Michel Lambert, Hervé Reychler, Jean-Louis Scholtes, Dominique Tennstedt, Jean-Paul Trigaux, Christian Vanzeveren.

En publiant dans cette édition les résumés de leur carrière, notre revue souhaite inscrire et perpétuer dans ses pages les accomplissements de ces dix docteurs en médecine, sciences dentaires ou pharmaceutiques qui par leur engagement et excellence ont contribué à l'activité et au rayonnement du secteur des Sciences de la Santé de l'UCL.

Plusieurs d'entre eux ont d'ailleurs au cours de leur carrière manifesté leur soutien au Louvain Médical à travers leurs propres articles ou au titre d'experts sollicités pour apprécier la qualité des contributions soumises à la rédaction qui tient à les en remercier.

Nous espérons que les lecteurs apprécieront cette initiative du Louvain Médical qui, outre la publication d'articles scientifiques, a pour vocation d'être le témoin de la vie facultaire et des activités du secteur des Sciences de la Santé de l'UCL.

Au-delà de la version papier de la revue, qui a sensiblement évolué au cours de la dernière année, c'est surtout le nouveau site web et sa toute nouvelle version mobile qui seront enrichis des textes rédigés à l'occasion de cette séance d'hommage.

Au terme de cet éditorial du dernier numéro de l'année 2015, je tiens au nom de l'ensemble de l'équipe de rédaction, à vous souhaiter d'excellentes fêtes de fin d'année.

**Pr. CÉDRIC HERMANS**

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Haemostasis and Thrombosis Unit  
Haemophilia Clinic  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Brussel  
cedric.hermans@uclouvain.be



Revue du Secteur des Sciences de la Santé  
de l'Université catholique de Louvain

# Abonnement 2016

[WWW.LOUVAINMEDICAL.BE](http://WWW.LOUVAINMEDICAL.BE)

**Votre outil online  
d'information**



Emportez votre revue partout grâce à notre **application mobile** (iOS, Android).

**PRATIQUE** Télécharger des articles, consulter nos numéros sous forme de brochure, nos actualités scientifiques ou encore estudiantines.

**INTERACTIF** Accéder aux programmes des congrès et actualités des cliniques universitaires UCL.

L'accès de la revue en ligne est offert aux étudiants de Bacs et Masters ainsi qu'aux assistants de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année.

**Aidez Louvain Médical à poursuivre sa mission d'information et de formation en vous abonnant ou en faisant un don**

## Abonnement

Etudiants jeunes promus et maccs :

accès en ligne.....gratuit  
revue papier.....55 € TVAC

Médecins :

revue papier + revue électronique +  
application mobile.....110 € TVAC  
Abonnement online uniquement : site  
internet + application mobile.....95 € TVAC

*Cotisations déductibles fiscalement*

à verser au compte de Louvain Médical, avec en  
communication « abonnement 2016 »

IBAN : BE91 3100 3940 0476  
BIC : BBRUBEBB

## Dons

À verser à La Fondation Louvain, communication  
« Don Louvain Médical »

BE29 2710 3664 0164  
BIC : GEBABEBB

*Les dons de 40 € ou plus donnent droit à une  
réduction d'impôt.*



## Contact

Isabelle **Istasse**  
Av E. Mounier 52/B1.52.14  
B-1200 Bruxelles - Belgique  
Tél. : 02-764 52 65 - Fax : 02-764 52 80  
Isabelle.Istasse@uclouvain.be

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

**Président** : Martin Buysschaert

**Rédacteur en chef** : Cédric Hermans

**Trésorier** : Daniel Vanthuyne

## MALADIES RARES ET MÉDICAMENTS ORPHELINS EN BELGIQUE ET DANS L'UNION EUROPÉENNE : OÙ EN EST-ON ?

S. Henrard (1,2), C. Hermans (2)

### Rare diseases and orphan drugs in Belgium and in the European Union: what is the current situation?

Rare diseases, which affect less than 5 persons in 10,000, have become a public health priority in Belgium and the European Union (EU). Towards the end of 1999, the European Parliament and Council of EU published the regulation (EC) No 141/2000 on orphan medicinal products that are intended for the diagnosis, prevention, or treatment of rare diseases. This regulation allows pharmaceutical companies to benefit from different incentives from the EU to develop these orphan drugs, which are considered as having little or no profitability for manufacturers, given the low number of patients concerned. Since 2000, 1,586 applications to receive the orphan designation have been submitted, of which 98.5% were granted. Among the 1,563 granted designations, more than one-third were granted for rare tumors (37.4%, n=584/1563), and one-quarter for rare endocrine, nutritional, or metabolic diseases (16.1%, n=251/1563). All in all, 96 different orphan drugs have received a marketing authorization since 2000, half of them between 2011 and October 2015, illustrating the boom in the development of orphan medicinal products. However, the high costs associated with these products pose new challenges for our health system's sustainability. In April 2015, M. de Block, the Belgian Minister of Social Affairs and Public Health, announced collaborating with her Dutch counterpart in order to negotiate fair pricing of orphan medicinal products with the pharmaceutical companies. This pilot project, likely to start in 2016, reveals the relevance of EU countries' active collaboration in the field of rare diseases and orphan drugs.

#### KEY WORDS

Rare diseases, orphan drugs, health policies

Les maladies rares, qui touchent moins de 5 personnes sur 10000, sont devenues une priorité de santé publique en Belgique et dans l'Union Européenne (UE). Fin 1999, le Parlement Européen et le Conseil de l'UE publiaient le règlement (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, médicaments destinés à diagnostiquer, prévenir, ou traiter les maladies rares. Il permet aux firmes pharmaceutiques de pouvoir bénéficier de certains incitants de la part de l'UE pour développer ces médicaments orphelins qui ne seraient pas ou peu rentables étant donné le faible nombre de patients. Depuis 2000, 1586 demandes du statut de médicament orphelin ont été introduites, dont 98.5% ont été accordées. Sur les 1563 demandes octroyées, plus d'un tiers concerne une tumeur rare (37.4%, n=584/1563) et un quart une maladie rare endocrinienne, nutritionnelle ou métabolique (16.1%, n=251/1563). Au total, 96 médicaments orphelins différents ont obtenu une autorisation de mise sur le marché depuis 2000, dont la moitié entre 2011 et octobre 2015, démontrant le boom du développement des médicaments orphelins. Toutefois, le coût élevé de ces médicaments pose de nouveaux défis pour la durabilité de notre système de santé. En avril 2015, M. de Block, Ministre belge des Affaires Sociales et de la Santé Publique, a annoncé, avec son homologue des Pays-Bas, le projet commun de négocier ensemble, entre autres, le prix des médicaments orphelins avec les firmes pharmaceutiques. Ce projet pilote, qui débutera en 2016, démontre l'importance d'une collaboration active entre les différents pays de l'UE concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

#### Que savons-nous à propos ?

Les maladies rares sont une priorité de santé publique en Belgique et dans l'Union Européenne. Depuis 2000, différents incitants sont proposés au niveau européen pour développer et commercialiser les médicaments orphelins destinés à diagnostiquer, prévenir, ou traiter les maladies rares.

#### Que nous apporte cet article ?

Grâce à ces incitants, un boom du nombre de médicaments orphelins en cours de développement et mis sur le marché est observé.

Le prix de ces médicaments orphelins, souvent coûteux, et leur disponibilité pour les patients doivent faire l'objet d'une négociation commune entre différents pays de l'Union Européenne et les industries pharmaceutiques.

#### What is already known about the topic?

Rare diseases are a public health priority in Belgium and in the European Union. Since 2000, several incentives are provided at a European level to develop and market orphan drugs to diagnose, prevent or treat rare diseases.

#### What does this article bring up for us?

Thanks to these incentives, a boom in the number of orphan drugs that are currently under development and on the market is observed. The pricing of these orphan drugs, often expensive, and their availability for patients, must be a common negotiation between several countries of the European Union and pharmaceutical companies.

## INTRODUCTION

Les maladies rares sont souvent des maladies sérieuses, chroniques, et qui peuvent entraîner un décès précoce chez les patients (1). Ces maladies sont pour la plupart associées à une moins bonne qualité de vie pour les patients ainsi qu'à un fardeau psychologique important, non seulement pour les patients mais également pour leur famille. Une maladie rare est définie selon les standards européens comme étant une maladie qui touche moins de 5 personnes sur 10 000 (2). Aujourd'hui, le nombre de maladies rares différentes est estimé entre 6000 et 8000 et approximativement 80% d'entre elles ont une origine génétique. De plus, la moitié d'entre elles apparaissent durant l'enfance. Ensemble, les maladies rares touchent entre 6 à 8% de la population générale, ce qui représente environ 30 millions de personnes dans l'Union Européenne (2). C'est le paradoxe des maladies rares : « les maladies sont rares, mais les personnes atteintes d'une maladie rare sont nombreuses ». Aujourd'hui, les maladies rares sont devenues une priorité de santé publique en Belgique et dans l'Union Européenne. En 2009, le Conseil de l'Union Européenne a publié sa recommandation 2009/C 151/02 relative à une action dans le domaine des maladies rares (3). Un point important de cette recommandation était que chaque pays membre de l'Union Européenne élabore et adopte un plan et des stratégies pour les maladies rares avant la fin 2013. Le Plan belge pour les Maladies Rares est disponible depuis décembre 2013 et comprend 20 actions reprises dans 4 domaines principaux : diagnostique et information au patient, optimisation des soins, connaissances et information, et gouvernance et durabilité (4).

## IMPORTANCE DES MALADIES RARES ET DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS ORPHELINS DANS L'UNION EUROPÉENNE

Les maladies rares ont été négligées dans le passé, notamment en ce qui concerne le développement de médicaments. Le prix d'un médicament est fixé par les industries pharmaceutiques sur base du coût de la recherche et du développement, du nombre attendu de patients qui bénéficieront de ce médicament, et d'une marge de profit (5). Le faible nombre de personnes atteintes d'une maladie rare, parfois seulement quelques dizaines à travers le monde, rend le développement d'un médicament dans ce contexte peu voire pas rentable pour les industries pharmaceutiques. De ce fait, différentes actions ont été et sont mises en place pour aider les personnes atteintes d'une maladie rare dans l'Union Européenne et encourager le développement de médicaments pour les maladies rares. En décembre 1999, le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne publiaient le règlement (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, médicaments destinés à diagnostiquer, prévenir, ou traiter les maladies rares (6). Celui-ci permet aux firmes pharmaceutiques de pouvoir bénéficier de certains incitants de la part de

l'Union Européenne pour développer un médicament orphelin. Par exemple, les sponsors qui conduisent des essais cliniques dans le cadre d'une maladie rare peuvent obtenir un support pour le développement du médicament, des réductions de frais pour l'introduction de leur dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, ou encore une période d'exclusivité de 10 ans dès que le médicament est autorisé à être commercialisé. Le statut de médicament orphelin est d'abord examiné de manière centralisée à un niveau européen par le Comité des Médicaments Orphelins de l'Agence Européenne des Médicaments. Ensuite, l'avis de ce comité est transmis la Commission Européenne qui décide si le médicament peut recevoir le statut de « médicament orphelin ». Trois grands critères ont été fixés dans le Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission Européenne du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que « médicament orphelin » et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique » pour l'octroi du statut de médicament orphelin (7), à savoir : 1) la prévalence de la maladie pour laquelle le médicament est développé doit être inférieure ou égale à 5 personnes sur 10000. Il doit également être démontré que cette maladie peut constituer une menace pour la vie ou entraîner une invalidité chronique ; 2) la preuve que, sans incitant, il est peu probable que la commercialisation de ce médicament génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement pour développer ce médicament ; 3) qu'il n'existe aucune autre méthode suffisante de diagnostique, de prévention ou de traitement de la maladie, ou s'il en existe, que le médicament offre un bénéfice notable aux personnes souffrant de cette maladie.

Par ailleurs, la Commission Européenne a initié la création, en avril 2011, de l'International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC). Le but principal est de favoriser le développement de thérapies pour les maladies rares, avec comme objectif de mettre sur le marché 200 nouvelles thérapies pour les maladies rares d'ici 2020 (8). Le financement de projets européens spécifiques aux maladies rares et au développement de thérapies pour les maladies rares a été adapté pour répondre à la priorité des maladies rares dans l'Union Européenne. Un budget spécifique a été octroyé entre 2007 et 2013 dépassant les 500 millions d'euros pour des projets européens sur les maladies rares et le développement médicament orphelins (8).

## BOOM DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS ORPHELINS DANS L'UNION EUROPÉENNE

Une revue de toutes les demandes de statut de médicament orphelin introduites auprès du Comité des Médicaments Orphelins de l'Agence Européenne des Médicaments a été faite sur base du registre communautaire des médicaments orphelins disponible sur le site de la Commission Européenne (9), ainsi que sur base des médicaments orphelins repris sur le site

de l'Agence Européenne des Médicaments (10). Pour chaque demande, l'indication médicale pour laquelle le sponsor de l'essai clinique a introduit une demande de statut orphelin a été notée, de même que le code de cette indication repris dans la 10<sup>ème</sup> révision de la Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes (CIM-10). Cette codification s'est faite sur base des informations reprises sur le site d'Orphanet, le portail des maladies rares et des médicaments orphelins (11).

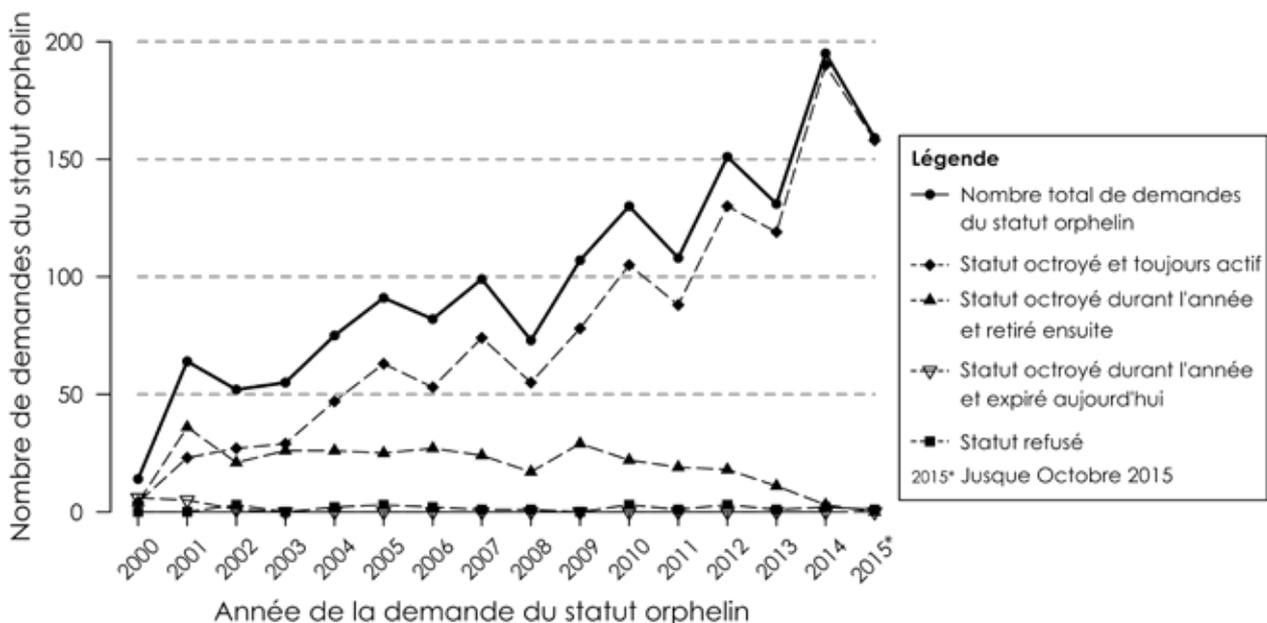
Depuis l'entrée en vigueur en 2000 du règlement européen (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins, le nombre de demandes de désignation du statut de médicament orphelin introduites auprès du Comité des Médicaments Orphelins de l'Agence Européenne des Médicaments a considérablement augmenté (Figure 1). En effet, 14 demandes ont été introduites la première année de mise en application de ce règlement en 2000. Dix années plus tard, 130 demandes ont été introduites. En 2014, ce nombre était de 195, ce qui représente une augmentation relative de 1292.9% depuis 2000, et de 50.0% depuis 2010. Entre janvier et octobre 2015, 159 nouvelles demandes ont déjà été introduites (Figure 1).

Au total, 1586 demandes ont été enregistrées, dont environ 1.5% ont été refusées (n=23/1586) (Figure 1).

Parmi les 1563 demandes dont le statut de médicament orphelin a été octroyé, une sur cinq a depuis été retirée (n=308/1563, 19.4%) et 12 demandes ont expiré suite à la mise sur le marché de ces médicaments orphelins depuis au moins 10 ans. Pour les demandes de statut de médicament orphelin retirées, il s'agit soit d'une demande de retrait de la désignation orpheline du registre communautaire faite par le sponsor de l'essai clinique, soit d'un médicament retiré du marché. Sur les 1586 demandes de statut de médicament orphelin introduites, 93.9% d'entre elles concernaient le traitement d'une maladie rare (n=1489/1586), 5.4% la prévention d'une maladie rare (n=85/1586) et 0.7% le diagnostic d'une maladie rare (n=12/1586). Actuellement, sur les 1243 médicaments orphelins en cours de développement ou mis sur le marché, 93.4% concernent le traitement d'une maladie rare (n=1161/1243).

Sur les 1563 demandes de statut de médicament orphelin octroyées, plus d'un tiers concerne le traitement, le diagnostic ou la prévention d'une tumeur rare (37.4%, n=584/1563), un quart une maladie rare endocrinienne, nutritionnelle ou métabolique (16.1%, n=251/1563) et un dixième un maladie rare du système nerveux (9.0%, n=140/1563) (Tableau 1). Au total, ce top 3 rassemble près de deux tiers des demandes octroyées (62.4%, n=975/1563) et 61.4% des médicaments orphelins toujours en cours de développement (n=763/1243).

Figure 1. Evolution du nombre de demandes de désignation du statut de médicament orphelin et du nombre de demandes octroyées et refusées entre janvier 2000 et octobre 2015.



**Tableau 1. Répartition du nombre de demandes du statut de médicament orphelin octroyées en fonction du code CIM-10 de la maladie rare concernée**

CHAPITRE DU CODE CIM-10	TOTAL	STATUT OCTROYÉ ET TOUJOURS ACTIF	STATUT OCTROYÉ ET RETIRÉ ENSUITE	STATUT OCTROYÉ ET EXPIRÉ AUJOURD'HUI
<b>Total</b>	<b>1563 (100.0)</b>	<b>1243 (79.5)</b>	<b>308 (29.7)</b>	<b>12 (0.8)</b>
II. Tumeurs (C00-D48)	584 (37.4)	429 (73.5)	152 (26.0)	3 (0.5)
IV. Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (E00-E90)	251 (16.1)	218 (86.9)	27 (10.7)	6 (2.4)
VI. Maladies du système nerveux (G00-G99)	140 (9.0)	116 (82.9)	24 (17.1)	0 (0.0)
XV. Grossesse, accouchement et puerpéralité (O00-O99)	91 (5.8)	77 (84.6)	14 (15.4)	0 (0.0)
III. Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire (D50-D89)	90 (5.8)	73 (81.1)	17 (18.9)	0 (0.0)
VII. Maladies de l'œil et de ses annexes (H00-H59)	71 (4.5)	60 (84.5)	11 (15.5)	0 (0.0)
I. Certaines maladies infectieuses et parasitaires (A00-B99)	61 (3.9)	50 (82.0)	11 (18.0)	0 (0.0)
XVIII. Symptômes, signes et résultats anormaux d'examen cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs (R00-R99)	58 (3.7)	46 (79.3)	12 (20.7)	0 (0.0)
XIII. Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif (M00-M99)	41 (2.6)	30 (73.2)	11 (26.8)	0 (0.0)
X. Maladies de l'appareil respiratoire (J00-J99)	37 (2.4)	25 (67.6)	12 (32.4)	0 (0.0)
XI. Maladies de l'appareil digestif (K00-K93)	31 (2.0)	30 (96.8)	1 (3.2)	0 (0.0)
IX. Maladies de l'appareil circulatoire (I00-I99)	31 (2.0)	25 (80.6)	4 (12.9)	2 (6.5)
XVII. Malformations congénitales et anomalies chromosomiques (Q00-Q99)	30 (1.9)	25 (83.3)	5 (16.7)	0 (0.0)
XII. Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané (L00-L99)	10 (0.7)	7 (70.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
XXI. Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé (Z00-Z99)	9 (0.6)	8 (88.9)	1 (11.1)	0 (0.0)
XIV. Maladies de l'appareil génito-urinaire (N00-N99)	7 (0.4)	5 (71.4)	2 (28.6)	0 (0.0)
V. Troubles mentaux et du comportement (F00-F99)	4 (0.3)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
XIX. Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences de causes externes (S00-T98)	4 (0.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
XVI. Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale (P00-P96)	3 (0.2)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VIII. Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde (H60-H95)	2 (0.1)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
XX. Causes externes de morbidité et de mortalité (V01-Y98)	1 (0.06)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pas de classification disponible	7 (0.4)	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10<sup>ème</sup> révision

Grâce aux différentes réglementations mises en place dans l'Union Européenne pour encourager le développement de médicaments orphelins, 96 médicaments orphelins différents ont obtenu une autorisation de mise sur le marché jusqu'en octobre 2015. Parmi ces 96 médicaments, 13 ont reçu cette autorisation pour deux maladies rares différentes et un pour trois maladies rares différentes, ce qui représente un total de 111 autorisations de mise sur le marché différentes. Aujourd'hui, 12 de ces médicaments ont dépassé les 10 années d'exclusivité sur le marché et ont dès lors perdu ce statut orphelin. La moitié des autorisations de mise sur le marché ont été délivrées entre janvier 2011 et octobre 2015, démontrant le boom du développement des médicaments orphelins depuis l'introduction du règlement européen (CE) N°141/2000 concernant les médicaments orphelins (Figure 2).

Parmi les 111 autorisations de mise sur le marché différentes, 38.7% concernent des tumeurs rares (n=43/111) et 27.9% une maladie endocrinienne, nutritionnelle ou métabolique rare (n=31/111). Parmi les 96 médicaments orphelins différents qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché, 4 sur 10 sont des antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (n=39/96, 40.6%) et 2 sur 10 sont des médicaments qui concernent des maladies rares de l'appareil digestif et au métabolisme (n=19/96, 19.8%) (Figure 3). Enfin, trois médicaments orphelins ayant eu une autorisation de mise sur le marché délivrée en 2014 ou 2015 n'ont pas encore de code ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) attribué (Figure 3). Plus précisément, 30.2% sont des agents antinéoplasiques (code ATC L01, n=29/96) et 16.7% d'autres produits liés à l'appareil digestif et au métabolisme (code ATC A16, n=16/96) (Figure 3). La troisième classe de médicament la plus fréquente et qui représente 6.3% de l'ensemble des médicaments orphelins ayant reçu une autorisation de mise sur le marché est composée des agents immunosuppresseurs (code ATC L04, n=6/96).

Figure 2. Evolution du nombre d'autorisations de mise sur le marché accordées pour des médicaments orphelins entre janvier 2000 et octobre 2015.

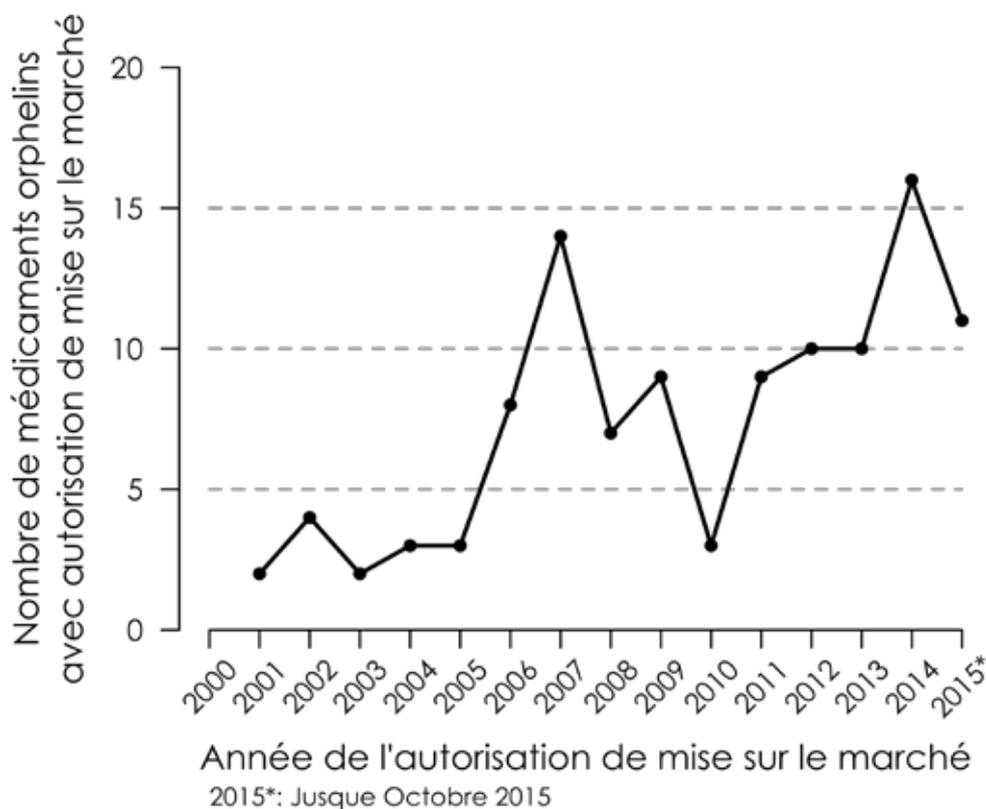
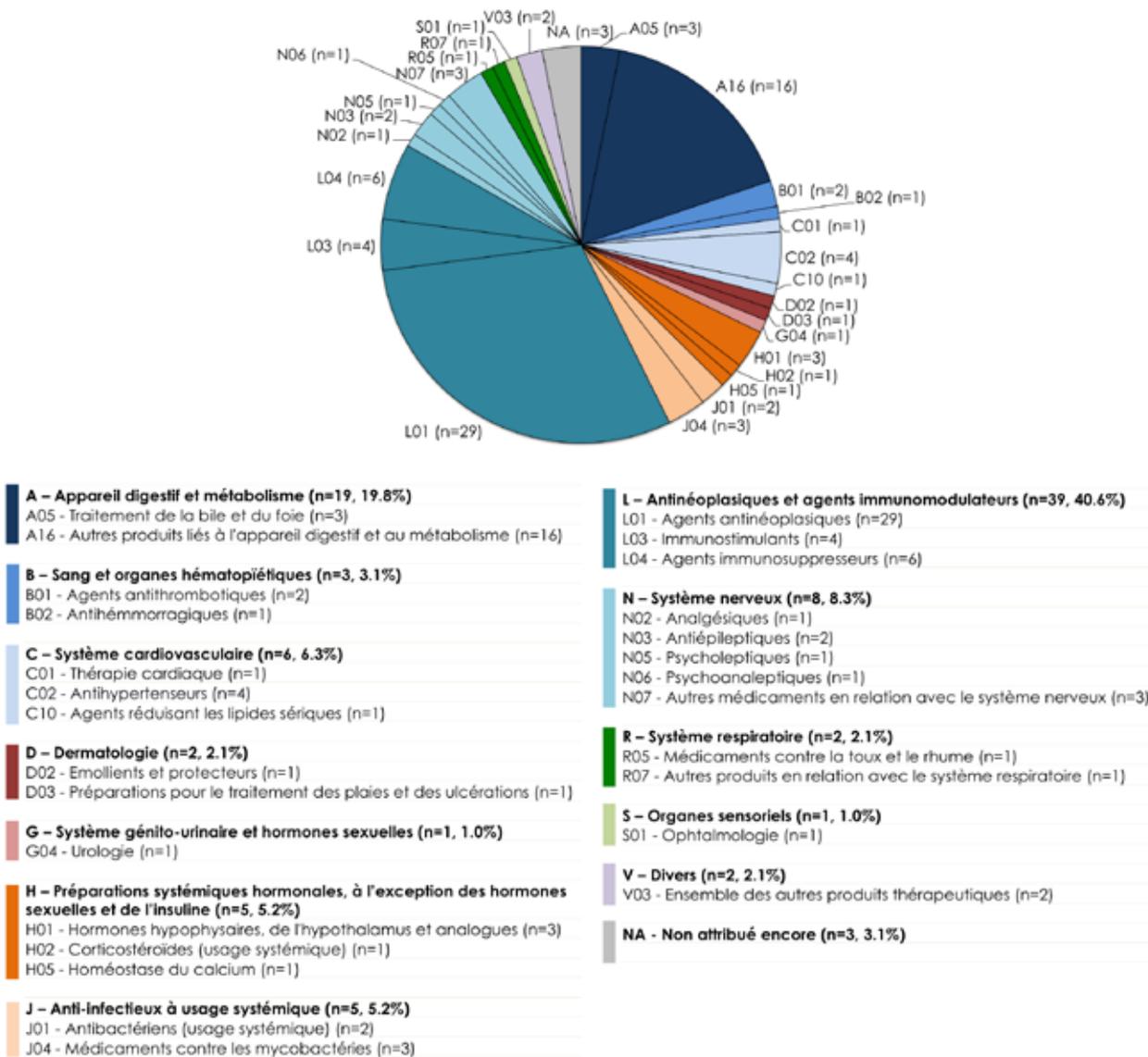


Figure 3. Répartition des 96 médicaments orphelins ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en fonction de leur code thérapeutique ATC



## COMMERCIALISATION DES MÉDICAMENTS ORPHELINS EN BELGIQUE

Après avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence Européenne des Médicaments, la mise sur le marché, la fixation du prix et l'éventuel remboursement du médicament sont négociés de manière individuelle dans chaque pays de l'Union Européenne. En Belgique, chaque firme pharmaceutique doit introduire une demande de fixation du prix maximum du médicament auprès du Service Public Fédéral Economie, PME, Classes moyennes et Energie, après avoir reçu l'autorisation de mise sur le marché par l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). Si elle le désire, la firme peut également introduire, au même moment, une demande de remboursement pour

le médicament orphelin auprès de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI), afin que celui-ci puisse être remboursé aux patients. Cette demande de remboursement est alors évaluée par la Commission de remboursement des médicaments (CRM) de l'INAMI, organe consultatif pour la ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique en ce qui concerne le remboursement des spécialités pharmaceutiques. En Belgique, dans le cadre du remboursement d'un médicament orphelin, une analyse pharmaco-économique ne doit pas être donnée, contrairement aux autres spécialités pharmaceutiques. Enfin, sur base de l'avis de la CRM et de l'Inspecteur des Finances, ainsi que de l'accord du Ministre du Budget, la ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique prend la décision définitive de rembourser ou non un médicament orphelin. Aujourd'hui, en Belgique, environ

60 médicaments orphelins sont disponibles pour les patients. Certains de ces médicaments ont reçu le statut de médicament orphelin par l'AFMPS et non via la procédure centralisée auprès de l'Agence Européenne des Médicaments, puisqu'ils étaient commercialisés avant l'entrée en vigueur en 2000 du règlement européen (CE) N° 141/2000 concernant les médicaments orphelins. Presque tous ces médicaments sont entièrement remboursés dans notre pays.

En avril 2015, M. de Block, la Ministre belge des Affaires Sociales et de la Santé Publique, a annoncé la signature d'un protocole d'accord avec son homologue des Pays-Bas afin de négocier de manière commune le prix des médicaments orphelins avec les firmes pharmaceutiques. En effet, les médicaments orphelins sont coûteux et posent de nouveaux défis pour la durabilité de notre système de santé. Une étude a estimé que le coût annuel d'un médicament orphelin par patient varie entre 1015 euros et 528576 euros, avec une médiane de 43361 euros (12). Le prix d'un médicament est fixé sur base de l'investissement d'une firme pharmaceutique en recherche et développement, du nombre attendu de personnes pouvant bénéficier du médicament, et d'une certaine marge de profit (5). Dans le cadre des médicaments orphelins, le nombre attendu de personnes atteintes de la maladie rare et pouvant donc bénéficier du médicament peut être faible, ce qui a pour conséquence de faire augmenter le prix de ces médicaments (13). Toutefois, certains auteurs estiment que le coût de certains médicaments orphelins n'est pas entièrement justifié (14, 15). Une véritable politique de santé concernant la

fixation du coût et du remboursement des médicaments orphelins doit se mettre en place dans l'Union Européenne afin de garantir la durabilité de nos systèmes de santé face à l'augmentation exponentielle du nombre de médicaments orphelins coûteux sur le marché (16-18). Le projet annoncé en avril 2015 de négocier, la Belgique et les Pays-Bas ensemble, le prix des médicaments orphelins avec les firmes pharmaceutiques afin de diminuer celui-ci présente donc un triple avantage potentiel : 1) un avantage pour les firmes pharmaceutiques qui bénéficieront d'un nombre de patients plus élevé qui pourraient bénéficier de ce médicament et qui ne devront introduire qu'une demande pour les deux pays au lieu de deux demandes séparées ; 2) un avantage pour la durabilité du système de santé de chaque pays avec une négociation à la baisse du prix d'un médicament orphelin sur base d'un nombre de patients potentiels plus élevé; et 3) le plus important, un avantage pour les patients qui pourront bénéficier de l'arrivée de ce médicament sur notre marché. Ce projet pilote sera lancé en 2016 avec une évaluation prévue à la fin de celui-ci. Les Ministres de la santé d'autres pays de l'Union Européenne ont déjà marqué leur intérêt de se joindre à ce projet dans le futur. Fin septembre 2015, le Grand-Duché du Luxembourg a également signé cet accord et se joindra à la Belgique et aux Pays-Bas dans le cadre de ce projet pilote pour négocier avec les entreprises pharmaceutiques le prix des médicaments orphelins.

## RÉFÉRENCES

- Schieppati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008; 371 (9629): 2039-2041.
- Humphreys G. Coming together to combat rare diseases. *Bull World Health Organ* 2012; 90 (6): 406-407.
- The Council of the European Union. Council recommendation 2009/C 151/02 of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. *Official Journal of the European Union* 2009; 52 (C151): 7-10.
- Onkelinx L. Plan belge pour les Maladies Rares. [http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Belgian\\_Plan\\_for\\_Rare\\_Diseases\\_2013\\_-\\_french\\_\(fr\).pdf](http://www.europlanproject.eu/DocumentationAttachment/Belgian_Plan_for_Rare_Diseases_2013_-_french_(fr).pdf) [accessed 07/11/2015].
- Luzzatto L, Hollak CE, Cox TM, Schieppati A, Licht C, Kaariainen H, et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? *Lancet* 2015; 385 (9970): 750-752.
- The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products *Official Journal of the European Communities* 2000; 43 (L18): 1-5.
- The Commission of the European Community. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts similar medicinal product and clinical superiority. *Official Journal of the European Communities* 2000; 43 (L103): 5-8.
- European Commission - Directorate-General for Research and Innovation. *Rare diseases: How Europe is meeting the challenges*. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2013.
- European Commission. Register of designated Orphan Medicinal Products. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/orphreg.htm> [accessed 18/09/2015].
- European Medicines Agency. Rare disease (orphan) designations. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) [accessed 18/09/2015].
- Orphanet. <http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease.php?lng=FR> [accessed 02/11/2015].
- Onakpoya IJ, Spencer EA, Thompson MJ, Heneghan CJ. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. *BMJ Open* 2015; 5 (6): e007199.

## RÉFÉRENCES

13. Kanters TA, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006-2012. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 154.
14. Picavet E, Doods M, Cassiman D, Simoens S. Drugs for rare diseases: influence of orphan designation status on price. *Appl Health Econ Health Policy* 2011; 9 (4): 275-279.
15. Simoens S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 42.
16. Simoens S, Cassiman D, Doods M, Picavet E. Orphan drugs for rare diseases: is it time to revisit their special market access status? *Drugs* 2012; 72 (11): 1437-1443.
17. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: what (else) matters? *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 139.
18. Cote A, Keating B. What is wrong with orphan drug policies? *Value Health* 2012; 15 (8): 1185-1191.

## AFFILIATIONS

- (1) Institute of Health and Society (IRSS), Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium
- (2) Haemostasis and Thrombosis Unit, Division of Haematology, St-Luc University Hospital, Brussels, Belgium

## Correspondance

**Mme SÉVERINE HENRARD, MSC, MPH, PhD**

Institute of Health and Society (IRSS), Université catholique de Louvain  
Clos Chapelle-aux-champs, 30 B1.30.15, 1200 Brussels, Belgium

Tel.: +32 2 764 34 68

Fax: +32 2 764 34 70

E-mail: [severine.henrard@uclouvain.be](mailto:severine.henrard@uclouvain.be)

Pour vos patients  
diabétiques de type 2

Produit	Conditionnement	Prix public	Tick. mod. Ordinaire	Tick. Mod. Préfer.
BYDUREON® Stylo 2mg	4 stylos unidoses (1 mois)	98,47€	0 €	0 €

...Des résultats que l'on ne peut ignorer :

2%

de diminution de l'HbA<sub>1c</sub>  
à 52 semaines par rapport à la valeur de départ\*<sup>1,2</sup>

Dans une étude à 52 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par les antidiabétiques oraux, avec traitement continu par Bydureon ou initiation par Byetta et remplacement à la 30ème semaine par Bydureon [-1.9 versus -1.5% respectivement, ITT  $p=0.0023$ ]

Bénéfice additionnel d'une perte de poids<sup>†2</sup>

[- 2,9 kg à -5,2 kg avec nausées versus - 2,2 kg à -2,9 kg sans nausées]

1 injection hebdomadaire<sup>2</sup>

Nouveau

1 Stylo simple et pratique<sup>2</sup>



§ www.inami.be

1. Buse JB, et al. DURATION 1, Diabetes Care 2010; 33 : 1255-61.

2. BYDUREON PEN. Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

\* Open-labelled randomised controlled trial (ITT, n=295), with three primary objectives of efficacy of Bydureon versus Byetta at 30 weeks; safety, tolerability and efficacy of 52 weeks of Bydureon treatment; safety and efficacy of switching from Byetta to Bydureon from weeks 30 to 52 (evaluable population, n= 241)

† Bydureon n'est pas indiqué pour la perte de poids.

Once-weekly

**BYDUREON® Pen**

exenatide 2mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection

**INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DENOMINATION DU MEDICAMENT** BYDUREON 2 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en stylo pré-rempli **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**Chaque stylo pré-rempli contient 2 mg d'exénatide. Après reconstitution, chaque stylo délivre une dose de 2 mg dans 0,65 ml. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP.**3.FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.Poudre : de couleur blanche à blanc cassé.Solvant : solution claire, d'incolore à jaune pâle ou brun pâle.**4.DONNEES CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques** BYDUREON est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association : à la metformine ,aux sulfamides hypoglycémiant, aux thiazolidinediones, à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, à la metformine et une thiazolidinedione chez les adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.**4.2 Posologie et mode d'administration****Posologie** La dose recommandée est de 2 mg d'exénatide une fois par semaine.Chez les patients passant du traitement par exénatide deux fois par jour (BYETTA) à BYDUREON, il peut être observé des augmentations transitoires de la glycémie. La situation s'améliore généralement dans les deux premières semaines qui suivent l'initiation du traitement.Quand BYDUREON est associé à un traitement par metformine et/ ou une thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou une thiazolidinedione peut être poursuivi à la même posologie. Quand BYDUREON est associé à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la posologie du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être modifié si nécessaire à condition que la dose suivante soit administrée au moins un jour (24 heures) plus tard. BYDUREON peut être administré à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans repas.En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur calendrier d'injection hebdomadaire. Deux injections ne doivent pas être administrées le même jour.L'utilisation de BYDUREON ne nécessite pas d'autosurveillance supplémentaire. L'autosurveillance glycémique peut être nécessaire afin d'ajuster la dose des sulfamides hypoglycémiant.Si un traitement antidiabétique différent est initié après l'arrêt de BYDUREON, la libération prolongée de BYDUREON doit être prise en compte (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Populations particulières****Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, la fonction rénale du patient doit être prise en compte car elle diminue généralement avec l'âge (voir Insuffisants rénaux). L'expérience clinique chez les patients de plus de 75 ans est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Insuffisants rénaux** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) est très limitée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). BYDUREON n'est pas recommandé chez ces patients.BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).**Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de BYDUREON chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucune donnée n'est disponible.**Mode d'administration** BYDUREON est à administrer par le patient lui-même. Chaque stylo doit être utilisé par une personne uniquement et une seule fois.Avant l'initiation de BYDUREON, il est fortement recommandé que les patients reçoivent un apprentissage par le professionnel de santé . Le « Manuel d'utilisation », fourni à l'intérieur de la boîte, doit être suivi attentivement par le patient.Chaque dose doit être administrée par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, ou l'arrière du bras immédiatement après la mise en suspension de la poudre dans le solvant.Pour les instructions concernant la mise en suspension du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP et le « Manuel d'utilisation ».**4.3Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** BYDUREON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un diabète de type 1 ou une acidocétose diabétique.BYDUREON ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, et peut donc être considéré comme pratiquement « sans sodium ». **Insuffisance rénale** Chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale dialysés, la fréquence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux sont augmentées par des doses uniques d'exénatide deux fois par jour, par conséquent BYDUREON n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). L'expérience clinique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée est très limitée et l'utilisation de BYDUREON n'est pas recommandée.Il y a eu de rares notifications spontanées d'altération de la fonction rénale avec exénatide, incluant des cas d'augmentation de la créatinine sérique, d'atteinte rénale, d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale aiguë, nécessitant parfois une hémodialyse. Certains de ces événements sont survenus chez des patients qui présentaient par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation. Ces médicaments peuvent être : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les diurétiques. L'altération de la fonction rénale a été réversible sous traitement symptomatique et après l'arrêt des médicaments potentiellement en cause, dont l'exénatide.**Maladie gastro-intestinale sévère** BYDUREON n'a pas été étudié chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie. Son utilisation est souvent associée à des effets indésirables gastro-intestinaux incluant des nausées, des vomissements et des diarrhées. L'utilisation de BYDUREON n'est donc pas recommandée chez les patients atteints d'une maladie gastro-intestinale sévère.**Pancréatite aiguë** L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës avec BYDUREON. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique, à l'exception de très rares cas de pancréatite nécroscante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës : une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, BYDUREON doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, BYDUREON ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite.**Association de médicaments** L'utilisation de BYDUREON en association avec l'insuline, les dérivés de la D-phénylalanine (les méglitnides), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les agonistes des récepteurs au GLP-1, n'a pas été étudiée. L'utilisation de BYDUREON en association avec exénatide deux fois par jour (BYETTA) n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée.**Hypoglycémie** Le risque d'hypoglycémie était augmenté lorsque BYDUREON était utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant au cours des études cliniques. En outre, dans les études cliniques, l'incidence des hypoglycémies était augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et traités par une association comportant un sulfamide hypoglycémiant, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.**Perte de poids rapide** Une perte de poids rapide supérieure à 1,5 kg par semaine a été observée chez des patients traités par exénatide. Une perte de poids de cette importance pourrait avoir des conséquences délétères ,par exemple une choléliithase.**Interaction avec la warfarine** Des cas d'augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) ont été observés, parfois associés à des saignements, lors de l'utilisation de la warfarine en association avec l'exénatide (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP).**Arrêt de traitement** Après l'arrêt du traitement, l'effet de BYDUREON peut perdurer car les taux plasmatiques d'exénatide diminuent pendant plus de 10 semaines. Par conséquent, le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être pris en compte, car des effets indésirables peuvent continuer à se produire et l'efficacité peut, au moins en partie, persister tant que les taux d'exénatide diminuent.**4.5 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité d'emploi** Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % sous traitement par BYDUREON) étaient principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée et constipation). Le seul effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées, qui étaient associées à l'initiation du traitement et diminuaient avec le temps. Par ailleurs, des réactions au site d'injection (prurits, nodules, érythèmes), une hypoglycémie (avec les sulfamides hypoglycémiant), et des céphalées ont été observées. La plupart des effets indésirables associés à l'utilisation de BYDUREON étaient d'intensité légère à modérée.Les événements pancréatite aiguë et insuffisance rénale aiguë ont été rarement rapportés depuis qu'exénatide deux fois par jour a été mis sur le marché (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').**Résumé des effets indésirables sous forme de tableau** Les fréquences des effets indésirables de BYDUREON identifiés à partir des études cliniques et des notifications spontanées sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.Les données source

comprennent deux études contrôlées *versus* placebo (10 et 15 semaines) et 3 études comparant BYDUREON soit à l'exénatide deux fois par jour (une étude de 30 semaines), soit à la sitagliptine et la pioglitazone (une étude de 26 semaines), ou à l'insuline glargine (une étude de 26 semaines). Les traitements de fond incluaient un régime alimentaire et une activité physique, la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, une thiazolidinedione ou une association de traitements antidiabétiques oraux.De plus, le Tableau 1 inclut les événements issus de la notification spontanée qui n'ont pas été observés dans les études cliniques (fréquence considérée comme indéterminée) ou qui ont été observés dans les études cliniques en utilisant la base de données des études cliniques pour estimer la fréquence.Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.**Effets indésirables de BYDUREON identifiés dans les études cliniques et les notifications spontanées** **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique (fréquence indéterminée)**Troubles du métabolisme et de la nutrition** Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)(Très fréquent<sup>3</sup>), Diminution de l'appétit (Fréquent<sup>1,3</sup>), Déshydratation (Rare<sup>4</sup>) **Affections du système nerveux** Céphalées,Sensation vertigineuse (Fréquent<sup>1</sup>), Dysgueusie (Peu fréquent<sup>4</sup>) **Affections gastro-intestinales** Obstruction intestinale(peu fréquent<sup>4</sup>),Pancréatite aiguë (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'),Nausées,Vomissements,Diarrhée (Très fréquent<sup>1,3</sup>), Dyspepsie, Douleur abdominale, Reflux gastro-oesophagien (fréquent<sup>3</sup>),Distension abdominale, Eructation (fréquent<sup>1</sup>),Constipation (Très fréquent<sup>1</sup>),Flatulence (fréquent<sup>1</sup>) **Affections du rein et des voies urinaires** Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (fréquence indéterminée)**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Eruption maculo-papulaire (fréquence indéterminée<sup>3</sup>), Prurit, et / ou urticaire (peu fréquent<sup>1</sup>),Oedème angioneurotique (fréquence indéterminée<sup>3</sup>), Abcès et cellulite au site d'injection ( Fréquence indéterminée<sup>3</sup>), Hyperhidrose (Peu fréquent<sup>4</sup>),Alopecie (Peu fréquent<sup>4</sup>) **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Prurit au site d'injection (très fréquent<sup>1</sup>),Fatigue (fréquent<sup>1,3</sup>), Erythème au site d'injection,Eruption au site d'injection,Somnolence (fréquent<sup>1</sup>), Asthénie (Fréquent<sup>4</sup>),Nervosité (Rare<sup>4</sup>) **Investigations** INR augmenté (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi') (Rare<sup>4</sup>). <sup>1</sup> Fréquence établie à partir de la base de données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 592, (patients sous sulfamide hypoglycémiant n = 135) <sup>2</sup> Fréquence établie à partir des données issues des notifications spontanées pour BYDUREON.<sup>3</sup> La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.<sup>4</sup> Fréquence établie à partir des données des études cliniques pour BYDUREON. N total = 3 111 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi). **Description des effets indésirables sélectionnés** **Hypoglycémie** L'incidence des hypoglycémies était augmentée quand BYDUREON était associé à un sulfamide hypoglycémiant (15,9 % *versus* 2,2 %) (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). Afin de réduire le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').BYDUREON était associé à une incidence des épisodes d'hypoglycémie significativement plus faible que l'insuline glargine chez les patients recevant également un traitement par metformine (3 % *versus* 19 %) et chez les patients recevant également un traitement par metformine plus sulfamide hypoglycémiant (20 % *versus* 42 %).A travers toutes les études, la plupart des épisodes (96,8 % n=32) d'hypoglycémie étaient mineurs, et résolus avec une administration orale d'hydrate de carbone. Une hypoglycémie majeure a été rapportée chez un patient qui a eu une glycémie faible (2,2 mmol/l) et a nécessité une assistance avec un traitement oral par hydrate de carbone qui a résolu l'effet indésirable.**Nausées** L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. D'une façon générale, 20 % des patients traités avec BYDUREON ont présenté au moins un épisode de nausées comparé à 34 % des patients traités avec exénatide deux fois par jour. La plupart des épisodes de nausées étaient d'intensité légère à modérée. Chez la plupart des patients ayant présenté des nausées lors de l'initiation du traitement, la fréquence des nausées a diminué avec la poursuite du traitement.Dans l'étude contrôlée sur 30 semaines, l'incidence des sorties d'études pour effets indésirables était de 6 % chez les patients traités par BYDUREON, de 5 % chez les patients traités par exénatide deux fois par jour. Dans les différents groupes de traitement, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'étude étaient des nausées et des vomissements. Les sorties d'étude liées aux nausées ou vomissements concernaient respectivement < 1 % des patients traités par BYDUREON et 1 % des patients traités par exénatide deux fois par jour.**Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par BYDUREON comparé aux patients traités par un comparateur (16 % *versus* 2 à 7 %) durant la phase contrôlée de 6 mois des études. Ces réactions au site d'injection ont généralement été d'intensité légère et n'ont d'ordinaire pas conduit à une sortie d'étude. Les patients peuvent recevoir un traitement symptomatique pour les soulager, tout en continuant le traitement. Un autre site d'injection doit être utilisé chaque semaine pour les injections ultérieures. Des petits nodules sous-cutanés au site d'injection ont été observés très fréquemment au cours des études cliniques, ce qui est cohérent avec les propriétés connues des formulations poly (D,L-lactide-co-glycolide) des microsphères de polymère. La plupart de ces nodules étaient asymptomatiques, n'influaient pas sur la participation à l'étude et disparaissaient au bout de 4 à 8 semaines. **Immunogénicité** Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par BYDUREON peuvent développer des anticorps anti-exénatide. Chez la plupart des patients développant des anticorps, les taux d'anticorps a diminué au cours du temps.La présence d'anticorps (taux élevés ou faibles) ne prédit en rien le contrôle glycémique pour un patient donné. Dans les études cliniques avec BYDUREON, approximativement 45 % des patients avaient un faible taux d'anticorps anti-exénatide à la fin de l'étude. Globalement le pourcentage de patients avec anticorps était homogène à travers les études cliniques. Globalement, le contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub>) était comparable à celui observé chez les patients sans anticorps. En moyenne dans les études de phase 3, 12 % des patients avaient un taux plus élevé d'anticorps. La réponse glycémique à BYDUREON était absente à la fin de la période contrôlée des études pour une partie d'entre eux ; 2,6 % des patients avec un taux élevé d'anticorps n'ont pas eu d'amélioration de la glycémie alors que 1,6 % des patients sans anticorps n'ont pas non plus présenté d'amélioration de la glycémie.Les patients avec anticorps anti-exénatide ont tendance à présenter plus de réactions au site d'injection (par exemple : rougeur de la peau et démaquageon), en revanche, les taux et les types d'effets indésirables étaient similaires à ceux observés chez les patients sans anticorps anti-exénatide. Au cours de l'étude de 30 semaines et des deux études de 26 semaines, l'incidence des réactions au site d'injection potentiellement immunogènes (le plus souvent prurit avec ou sans érythème) était de 9 % chez les patients traités par BYDUREON. Ces réactions étaient moins fréquemment observées chez les patients sans anticorps (4 %) comparé aux patients avec anticorps (13 %), avec une incidence plus grande chez ceux avec un taux d'anticorps plus élevé. L'étude d'échantillons sanguins avec anticorps anti-exénatide n'a montré aucune réaction croisée significative avec des peptides endogènes similaires (glucagon ou GLP-1).**Perte de poids rapide** Dans une étude à 30 semaines, approximativement 3 % (n=4/148) des patients traités par BYDUREON ont présenté au moins une période de perte de poids rapide (perte de poids supérieure à 1,5 kg/semaine enregistrée entre deux visites d'étude consécutives). **Augmentation de la fréquence cardiaque** Une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque (FC) de 2,6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (74 bpm) a été observée lors de l'analyse poolée des études cliniques avec BYDUREON. Quinze pour cent des patients traités par BYDUREON ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm ; environ 5% à 10% des patients au sein des autres groupes de traitement ont présenté des augmentations moyennes de la FC ≥ 10 bpm. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.**Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **5.TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca AB -SE-151 85 Södertälje -Suède **6.NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/11/696/003-004 **7.STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01-2015

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

# LES INHIBITEURS mTOR : NOUVEL OUTIL THÉRAPEUTIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE.

## EXPÉRIENCE DE L'ÉQUIPE MULTIDISCIPLINAIRE DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

V. Dekeuleneer (1), T-A Ho (2), K. Van Rijckevorsel (3), Y. Sznajder (4), M-C. Nassogne (5), N. Godefroid (5), A-S. Derouaux (6), Y. Pirson (2)

### mTOR inhibitors: a new treatment option in the management of tuberous sclerosis complex. Experience of the multidisciplinary team at Saint-Luc University Clinics

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystemic disorder requiring a multidisciplinary approach. Until recently, only symptomatic treatments were available. Over the last years, however, the treatment of TSC has been revolutionized by the proven usefulness and efficacy of mTOR inhibitors offering a multisystemic and targeted approach.

A Center for congenital neurocutaneous diseases has recently been created at the Saint-Luc University Clinics, proposing multidisciplinary consultations, especially for TSC patients.

#### What is already known about the topic?

- Tuberous sclerosis: disease characterized by an overactivation of the mTOR pathway
- Usefulness of mTOR inhibitors (sirolimus and everolimus) in the management of severe tuberous sclerosis manifestations

#### What does this article bring up for us?

- Updated diagnostic criteria for tuberous sclerosis
- Indications, practical aspects, and perspectives of orally and topically administered rapamycin based on the experience of the multidisciplinary team at the Saint-Luc University Clinics
- Pertinence and usefulness of the multidisciplinary team in tuberous sclerosis management.

### KEY WORDS

Tuberous sclerosis complex, mTOR inhibitors, multidisciplinary

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection multisystémique, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

Jusqu'il y a peu, les possibilités de traitement dans les atteintes graves de cette affection, se limitaient à des traitements symptomatiques.

Ces dernières années ont vu apparaître une révolution dans la prise en charge de la STB, avec mise en évidence de l'intérêt et de l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de la voie mTOR, premières molécules ayant une action ciblée et multisystémique.

Le Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales a été créé il y a peu aux Cliniques universitaires Saint-Luc, avec mise en place de consultations multidisciplinaires, notamment pour les patients atteints de STB.

#### Que savons-nous à propos ?

- Sclérose tubéreuse de Bourneville : maladie dans laquelle il existe une hyperactivation de la voie mTOR
- Intérêt des inhibiteurs mTOR (sirolimus, everolimus) dans la prise en charge des atteintes sévères de la STB

#### Que nous apporte cet article ?

- Critères diagnostiques mis à jour de la STB
- Indications, modalités pratiques et perspectives des traitements par inhibiteurs de la voie mTOR, via l'expérience de l'équipe multidisciplinaire des Cliniques universitaires Saint-Luc
- Importance et intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire dans la STB.

## INTRODUCTION

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection autosomique dominante. Sa prévalence est estimée à environ 1/ 10000. Près de 1000 personnes devraient en être atteintes en Belgique.

La maladie est cependant sous-diagnostiquée car certains patients sont paucisymptomatiques, voire asymptomatiques.

Cette affection est causée par une mutation du gène TSC1 (pour *Tuberous Sclerosis Complex 1*) (9q34) ou TSC2 (16p13). Fonctionnant comme des gènes suppresseurs de tumeurs, ils codent respectivement pour l'hamartine et la tubérine.

La STB est caractérisée par le développement de tumeurs bénignes (hamartomes) dans divers organes : cerveau, peau, reins le plus souvent ; yeux, cœur et poumons de façon moins fréquente.

Les critères diagnostiques ont fait l'objet d'un consensus d'experts en 2012.

## Critères diagnostiques en 2012 (1)

### A. Critère diagnostique génétique

(principal changement par apport aux critères de 1998) (2)

L'identification d'une mutation reconnue comme pathogène dans un des 2 gènes TSC1 ou TSC2 suffit à établir le diagnostic de STB.

Notons que la mutation d'un des gènes responsables n'est identifiée que chez 80% des patients STB. Un résultat négatif n'exclut dès lors pas le diagnostic : on doit alors faire appel aux critères cliniques déclinés plus bas.

NB : le Centre de génétique des Cliniques universitaires Saint-Luc est le seul des huit centres de génétique nationaux qui réalise en routine l'étude des deux gènes responsables connus à ce jour, dans un but diagnostique.

### B. Critères diagnostiques cliniques

#### Critères majeurs

1. Macules hypopigmentées ( $\geq 3$ , minimum 5mm de diamètre)
2. Angiofibromes ( $\geq 3$ ) ou plaque céphalique fibreuse
3. Fibromes unguéaux ( $\geq 2$ )
4. Plaque « peau de chagrin »
5. Hamartomes rétinien multiples
6. Dysplasies du cortex cérébral\*
7. Nodules sous-épendymaires
8. Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA)
9. Rhabdomyome cardiaque
10. Lymphangioliomyomatose (LAM)\*\*
11. Angiomyolipomes (AML) ( $\geq 2$ )\*\*

#### Critères mineurs

1. Lésions cutanées hypopigmentées en « confettis »
2. Puits de l'émail dentaire ( $> 3$ )
3. Fibromes intra-oraux ( $\geq 2$ )
4. Patch achromique de la rétine
5. Multiples kystes rénaux
6. Hamartomes extra-rénaux

Diagnostic définitif : 2 critères majeurs ou un critère majeur avec  $\geq 2$  critères mineurs

Diagnostic possible : un critère majeur ou  $\geq 2$  critères mineurs

\* Inclut les tubers et anomalies de migration de la substance blanche

\*\* La combinaison des 2 critères cliniques majeurs (LAM et AML) sans autre critère ne permet pas de poser un diagnostic définitif.

Le caractère multisystémique de cette affection rend compte de l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire, afin d'optimiser la mise au point diagnostique, le suivi et la prise en charge thérapeutique. C'est ce que notre groupe a mis en place aux Cliniques universitaires Saint-Luc sous l'égide du Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales : une consultation multidisciplinaire est organisée tous les 3 mois, permettant aux patients atteints de consulter différents médecins concernés (neurologue adulte/pédiatrique, néphrologue adulte/pédiatrique, généticien et dermatologue), dans les mêmes locaux, au cours de la même demi-journée. La consultation est suivie d'une réunion des différents intervenants et un compte-rendu commun est rédigé.

La démonstration récente de l'efficacité des inhibiteurs de la voie mTOR dans la STB a révolutionné sa prise en charge. Cet article fait état des premiers résultats de notre équipe.

## MISE AU POINT ET RÉSULTATS DU TRAITEMENT PAR LES INHIBITEURS mTOR

C'est l'identification des deux gènes responsables de la maladie qui, en permettant de comprendre comment se formaient ces tumeurs, a ouvert la voie au traitement médical. Une découverte cruciale fut que les protéines codées par ces deux gènes forment un complexe qui inhibe physiologiquement la voie de signalisation mTOR (pour *mammalian Target Of Rapamycine*), qui a un rôle central dans le contrôle physiologique de la prolifération cellulaire. Il est apparu que lorsqu'une de ces protéines est déficiente en raison d'une mutation de TSC1 ou de TSC2, l'activation excessive de cette voie de signalisation mTOR conduit, dans les tissus où se produit une deuxième mutation somatique, à la prolifération tumorale qui va constituer l'hamartome.

D'où l'utilisation des inhibiteurs mTOR (déjà utilisés en greffe d'organe) : le sirolimus ou rapamycine (Rapamune®) ou l'everolimus (Certican®).

L'effet de ces médicaments a d'abord été testé dans des modèles animaux puis chez quelques patients ayant un volumineux hamartome cérébral ou rénal. Les résultats étant favorables, des essais cliniques ont été conduits chez des patients ayant des manifestations rénales (3), pulmonaires (3), et cérébrales (4).

Les résultats en sont impressionnants et concordants : après 6 mois de traitement, la taille des tumeurs dans ces différents organes se réduit de plus de 30% chez 75% des patients (5). Dans deux essais cliniques récemment rapportés utilisant l'everolimus et portant sur 117 patients traités pour astrocytome cérébral (84% âgés de moins de 18 ans) et 118 traités pour un AML rénal, une réduction de taille de plus de 50% des tumeurs visées est obtenue, au bout d'un an, chez respectivement 35 et 42% des patients (6,7). Au terme du suivi actuel (19-33 mois ; moyenne 28 mois), les lésions continuent à décroître ou en tout cas se

stabilisent. Ces médicaments entraînent cependant assez souvent quelques effets secondaires, dont les principaux sont des stomatite et infections des voies respiratoires (8,9).

La rapamycine a également été essayée en usage topique à des concentrations allant de 0,003 % à 1%, pour le traitement des angiofibromes de la face, avec des résultats très encourageants tant sur la taille que sur l'aspect érythémateux des lésions (21-33).

## RAPAMYCINE *PER OS* DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA STB : INDICATIONS, MODALITES PRATIQUES, ET PERSPECTIVES

### En néphrologie

#### Introduction

Les manifestations rénales de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) sont la cause la plus fréquente de décès chez l'adulte qui en est atteint. Des lésions rénales sont observées chez les 2/3 des patients (10). Elles comportent principalement des kystes et des AML rénaux.

Les AML sont composés, comme le nom l'indique, de tissu adipeux, musculaire et vasculaire. Ils sont souvent multiples et bilatéraux (Figure 1). Leur prévalence augmente avec l'âge et atteint 70 à 90% chez l'adulte (11). Leur complication la plus redoutable est l'hémorragie spontanée, qui peut menacer le pronostic vital et nécessite généralement le recours en urgence à une embolisation, voire une néphrectomie partielle. Ces traitements amputent significativement la fonction des reins, et quand ils sont réalisés de manière répétée, peuvent aboutir à une insuffisance rénale chronique, évoluant parfois jusqu'au stade terminal. Le risque d'hémorragie est proportionnel à la taille de l'AML et devient sérieux au-dessus de 4 cm de diamètre.

L'objectif d'un traitement par inhibiteur de mTOR est de bloquer la croissance des AML rénaux, et, partant, de diminuer le risque d'hémorragie qui y est associé.

Les experts recommandent aujourd'hui d'instaurer un traitement par inhibiteur de mTOR chez les patients STB présentant un AML en croissance, atteignant un diamètre de plus de 3 cm (12).

#### **Patients STB traités à Saint-Luc pour AML**

Aucun des 2 inhibiteurs de mTOR actuellement disponibles sur le marché belge, à savoir le sirolimus et l'everolimus, n'est à ce jour enregistré officiellement dans l'indication STB. Cependant, convaincus par les résultats publiés et sur base des recommandations internationales, nous avons proposé aux patients concernés un traitement compassionnel par inhibiteur de mTOR dès 2012. Ces patients ayant bien entendu été informés des bénéfices et inconvénients potentiels du traitement et ayant donné leur consentement.

Nous avons traité jusqu'à présent 12 patients atteints de STB et présentant les critères rénaux mentionnés plus haut. Les caractéristiques de base des patients sont résumées dans le tableau I.

Onze patients sont actuellement sous traitement, depuis une durée allant de 4 à 36 mois : 10 patients sous sirolimus et 1 patient sous everolimus. Le traitement a dû être arrêté définitivement chez une patiente en raison de la survenue d'une pneumopathie, après 2 mois de traitement. Les doses de sirolimus prescrites vont de 1.5 à 7 mg/j (3.7 mg/j en moyenne), tandis que le patient sous everolimus le prend à raison de 0.75 mg/j. Le taux sanguin résiduel est monitoré régulièrement. Les effets secondaires recensés sont : acné (n=5), aphtes (n=5), diarrhée (n=3), œdème des membres inférieurs (n=1), albuminurie (n=2), leucopénie (n=2), toux (n=1), pneumonie (n=1).



Figure 1. Patient de 32 ans présentant de multiples angiomyolipomes bilatéraux, dont le plus volumineux au sein du rein gauche a déjà été embolisé

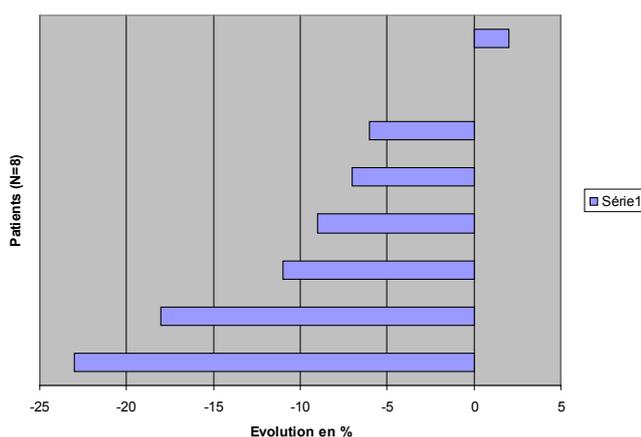
**Tableau I. Caractéristiques de base des patients**

	Age	Sexe	Génotype	GFR	HTA	Atcd rénal	Atcd neuro	Atcd pneumo
1	13	F	NI	109	-	-	E, SEGA	-
2	21	M	TSC1	93	-	embol	E	-
3	21	F	TSC2	129	-	-	E	-
4	22	M	TSC2	123	-	-	E	LAM, PNO
5	25	F	TSC2	71	-	embol, néphrect	E	LAM, PNO
6	26	M	TSC2	91	-	-	E	-
7	30	M	TSC2	83	+	-	SEGA	-
8	32	M	TSC2	93	-	embol	E	-
9	34	F	TSC2	110	-	-	E	LAM
10	36	M	TSC2	119	-	-	E	-
11	51	F	TSC2	65	+	embol	E	-
12	62	F	NI	47	-	embol, néphrect	-	LAM

Légende : GFR, taux de filtration glomérulaire (MDRD) ; HTA, hypertension ; Atcd, antécédent ; F, féminin ; M, masculin ; NI, non identifié ; embol, embolisation ; néphrect, néphrectomie ; E, épilepsie ; SEGA, astrocytome subépendymaire à cellules géantes ; LAM, lymphangiomeiomyomatose ; PNO, pneumothorax.

La réponse au traitement est évaluée par imagerie (CT ou IRM). Nous avons à ce jour pu évaluer la réponse à 1 an chez 8 patients : on observe une réduction de la somme totale des diamètres des AML de 6 à 23% chez 6 patients, une stabilité chez un patient (alors que les AML progressaient avant l'instauration du traitement), et une majoration de 2% chez une patiente (évolution antérieure inconnue). Ces résultats sont illustrés par la Figure 2.

**Figure 2. Evolution de la somme des diamètres des AML à 1 an**



Nos résultats sont moins spectaculaires que ceux rapportés dans les publications antérieures (7, 13, 14, 15). D'après nous, la raison principale en est que la dose de sirolimus ou d'everolimus administrée à nos patients est plus faible que celle utilisée dans les études, mais par conséquent probablement mieux tolérée à long terme. En effet, plutôt que de donner une dose fixe et d'emblée élevée comme dans l'essai clinique de Bissler *et al.* (7), nous avons préféré initier le traitement en majorant progressivement la dose,

et adopter comme dose d'entretien celle qui permet d'atteindre un taux résiduel entre 5 et 10 ng/ml (comme chez nos patients greffés), afin de minimiser les effets secondaires, sachant que l'objectif n'est pas de réduire la taille des hamartomes de 30 à 50%, mais bien de bloquer leur croissance.

Ajoutons que l'instauration de ce traitement à visée néphrologique permet, parallèlement, d'engranger des bénéfices extra-rénaux, appréciés des patients et de leurs familles : régression parfois spectaculaire des angiofibromes faciaux, diminution de la fréquence, de la durée ou de la sévérité des crises d'épilepsie, et amélioration –qui reste à objectiver– des capacités neurocognitives et des troubles du comportement.

### En neurologie

Les trois principales lésions cérébrales associées à la STB sont les hamartomes glioneuronaux (tubers corticaux), les nodules sous-épendymaires (NSE) et les astrocytomes à cellules géantes (appelés subependymal giant cell astrocytoma ou SEGA). Des amas de cellules situés sur les bords des ventricules forment des tumeurs cérébrales bénignes appelées nodules sous-épendymaires (NSE). Ces NSE peuvent (environ dans 5-10 % des cas) grossir sous la forme d'astrocytomes à cellules géantes (SEGA). Lorsque ces SEGA sont situés autour du trou de Monro, ils peuvent l'obstruer et provoquer une hypertension intracrânienne. Les SEGA apparaissent chez l'enfant et l'adolescent et peuvent continuer à grossir chez l'adulte. C'est pourquoi il est nécessaire de rechercher systématiquement ces lésions et de les surveiller avec des IRM cérébrales régulières afin de les détecter et de les traiter préventivement avant l'apparition des signes d'hypertension intracrânienne (16).

Jusque récemment, seule une prise en charge chirurgicale pouvait être proposée mais n'était pas toujours possible si la lésion était volumineuse sans risque de séquelles. Le recours aux inhibiteurs de la voie mTOR a modifié la prise en charge thérapeutique de ces lésions, en permettant de diminuer leur volume (4, 6, 8).

Les recommandations internationales indiquent l'instauration d'un traitement par inhibiteur de mTOR chez les patients, dès l'âge de 3 ans, présentant un SEGA en croissance et asymptomatique, ou inopérable (12).

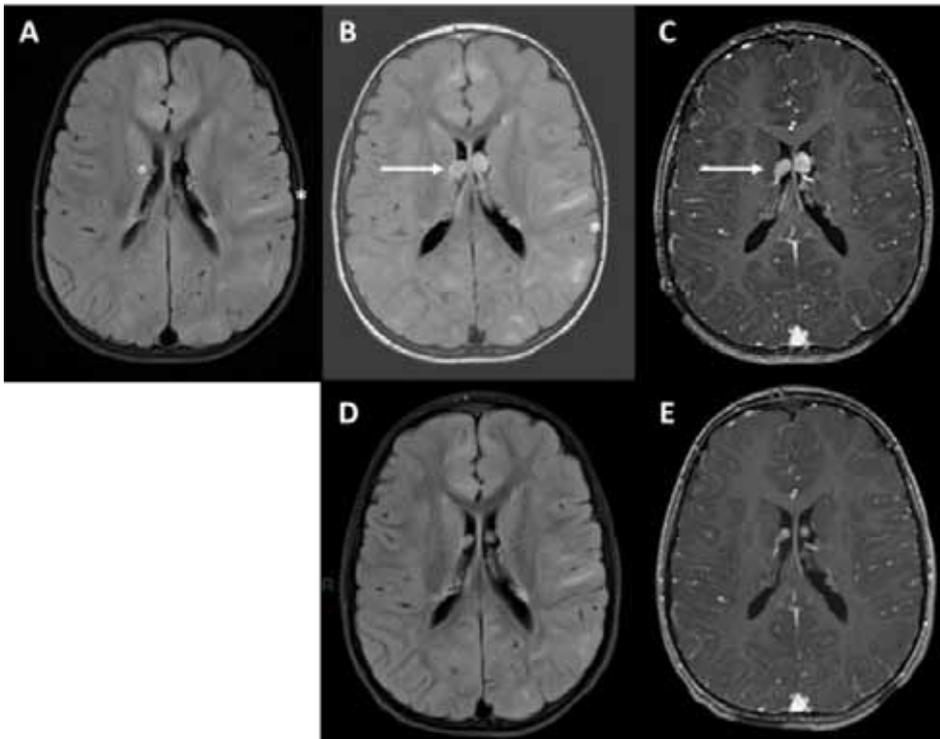
Deux enfants ont bénéficié à Saint-Luc de ce traitement dans le cadre de lésions cérébrales évolutives (illustration par le cas clinique).

### Cas clinique

X. est suivi pour une sclérose tubéreuse de Bourneville diagnostiquée pendant la grossesse suite à la découverte de rhabdomyomes intracardiaques. Il a développé à l'âge de 5 mois un syndrome de West (épilepsie du

nourrisson avec spasmes en flexion et hypsarythmie à l'électroencéphalogramme), traité par Vigabatrin et Topiramate avec une stabilisation des crises d'épilepsie. Il présente un déficit cognitif. X a bénéficié d'un suivi régulier sur le plan de l'imagerie cérébrale. Lors d'un contrôle d'IRM cérébrale réalisé à l'âge de 5 ans, on note une majoration de taille avec prise de contraste de deux nodules sous-épendymaires (Figure 3b et c). Ces modifications laissent suspecter une évolution vers un astrocytome à cellules géantes. X a bénéficié d'un traitement par inhibiteur de mTOR (Everolimus) avec une stabilisation et même une légère diminution de volumes des lésions deux ans plus tard (Figure 3d et e). Sur le plan clinique, il n'y a pas eu de récurrence de crise d'épilepsie et on note une stabilisation sur le plan comportemental. Il a présenté pendant cette période deux pneumonies et une aphtose ayant bien répondu aux traitements habituels. Aucune anomalie n'a été mise en évidence sur le plan biologique en dehors des épisodes infectieux.

Figure 3. Coupes axiales d'IRM cérébrales réalisées à différents âges chez un enfant atteint de STB



Légende : Coupes axiales d'IRM cérébrales réalisées à l'âge de 3 ans (A), de 5 ans (B et C) et de 7 ans (D et E). Séquences FLAIR (A, B & D) et séquences pondérée en T1 avec injection de gadolinium (C, E). On retrouve les lésions habituelles hyperintenses en séquence FLAIR de type tubers corticaux (\*) ainsi que des nodules sous-épendymaires (°). Notons la majoration de taille avec prise de contraste de nodules sous-épendymaires laissant suspecter une évolution vers des lésions de type astrocytome à cellules géantes (↑), puis une stabilisation des lésions avec le traitement.

## RAPAMYCINE TOPIQUE DANS LA STB

### Introduction

Les angiofibromes du visage (Figure 4), se présentent sous forme de papules de couleur chair à érythémateuse, apparaissant dans l'enfance. Ces lésions, souvent localisées de façon symétrique, au niveau des sillons nasogéniens, des joues, et du menton, augmentent en nombre, en épaisseur et en taille à l'adolescence.

Figure 4. Angiofibromes du visage



Les angiofibromes sont présents chez plus de 80% des adultes présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville, et représentent fréquemment une gêne esthétique et sociale importante. L'apparition de ces derniers pourrait être favorisée par les dommages causés par l'exposition solaire (17).

Auparavant, les seuls traitements disponibles étaient des ablations : cryothérapie, shave-coagulation de lésions, traitements laser (CO<sub>2</sub> ou colorant pulsé) (18, 19). Cependant, de multiples récurrences ont été observées, et ces traitements, souvent douloureux, nécessitent chez certains patients la réalisation d'une anesthésie générale.

Depuis la mise en évidence de l'efficacité secondaire de la rapamycine *per os* (prise pour un autre motif) sur les angiofibromes du visage (20), plusieurs équipes ont rapporté l'effet favorable de la rapamycine en utilisation topique dans le traitement de ces angiofibromes (21-33), positionnant la rapamycine topique comme une alternative efficace et sûre par rapport aux traitements ablatifs.

L'étude la plus longue s'étend sur 30 mois (30).

### Expérience aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Nous utilisons la rapamycine topique 0,1 % pet. depuis avril 2013, à titre compassionnel, avec consentement éclairé des patients.

Tous les patients présentant une STB, demandeurs d'une prise en charge thérapeutique des angiofibromes et ne répondant pas aux critères d'un traitement *per os*, peuvent bénéficier du traitement. L'âge minimal requis pour l'introduction du traitement étant de 3 ans (par analogie à la rapamycine *per os*, indiquée dans le traitement des SEGA inopérables dès l'âge de 3 ans).

La préparation magistrale est réalisée à la pharmacie de l'hôpital (comprimés de rapamycine écrasés dans de la vaseline).

Notre cohorte comporte actuellement 13 patients (6 enfants et 7 adultes), dont les caractéristiques sont décrites dans le tableau ci-dessous (Tableau II).

La rapamycine topique 0,1% pet. a été appliquée à raison de 1 à 2 x/j durant 6 mois, puis espacement des applications.

Les patients ont été revus à 1 mois de traitement, à 2 mois de traitement et à 6 mois, puis tous les 3 à 6 mois.

L'efficacité a été évaluée sur base de photographies à chaque RDV et de l'évaluation subjective des patients et/ou de leurs parents (en terme de pourcentage d'amélioration) (Tableau II). La sécurité a été évaluée sur base des effets secondaires décrits à chaque consultation et réalisation de prises de sang régulières.

Le suivi actuel moyen est de 14,5 mois (1 mois-27 mois).

Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature : au bout de 2 à 4 semaines, les angiofibromes pâlisent et ensuite s'aplatissent dans les semaines qui suivent. (Figures 5a-b, 7a-b).

Nous avons par ailleurs observé que l'amélioration clinique est d'autant plus rapide et importante, que le traitement est débuté tôt dans l'enfance (lorsque les angiofibromes sont encore peu nombreux et plats).

La rapamycine topique peut néanmoins être également utilisée chez l'adulte présentant des angiofibromes plus volumineux, avec obtention de bons résultats cosmétiques, mais d'apparition plus tardive.

L'arrêt du traitement entraîne une récurrence des lésions ; 3 applications/semaine permettent de maintenir le résultat obtenu (30) (Figures 6a-6b).

L'effet secondaire principal est l'apparition d'une dermatite irritative (7/13), et ce d'autant plus que le nombre d'applications quotidiennes est élevé.

**Tableau II. Caractéristiques des patients traités par rapamycine topique et évaluation subjective du traitement**

Patient n°	Sexe	Age (*)	Génotype	Effets secondaires	% amélioration estimé à 1mois		à 6 mois		à 12 mois		Durée TTT
					P	F	P	F	P	F	
1	F	51 ans	NI	Irritation ++	0 %	/	/	/	/	/	1 m stop
2	F	62 ans	NI	Acné, cosmétique	20 %	/	35%	/	>50%	/	24 m
3	F	25 ans	TSC2-PKD1	Irritation	25 %	/	65%	/	/	/	14 m
4	G	31 ans	TSC2	/	20 %	/	60%	/	/	/	12 m puis per os
5	G	19 ans	NI	/ cosmétique	70 %	/	75%	75%	/	/	6 m
6	F	18 ans	TSC2	Irritation, cosmétique	30 %	/	45%	/	>50%	/	14 m
7	F	12 ans ½	NI	cosmétique	oui	/	/	/	/	/	14m
8	G	16 ans ½	NI	Acné, Irritations	25 %	/	/	/	70%	40%	18 m
9	F	32 ans	TSC2-PKD1	/ application irrégulière	?	/	/	/	/	/	7 m
10	F	15 ans ½	TSC1	Irritation initiale	40 %	/	60%	80%	90%	/	21 m
11	F	5 ans ½	NI	Irritation, cosmétique	/	20-30%	/	60%	/	/	27m stop l'été récursive reprise
12	G	4 ans ½	NI	Irritation, cosmétique	/	/	/	/	/	70 %	11m
13	G	3 ans ½	TSC2	/	/	/	/	80%	/	/	6m Stop Récursive reprise

(\*) Age à l'introduction du traitement

Légende : G = garçon ; F = fille ; NI = non identifié ; P = personnel ; F = familial

Une seule patiente (adulte) a arrêté le traitement au bout d'un mois en raison de la survenue de phénomènes irritatifs importants (à 2 applications/j). Pour les autres patients, la réduction du nombre d'applications à une application par jour a permis une disparition de la dermite irritative.

Des prises de sang avec hémogramme et dosage sérique du sirolimus ont été faites chez tous les patients à 1 mois, 2 mois et 6 mois du début du traitement. Aucune anomalie n'a été observée et le sirolimus n'était pas détectable dans le sang.

Figure 5a. Enfant âgée de 5 ans et demi. Angiofibromes des joues. Angiofibromes en plaque du front. Avant traitement



Figure 5b. Après 7 mois d'application de la rapamycine topique 0,1% 1x/j. Nette diminution de l'érythème et du relief des angiofibromes



Figure 6a. Même enfant, après 7 mois d'application du traitement



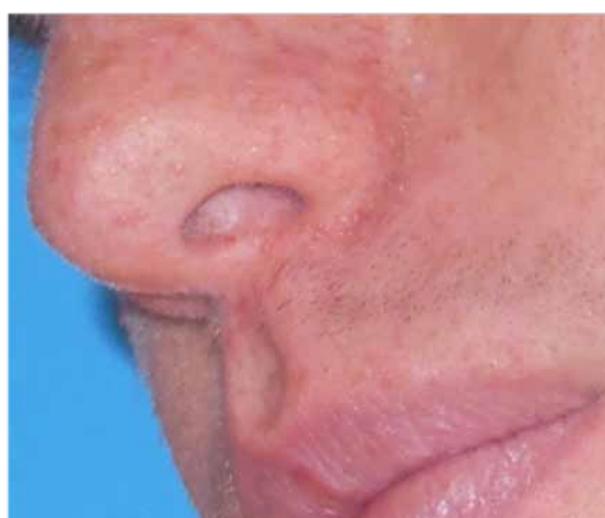
Figure 6b. Récidive à l'arrêt de l'application du traitement (3 mois d'arrêt)



Figure 7a. Patient âgé de 19 ans, avant



Figure 7b. Après un mois de traitement. Diminution nette de l'aspect érythémateux



## CONCLUSION

Jusqu'il y a peu, les possibilités de traitement dans les atteintes graves de la STB, se limitaient à des traitements symptomatiques ou ablatifs : usage d'antiépileptiques, voire interventions neurochirurgicales en cas d'épilepsie, exérèse chirurgicale de tumeurs neurologiques ou rénales se soldant souvent par des séquelles fonctionnelles.

Le sirolimus et l'everolimus, en inhibant la voie mTOR (hyperactivée dans la STB), sont les premières molécules permettant d'infléchir le cours de la maladie et d'éviter potentiellement le recours à la chirurgie.

Comme on l'a vu, ce traitement a permis, chez une majorité de nos patients, de réduire la taille des AML et partant, leur risque d'hémorragie. Grâce à une stratégie de dosage prudente, les effets secondaires que nous avons rencontrés ont été acceptables.

L'administration d'everolimus chez 2 enfants présentant des SEGA, a permis une stabilisation et même une légère diminution de volume des lésions.

Notre expérience concernant l'usage de la rapamycine topique dans la prise en charge des angiofibromes de la sclérose tubéreuse de Bourneville permet de confirmer

l'efficacité et la sécurité de ce traitement (du moins à court terme), y compris chez les enfants. Davantage d'études devront être réalisées afin de déterminer la concentration optimale, le véhicule optimal, les modalités d'application, ainsi que la sécurité à long terme.

Nous participons actuellement à des études concernant l'effet potentiel des inhibiteurs mTOR sur l'épilepsie (34, 35, étude EXIST-3, étude EPISTOP) et les désordres neuropsychiatriques associés (« TAND » : tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders) (études TRON, RAPT, RAPIT) (36).

Nous sommes également impliqués dans le registre TOSCA, suivant prospectivement environ 2000 patients, issus de 25 pays répartis dans 4 continents.

Nous soutenons par ailleurs les associations de patients STB en France (ASTB : Association Sclérose Tubéreuse de Bourneville) et en Flandre (TSIV : Tubereuze Sclerosis in Vlaanderen).

Un suivi multidisciplinaire se révèle de plus en plus indispensable afin d'offrir aux patients et à leurs familles une prise en charge globale et des soins de qualité optimale.

## RÉFÉRENCES

1. Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update : recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neuro* 2013 ; 49 : 243-54.
2. Roach E, Gomez M, Northrup H. tuberous sclerosis complex consensus conference : revisited clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998 ; 13 :624-628.
3. Bissler J, McCormack F, Young L *et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 140-51.
4. Krueger DA, Care MM, Holland K, *et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(19):1801-11.
5. Pirson Y. Tuberous sclerosis complex-associated kidney angiomyolipoma : from contemplation to action. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1680-1685.
6. Franz DN, Belousova E, Sparagana S *et al.* Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1) : a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 125-32.
7. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E *et al.* Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013 ; 381 :817-824.
8. Franz DN, Belousova E, Sparagana S *et al.* Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex : 2 -year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 :1513-20.
9. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E *et al.* Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis : extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2015.
10. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex : Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int* 2006 ;70 :1777-1782.
11. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. *Lancet* 2008 ;372 :657-668.
12. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management : Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Paediatric Neurology* 2013;49:255-265.
13. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR, McCartney DL, Cox JA, Serra AL *et al.* Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis : a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011;17:4071-4081.
14. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S, Sagalowsky A, DiMario FJ Jr, Miles D *et al.* Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis : kidney angiomyolipomas and other tumors regress and VEGF-D levels decrease. *PLoS One* 2011;6:e23379.
15. Cabrera-Lopez C, Marti T, Catala V, Torres F, Mateu S, Ballarin J *et al.* Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis : a two years trial. *Orphanet J of Rare Dis* 2012;7:87.
16. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006; 355: 1345-56.
17. Tyburczy ME, Wang JA, Li S, *et al.* Sun exposure causes second-hit mutations and angiofibromas development in tuberous sclerosis complex. *Hum Mol Genet* 2014 ; 23 (8) : 2023-9

## RÉFÉRENCES

18. Song MG, Park KB, Lee ES. Resurfacing of facial angiofibromas in tuberous sclerosis patients using CO2 laser with flashscanner. *Dermatol Surg* 1999 ; 25(12) : 970-973.
19. Papadavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NPJ. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2002 ; 147 : 337-342.
20. Hofbauer GF, Marcollo-Pini A, Corsenca A, et al. The mTOR inhibitor rapamycin significantly improves facial angiofibroma lesions in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2008 ; 159(2) : 473-475.
21. Haemel A, O'Brian A, Teng J. Topical rapamycin : a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol* 2010 ; 146 : 715-718.
22. McNamara EK, Curtis AR, Fleischer AB. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. *J Dermatolog Treat* 2010 ; 23 : 46-48.
23. Mutizwa MM, Berk DR, Anadkat MJ. Treatment of facial angiofibromas with topical application of oral rapamycin solution (1mg/mL(-1)) in two patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2011 ; 165(4) : 922-3.
24. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex: a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. *Br J dermatol* 2011 ; 165(4) : 912-6.
25. Deklotz CM, Ogram AE, Singh S, Dronavalli S, Mac Gregor JL. Dramatic improvement of facial angiofibromas in tuberous sclerosis with topical rapamycin: optimizing a treatment protocol. *Arch Dermatol* 2011 ; 147(9) : 1116-7.
26. Salido R, Garnacho-Saucedo G, Cuevas-Asencio I, Ruano J, Galan-Gutierrez M, Vélez A, Moreno-Gliménez JC. Sustained clinical effectiveness and favourable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis-associated facial angiofibromas. *J Eur Acad Venereol* 2012 ; 26(10) : 1315-8.
27. Foster RS, Bint LJ, Halbert AR. Topical 0,1 % rapamycin for angiofibromas in paediatrics patients with tuberous sclerosis: a pilot study of four patients; *Australas J Dermatol* 2012 ; 53 (1) : 52-6.
28. Koenig M, Hebert A, Roberson J, et al. Topical rapamycin therapy to alleviate the cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex : a double-blind, randomized, controlled trial to evaluate the safety and efficacy of topical applied rapamycin. *Drugs R D*. 2012 ; 12 : 121-126.
29. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A et al. First left-right comparative study of topical rapamycin versus vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol* 2013 ; 169(6) : 1314-8.
30. Tu J, Foster RS, Bint LJ et al. Topical rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous sclerosis : follow up of a pilot study and promising future directions. *Australas J dermatol* 2014 ; 55 : 63-69.
31. Dill PE, De Bernardis G, Weber P, Lösch U. Topical everolimus for facial angiofibromas in the tuberous sclerosis complex. A first case report. *Pediatr Neurol* 2014 ; 51 (1) : 109-13.
32. Balestri R, Neri I, Patrizi A, Angileri L, Ricci L, Magnano M. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Jan;29(1):14-20.
33. Pynn EV, Collins J, Hunasehally PR, Hugues J. Successful topical rapamycin treatment for facial angiofibromata in two children. *Pediatr Dermatol* 2015 ; 32 (3) : 120-3.
34. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2013 ; 74(5) : 679-87.
35. Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, et al. Mammalian target of rapamycine inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2014 ; 164(5) : 1195-200.
36. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015 ; 14(7) : 733-45.

## AFFILIATIONS

- (1) Service de Dermatologie,
  - (2) Service de Néphrologie,
  - (3) Service de Neurologie,
  - (4) Centre de Génétique humaine,
  - (5) Service de Pédiatrie,
  - (6) Pharmacie
- Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales,  
Institut des Maladies Rares,  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Bruxelles, Belgique

## Correspondance

Dr. VALÉRIE DEKEULENEER

Centre des Maladies Neuro-Cutanées Congénitales  
Institut des Maladies Rares  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Dermatologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

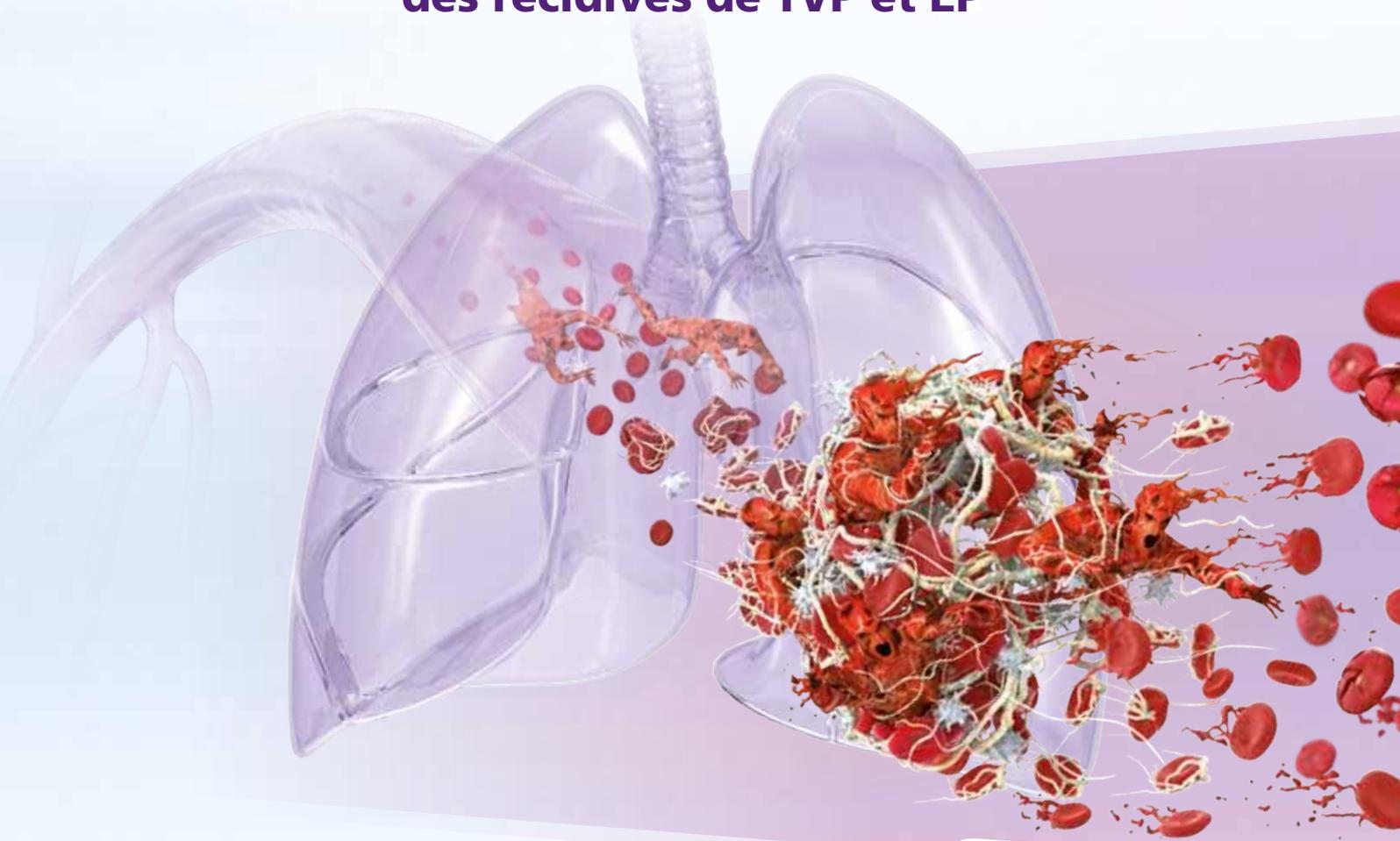
1<sup>er</sup> anti-Xa direct par voie orale



Le NACO le plus prescrit au monde<sup>1</sup>

**NOUVEAU REMBOURSEMENT**

**Traitement de l'EP et prévention  
des récurrences de TVP et EP<sup>2</sup>**



**Xarelto<sup>®</sup>,  
désormais 4 indications remboursées**



Prévention des AVC et  
des embolies systémiques<sup>2</sup>



Prévention des ETEV  
en cas de chirurgie  
orthopédique<sup>2</sup>



Traitement des TVP et  
prévention des récurrences sous  
forme de TVP et EP après  
une TVP aiguë<sup>2</sup>



Traitement des EP et  
prévention des récurrences sous  
forme de TVP et EP après  
une EP aiguë<sup>2</sup>

**NOUVEAU  
REMBOURSEMENT**

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 monohydratée), voir rubrique 4.4 du RCP. Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée) voir rubrique 4.4 du RCP. Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée) 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. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : 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 mg 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 facteurs(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 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 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. **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 en 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 le 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 ≤ 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 ≤ 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 inadéquate lors du 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 ≥ 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 chez 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 initiez 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 dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (voir rubriques 4.4 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) 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 < 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 : 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 intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes 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 rubrique 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 rubriques 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 de 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'AAAS ou de l'AAAS 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 (≥ 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 rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ≥ 1/10 ; fréquent ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare ≥ 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) ; thrombocytonémie (dont élévation de la numération plaquettaire) (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (peu fréquent). **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent) ; hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires** : hypertension, hématomes (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<sup>8</sup>, diarrhée, vomissements<sup>8</sup> (fréquent) ; sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires** : anomalie de la fonction hépatique (peu fréquent) ; ictere (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<sup>8</sup> (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 hémorragie)<sup>8</sup> ; insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)<sup>8</sup> (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<sup>8</sup>, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent) ; sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé<sup>8</sup> (rare). **Investigations** : élévation des transaminases (fréquent) ; élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines<sup>8</sup>, élévation de la LDH<sup>8</sup>, de la lipase<sup>8</sup>, de l'amylase<sup>8</sup>, des γ-GT<sup>8</sup> (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<sup>8</sup> (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire<sup>8</sup> (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 < 55 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 du 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 4.4 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 anti-coagulant. **Observations post-commercialisation** : Des cas d'angioedème et d'œdème allergique 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. Dans les essais de phase III poolés, ces événements ont été peu fréquents (≥ 1/1 000, < 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adverse.drug.reactions@fagg-afmps.be. **DELIVRANCE** : sur ordonnance médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer Pharma AG, D-13342 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 ; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024. **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** : 12/2014. 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.02.2015.2153

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

0800 11 119 questions@xarelto.be

## LA TUBERCULOSE : ÉPIDÉMIOLOGIE, ASPECT CLINIQUE ET TRAITEMENT

J.C. Yombi (1), U.N. Olinga (2)

### Tuberculosis: epidemiology, clinical aspects, and treatment

Tuberculosis (TB) is a contagious infectious disease caused by members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, and mainly by *Mycobacterium tuberculosis*. TB has been observed for over 120 centuries. In 2013, an estimated 9 million people contracted the disease and 1.5 million people died from it, including 360,000 HIV-positive subjects. The epidemic is now characterized by an increase in multidrug-resistant strains. A distinction can be made between pulmonary TB, the most common presentation (70-75% of cases), and extrapulmonary TB. In immunocompromised patients, more profound immunosuppression is associated with non-cavitary, extrapulmonary, and especially disseminated TB forms. Molecular techniques have greatly modified the diagnostic arsenal. While providing diagnostic results within 2 to 24 hours with a good sensitivity and specificity, these techniques are also sensitive to both rifampicin and isoniazid, which is useful for diagnosing the multidrug-resistant forms. The treatment is based on a combination of four first-line anti-TB agents, i.e., isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol.

#### What is already known about the topic?

Tuberculosis is declining around the world and is still treated with a four-drug regimen, administered during 6 to 9 months. Compliance and monitoring are essential to treatment success.

#### What does this article bring up for us?

The manuscript clarifies the role of each anti-TB agent in patient TB management and sheds light on the role of molecular techniques for diagnosing TB.

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis* principalement le *mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. La tuberculose existe depuis plus de 120 siècles. En 2013, selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million de personnes en sont décédées, dont 360 000 sujets VIH-positifs. Une des nouvelles caractéristiques de l'épidémie est une augmentation des souches multi-résistantes. On peut distinguer la tuberculose pulmonaire qui est la présentation la plus fréquente (70 à 75% des cas) de la tuberculose extra-pulmonaire. Chez les patients immunodéprimés, plus l'immunodépression est profonde, plus on va voir apparaître des formes non cavitaires, des formes extra-pulmonaires et surtout des formes disséminées. Les techniques moléculaires ont grandement modifié l'arsenal diagnostique. Elles permettent avec une bonne sensibilité et spécificité non seulement d'avoir une réponse rapide quant au diagnostic (entre 2 et 24 heures), mais également une sensibilité simultanée à la rifampicine et à l'isoniazide, ce qui est utile pour le diagnostic des formes multirésistantes. Le traitement met en œuvre une association de quatre anti-tuberculeux de première ligne que sont l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol.

#### Que savons-nous à propos ?

La tuberculose recule globalement dans le monde.

Son traitement est une quadrithérapie classique

Son traitement dure six à neuf mois et l'observance et le suivi sont indispensables pour le succès thérapeutique

#### Que nous apporte cet article ?

Il clarifie le rôle de chaque antituberculeux dans le traitement et apporte un éclairage sur la place des techniques moléculaires dans le diagnostic de la tuberculose.

#### KEY WORDS

Tuberculosis, IGRA, Mantoux test

## INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis* principalement le *mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch. La tuberculose existe depuis plus de 120 siècles. Le bacille de Koch a été découvert au 19<sup>e</sup> siècle, précisément en 1882. Autrefois soignée dans les *sanatoriums* par des cures de soleil et de plein air, la tuberculose a vu reculer son incidence au 20<sup>e</sup> siècle, grâce au développement de l'hygiène et à l'apparition des premiers antibiotiques tels que la streptomycine en 1943. En 2013, selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million de personnes en sont décédées, dont 360 000 sujets VIH-positifs. La maladie recule lentement chaque année et on estime que 37 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2013 grâce à un traitement et un diagnostic efficaces (1). Une des nouvelles caractéristiques de l'épidémie est une augmentation des souches multi-résistantes (2). Dans cet article, nous allons aborder l'épidémiologie, la pathogénèse, les aspects cliniques et le traitement des différentes formes de tuberculose. Le traitement des tuberculoses multirésistantes ne fait pas l'objet de cet article.

## L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

L'incidence de la tuberculose est variable dans le monde allant d'une incidence faible entre 0 et 9.9 pour 100 000 habitants par an dans les pays occidentaux (Amérique du nord et Europe), à des incidences extrêmement élevées, supérieures à 500 pour 100 000 habitants par an en Afrique du sud. Les continents les plus touchés sont l'Afrique et l'Asie du sud-est (3). Si on regarde les données de l'*European Center for Disease and Control* (ECDC) en 2013, on remarque que les républiques de l'ancienne Union Soviétique ont une incidence supérieure à 100 cas pour 100 000 habitants par an. L'Europe occidentale a une incidence inférieure à 10 cas pour 100 000 habitants par an (3).

L'incidence en Belgique n'a cessé de regresser passant de 30 pour 100 000 habitants par an en 1980 à une incidence de 8.8 pour 100 000 habitants/an en 2013. Au sein des trois régions belges, on constate une incidence de 6.6 pour 100 000 habitants par an en 2013 dans la région flamande et 7.2 cas pour 100 000 habitants par an pour la région wallonne. La région de Bruxelles Capitale maintient une incidence élevée à 26.2 pour 100 000 habitants par an. Cette incidence élevée s'observe également dans la plupart des grandes villes belges notamment à Liège avec 21.9 pour 100 000 habitants, Anvers avec 18.5 pour 100 000 habitants, Charleroi avec 15.2 pour 100 000 habitants, Brugge avec 13.6 pour 100 000 habitants et Gand avec 9.6 pour 100 000 habitants/ par an (4). C'est donc une incidence qui est en moyenne 3 à 4 fois plus élevée que dans le reste du pays. On retrouve ce phénomène dans les capitales européennes où le ratio d'incidence par rapport au reste du pays, en 2009, montrait pour Bruxelles 3.1, Londres 3, Paris 2.9, Copenhague 2.8, Oslo 2.8, Rome 2.8, Amsterdam 2.7 (5). Avec la crise migratoire que

connait l'Europe, il faut s'attendre à une augmentation de l'incidence de la tuberculose dans les grandes villes. En 1991 en Belgique, 18% de tuberculeux étaient non belge contre 52 % en 2013. L'Afrique du nord représente 20.5%, l'Afrique centrale 12.9%, l'Afrique de l'ouest 11.7%, l'Afrique de l'est 8.2%, l'Asie du sud-est 15%, l'Europe de l'est 12.7%, l'Europe du sud 7.4%, l'Asie, l'Europe de l'ouest et l'Amérique du nord représentent 1.5% de ces cas de tuberculose en 2013 (4). Ce phénomène se retrouve également dans les pays limitrophes comme la Hollande où on constate une incidence inférieure à 2 pour 100 000 habitants/an alors qu'elle est beaucoup plus élevée chez les migrants, avec une variation qui est importante en fonction de la prévalence dans le pays d'origine. Cette incidence se tassera dans les générations suivantes, se rapprochant de celles des autochtones (3). Les groupes à risque en Belgique sont les patients ayant eu un contact récent (< 2 ans) avec la tuberculose (10%), les sujets en séjour illégal (8.5%), les demandeurs d'asile (7.8%), les sans-abris (3.7%), les prisonniers (2.2%). Le personnel médical et social ainsi que les personnes travaillant avec ces groupes à risque représentent environ 2.7% (4). Il est clair que les groupes à risque sont les populations les plus fragilisées. Il existe classiquement dans la littérature des situations médicales qui favorisent la progression vers la tuberculose « maladie » (Tableau 1) : l'immunosuppression avec des patients porteurs du VIH ayant un test à la tuberculine positif, les patients ayant le SIDA, les patients transplantés d'organe avec une immunosuppression médicamenteuse, les patients recevant des anti-TNF, une corticothérapie de plus de 15 mg d'équivalent de prednisolone par jour pour une période supérieure à 2 à 4 semaines, les cancers notamment les hémopathies malignes, les tumeurs de la tête et du cou ainsi que du poumon, l'insuffisance rénale chronique et l'hémodialyse, le diabète, le tabagisme, l'alcoolisme, l'âge inférieur à 5 ans et d'autres pathologies comme les gastrectomies, les jéjuno-iléostomies et l'antracosis (6). Ces facteurs vont influencer de façon variable le risque de progression vers la tuberculose. Il est clair qu'en Belgique, en 2013, les facteurs susmentionnés se retrouvent présents dans des proportions variables : l'immunodépression à 5.6%, l'alcoolisme chronique à 5.5%, le VIH à 3.7%, le diabète à 3.3%, les lésions fibrotiques pulmonaires à 2%, l'insuffisance rénale à 1.9%, les pneumoconioses 1.3% et la toxicomanie intra-veineuse 1% (4). Le VIH et son immunodépression est un facteur important d'acquisition et de progression de la tuberculose. En Hollande, entre 2002 et 2014, il y avait près de 25 cas par an de co-infection tuberculose et VIH, c'est 25 fois plus que la moyenne nationale (22% de hollandais et 78% de non hollandais) (3).

La découverte d'une tuberculose doit être suivie d'un dépistage systématique du VIH, ce qui n'est actuellement pas encore le cas partout. En Belgique, en 2012, les patients avec une tuberculose testée positive ou négative pour le VIH étaient en moyenne, de 56.4%. Dans la région de Bruxelles, les tests s'élevaient à 91.3% (4).

**Tableau 1. Facteurs de risque de progression vers une tuberculose Maladie (ref. 6)**

Conditions	OR ou RR
<b>Immunosuppression</b>	
- VIH positif et intradermo positive	50-110
- Sida	110-170
- Transplantation organe solide et traitement immunosuppresseur	20-74
- Anti-TNF	
->15 mg d'équivalent prednisolone pendant plus de 2-4 semaines	1.5-17
	4.9
<b>Cancer</b>	4-8
- Hémopathie maligne(leucémies, lymphomes)	16
- Tumeurs tête et cou et cancer poumon	2.5-6.3
<b>Gastrectomie</b>	2.6
<b>Jejunioileostomi (bypass)</b>	27-63
<b>Anthraco-silicose</b>	30
<b>Insuffisance rénale chronique/hémodialyse</b>	10-25
<b>Diabète</b>	2-3.6
<b>Tabagisme</b>	2-3
<b>Alcoolisme</b>	3
<b>Age &lt; 5 ans</b>	2-5

## PATHOGÉNIE ET TRANSMISSION

La tuberculose se transmet par aérolisation de fines particules de salive. C'est donc un patient avec une tuberculose pulmonaire qui tousse, qui chante, qui parle. Après contact avec un patient qui présente une tuberculose pulmonaire, 30 à 65% des patients vont être contaminés. Ceci va dépendre de l'intensité de la toux, des expectorations et de la durée d'exposition. On sait par exemple qu'au sein d'une famille, 30 à 65% des gens vont contracter le BK contre 0.2% dans des contacts peu étroits (7). Une fois le BK contracté, il va se multiplier dans les macrophages pulmonaires. Après une incubation de 6 à 8 semaines, le BK envahit les voies lymphatiques, les ganglions hilaires et la circulation sanguine. L'organisme va réagir en développant une immunité cellulaire qui va entraîner une guérison spontanée dans les six mois chez 90 à 95% des patients : on parle d'état de latence (primo-

infection latente). La progression vers une réactivation de la tuberculose dans les deux ans sera d'environ 2% et dépendra de facteurs de risque discutés plus haut. Un petit pourcentage (à peine 5 à 10%) va progresser vers une tuberculose « maladie » (Primo-infection patente) dans les deux ans qui dépendra de l'âge du patient, la charge mycobactérienne et de l'état immunitaire sous-jacent (7). En effet, chez les enfants, le risque de présenter une tuberculose primaire ainsi que des formes extra-pulmonaires est élevé (miliaire et neuro-méningée). Il est surtout élevé chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Les adolescents sont plus à risque de développer une tuberculose pulmonaire classique (8). L'intensité de la charge mycobactérienne est également importante pour l'évolution vers une tuberculose « maladie ». Un patient tuberculeux qui a un examen direct négatif et une culture positive présentera un taux de conversion de leur intradermo (IDR) de 25.7% et une progression vers une maladie active de 5.7% alors que celui avec examen direct positif et culture positive aura un taux de conversion de son IDR beaucoup plus élevé (66%) et une progression vers une maladie active de 35.6% (8-10). L'immunodéficience sous-jacente va également jouer un rôle : 40% des enfants infectés par le VIH vont progresser vers une tuberculose « maladie » dans les 40 jours (8-10). Dans le modèle classique, en résumé, la progression vers soit une tuberculose latente soit une tuberculose « maladie » va dépendre de l'âge du patient et de l'état d'immunosuppression ainsi que de la charge infectieuse. Chez les patients atteints de VIH, 30 à 40% vont progresser précocement vers une maladie active alors que chez les personnes normales, 98% vont être en latence. La réactivation de la maladie sera de l'ordre de 2 à 10% dans la population normale contre 20 à 50% chez les patients porteurs du VIH. Il est donc important de se rappeler que le modèle classique qui répartit la tuberculose en tuberculose active et tuberculose latente est beaucoup plus complexe que cela, il s'agit d'un *continuum* allant de l'état de latence à une tuberculose active. Des données semblent montrer que dans ce modèle dynamique, le spectre va d'une forme dormante vers une forme fulminante, en passant par toute une série d'états intermédiaires, dont la miliaire, les tuberculoses extra-pulmonaires, les tuberculoses pulmonaires, les tuberculoses chroniques. Chaque état va dépendre de la charge bactérienne présente, de l'état d'immunosuppression, de l'âge et ensuite de l'équilibre entre action pro-inflammatoire et anti-inflammatoire au sein des granulomes (11).

Une des difficultés c'est de savoir faire la distinction entre une réactivation *versus* une réinfection. Une cohorte hollandaise a montré que chez les migrants, il n'y avait que 0.8% de patients qui développaient une tuberculose 15 ans après leur arrivée dans un territoire à faible incidence. Ceci tend à démontrer que la réactivation est probablement moins fréquente que la réinfection (11).

## LA PRÉSENTATION CLINIQUE

On distingue la tuberculose pulmonaire de la tuberculose extra-pulmonaire. Les données belges montrent, en 2013, que la tuberculose pulmonaire était la forme la plus fréquente (70 à 75% des cas) contre 30% pour la tuberculose extra-pulmonaire et 8.5% pour les formes mixtes (4).

**La tuberculose pulmonaire** peut se présenter sous une **forme classique** : des lésions situées essentiellement dans les lobes supérieurs et les segments postérieurs ou alors sous forme de **miliaire** qui est une dissémination dans tout l'organisme de la tuberculose. Il existe également la forme **pleurale** avec un épanchement pleural. La dernière forme pulmonaire est la **pneumonie tuberculeuse** liée à l'ensemencement massif de BK dans le parenchyme sain à partir d'une lésion excavée associée à une réaction inflammatoire intense qui ressemble à une pneumonie communautaire(7).

**Les formes extra-pulmonaires** (50%) sont ganglionnaires et l'atteinte ostéo-articulaire est la deuxième avec principalement la localisation rachidienne ou mal de Pott (7).

### Les symptômes

Le tableau est classiquement dominé par des fébricules ou de la fièvre, des sudations nocturnes, un amaigrissement, une fatigue et une inappétence. Les symptômes sont directement liés à leur localisation, par exemple, au niveau pulmonaire, on retrouvera de la toux, des crachats hémoptoïques, une dyspnée, une gêne thoracique. Au niveau extra-pulmonaire, les symptômes vont être dominés, par exemple au niveau rachidien, par des douleurs dorsales ou une faiblesse dans les jambes lorsqu'il y a une atteinte du cordon médullaire. La tuberculose méningée, quant à elle, peut se manifester par une altération de l'état général, des céphalées et un tableau méningé (7).

L'immunodépression change-t-elle cette présentation ?

Il faut savoir que plus l'immunodépression est profonde, plus on va voir apparaître des formes non cavitaires, des formes extra-pulmonaires et surtout des formes disséminées (7).

## LE DIAGNOSTIC

Nous disposons de plusieurs outils efficaces pour détecter la tuberculose et réaliser un diagnostic correct : l'examen du prélèvement au microscope (3x pour les crachats), la culture qui prend notamment du temps (6 semaines en moyenne), les méthodes moléculaires qui sont en plein essor et l'histologie. L'examen direct n'est pas toujours positif. En Belgique, seuls 44.4% des cas de tuberculoses pulmonaires avaient un examen direct positif, la culture était quant à elle positive dans 78.2% de tous les cas de tuberculoses déclarées et dans 84.9% des cas de tuberculoses pulmonaires. Si on base notre diagnostic sur l'examen microscopique comme seul outil diagnostic, on va être confronté à des retards voire absence de

diagnostic, entraînant ainsi un risque de contagion non seulement au sein de la famille mais également au sein des professionnels de la santé (12). Il est donc impératif d'améliorer les outils de détection de la tuberculose. C'est dans ce contexte que les techniques moléculaires se sont développées, notamment le GeneXpert qui permet de mettre en évidence la résistance à la rifampicine (13). Ces nouvelles techniques beaucoup plus performantes nous permettent non seulement d'avoir une réponse rapide sur le diagnostic (entre 2 et 24 heures) mais détectent également une sensibilité à la rifampicine et à l'isoniazide en même temps. Les performances du GeneXpert ont été évaluées sur différents prélèvements (13). Sur les prélèvements pulmonaires, la sensibilité est de l'ordre de 89% et la spécificité de 99% (13). Cette sensibilité va varier selon que l'examen direct est positif ou non. Lorsque l'examen direct est positif, la sensibilité est de l'ordre de 98% et lorsque l'examen direct est négatif, la sensibilité est de l'ordre de 75% (13). Cette sensibilité va varier également en fonction du type de prélèvements extra-pulmonaires. On sait par exemple que le Genexpert a une bonne sensibilité, de l'ordre de 85%, sur le système nerveux central et de 97% sur les prélèvements de ganglions. Les résultats sont mauvais via le liquide pleural avec une sensibilité de l'ordre de 37%. Les autres liquides, péritonéal et péricardique se retrouvent avec une sensibilité de l'ordre de 67%. Le liquide gastrique, quant à lui, a une sensibilité de l'ordre de 80%. La spécificité quant à elle est extrêmement bonne et oscille entre 93 et 99% (14). L'OMS a donc établi des recommandations en 2013 pour le diagnostic de tuberculose. Elle rappelle que la valeur prédictive négative du Genexpert est faible particulièrement dans les pays de faible prévalence. La culture reste donc indispensable dans tous les cas (15). Pour le diagnostic de résistance à la rifampicine, la valeur prédictive négative est supérieure à 99 % que ce soit dans les pays à forte ou à faible prévalence. La valeur prédictive positive dépend fortement de la prévalence. Dans les pays de forte prévalence, et chez les patients déjà traités, elle est de 99 %, alors que dans les pays de faible prévalence, elle est inférieure à 70 % d'où la possibilité de réaliser un second GeneXpert. L'OMS recommande clairement, en première intention, le GeneXpert pour les formes pulmonaires chez les adultes et les enfants suspectés de tuberculose multirésistante ou de tuberculose associée au VIH (recommandations fortes) et lorsque l'examen direct est négatif dans les populations à faible risque de tuberculose multirésistante ou de VIH (recommandation faible). Dans les formes extra-pulmonaires, l'OMS recommande son utilisation dans le diagnostic des formes méningées, l'intérêt étant un diagnostic beaucoup plus rapide (recommandation forte). La recommandation est intermédiaire pour les formes ganglionnaires (15). Il est bien évident que le GeneXpert ne doit pas être utilisé pour monitorer le traitement. Le développement des techniques moléculaires, notamment le GeneXpert, a permis non seulement de faire un diagnostic beaucoup plus rapide, avec une sensibilité et une spécificité relativement bonnes, et dépendant du type de prélèvement mais aussi

de détecter rapidement des éventuelles résistances à la rifampicine et à l'isoniazide (13-15).

## LA TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE : QUELQUES POINTS

### Quand suspecter une tuberculose multirésistante ? (Tableau 2)

**Tableau 2. Critères clinique qui font suspecter une tuberculose multirésistante (MDR-TB)**

<b>Histoire de traitement antérieur</b>
- Mauvaise Observance - Multiples effets secondaires - Trouble de l'absorption
<b>Provenance d'un pays à haute prévalence de MDR-Tb ou voyage dans ces pays</b>
<b>Contact avec un patient ayant présenté une MDR-TB</b>
<b>Echec de traitement d'une première ligne de traitement antituberculeux bien conduite</b>

Chez tout patient traité pour la tuberculose mais ayant eu des soucis de compliance ou de tolérance, et qui a subi de nombreux effets secondaires. On doit se poser cette question également chez les patients présentant des difficultés d'absorption, notamment ceux souffrant de tuberculoses abdominales. Un autre facteur important est le pays d'origine. En effet, si le patient vient d'un pays où les tuberculoses multirésistantes sont extrêmement fréquentes, il faut suspecter d'emblée une tuberculose résistante. De même pour les patients ayant voyagé dans ces zones ou pour ceux dont le traitement échoue (16).

### Quelques définitions sur la résistance

On parle de monorésistance lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à un agent de la première ligne de traitement. On parle de polyrésistance lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à deux ou plus de deux agents de la première ligne mais qui ne sont ni l'isoniazide, ni la rifampicine. On parle de multirésistance (MDR) lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à la rifampicine et à l'isoniazide. On parle de multirésistance extensive (XDR) lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à l'isoniazide et à la rifampicine et à n'importe quelle quinolone et un autre agent de seconde ligne de traitement. On parle de pré-extensive multirésistance (Pre-XDR) lorsque le *mycobacterium tuberculosis* est résistant à la rifampicine et à l'isoniazide et résistant au fluoroquinolone ou à un des agents de la seconde ligne de traitement (Tableau 3). Une autre définition est ce que l'on appelle la multirésistance acquise pour les malades qui ont été traités préalablement par un traitement

antituberculeux. Enfin, il y a multirésistance primaire lorsqu'on a été infecté lors d'un contact avec un patient porteur d'un germe multirésistant. En Belgique, la majorité des cas décrits sont des MDR, les extensives et les pré-extensives sont extrêmement rares. Il est quand même important de signaler que le pronostic du traitement des multirésistances en Belgique s'est nettement améliorée au cours du temps. Quand on compare les cohortes de 2001 à 2004 versus 2005 à 2010, on voit que la guérison est passée de 67.2 % à 84.4 %. Les patients ayant échoué en cours de traitement ont diminué, passant de 15.5 % à 6.7 %, la mortalité a fortement diminué passant de 15.5% à 4.4% (16-17).

**Tableau 3. Définition des résistances**

Monorésistance	BK résistant à 1 antituberculeux de première ligne
Polyrésistance	BK résistant à 2 ou plus de 2 antituberculeux de première ligne autre que Rifampicine et Isoniazide
Multirésistance (MDR)	BK résistant à la Rifampicine et Isoniazide
Multirésistance extensive (XDR)	BK résistant à la Rifampicine et Isoniazide et à une des quinolones et à au moins 1 des antituberculeux de seconde ligne
Pre-XDR	BK résistant à la Rifampicine et Isoniazide et aux quinolones ou à au moins 1 des antituberculeux de seconde ligne

## LE TRAITEMENT

Les premiers antibiotiques ont été découverts en 1943. Il s'agissait de la streptomycine (18). La figure 1 montre les différentes dates de découverte des différents antituberculeux.

Il est important de signaler que depuis au moins 35 ans, voire 45 ans, le traitement de la tuberculose n'a pratiquement pas changé ou peu, en-dehors de celui des multirésistances. Ce traitement met en œuvre une association de quatre anti-tuberculeux de première ligne que sont l'isoniazide, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol (Tableau 4). En général, on prescrit une quadrithérapie pendant 2 mois, suivie par une bithérapie avec la rifampicine et isoniazide.

Il est important de se rendre compte que, dans cette combinaison, les antibiotiques jouent un rôle différent, ce qui nous permet de comprendre la raison sous-jacente de cette association d'antibiotiques. L'isoniazide (INH) est un

Figure 1. Ligne du temps de la découverte des antituberculeux (Ma et al , Lancet 2010, ref. 18)

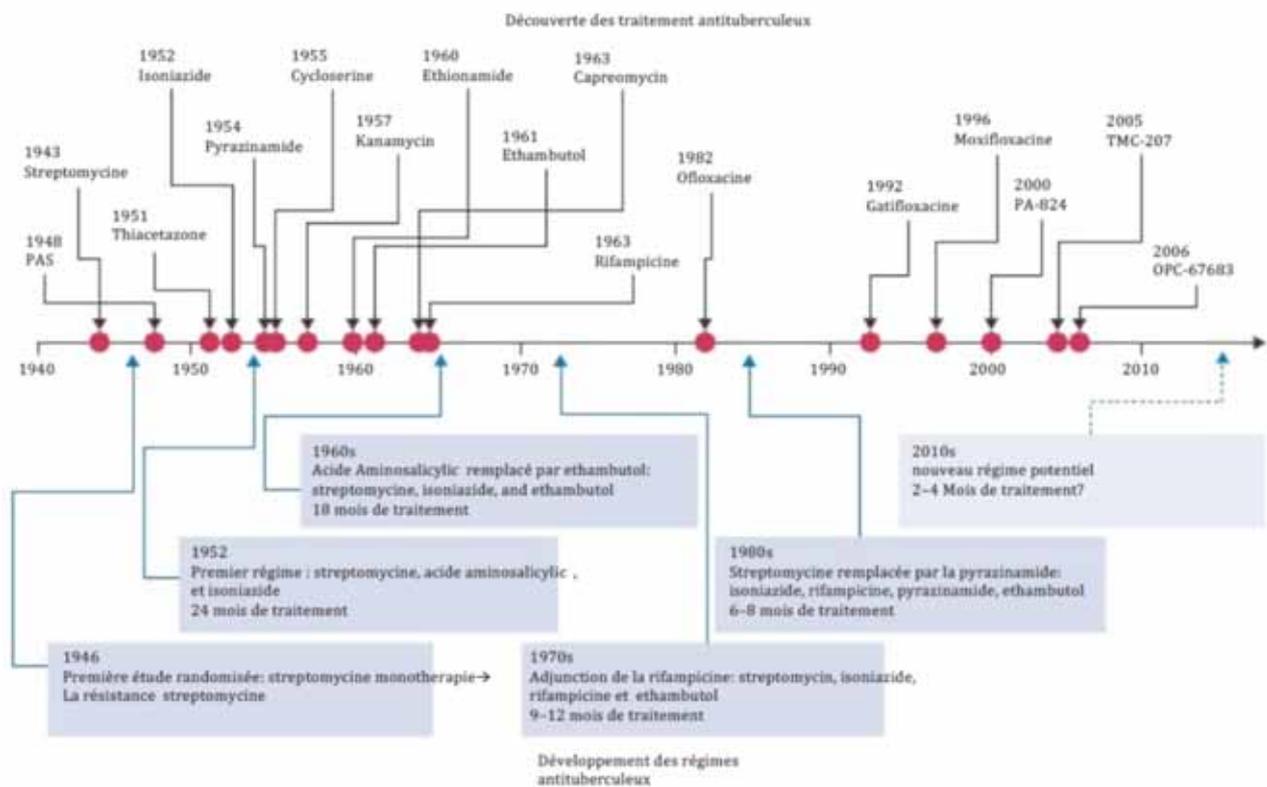


Tableau 4. Antituberculeux de première ligne (diagnostic et traitement de la tuberculose Fares 2010)

Médicaments	Administration quotidienne			Administration intermittente 3x/semaine		
	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour	Enfants	Adultes	Dose maximale mg/jour
Isoniazide	5-10 (15)	5	300	10	10 (15)	900
Rifampicine	10-20	10	600	10	10	600
Pyrazinamide	25-40	25	2.000	35-50	35	2.000
Ethambutol	15 (25)*	15 (25)	1.600	30	30	2.000

⊙ Dose majorée en cas de tuberculose grave

\* 25 mg pas plus de 30 jours

puissant bactéricide qui diminue la charge bactérienne de plus de 92% en deux jours. Il est suivi par la rifampicine. La pyrazinamide a une très faible activité bactéricide au début du traitement. L'autre phénomène à comprendre, c'est l'activité de ces différents anti-tuberculeux sur les bacilles, soit en multiplication rapide soit en multiplication lente, en milieu acide ou neutre. L'isoniazide agit sur les bacilles à multiplication extrêmement rapide alors qu'il agit très faiblement sur les bacilles à multiplication lente, il a une certaine activité sur les bacilles dans un pH acide alors qu'il n'a pratiquement pas d'activité dans les pH neutre, notamment les foyers caséeux. La rifampicine, par contre, a une activité au niveau des trois stades de

multiplication décrits précédemment. La pyrazinamide a surtout une activité sur les bacilles à multiplication lente, à pH acide, donc les macrophages, et pratiquement pas d'activité sur les bacilles à multiplication lente dans un pH neutre notamment les foyers caséeux. L'éthambutol, quant à elle, agit faiblement sur les différentes phases de croissance, son rôle est surtout d'empêcher la sélection des bacilles résistants à l'isoniazide. En résumé l'INH et le bactéricide précoce majeur, 95 % de l'inoculum est balayé en deux jours, (effet bactéricide dès 18 mg/j avec un effet croissant jusque 300 mg/j). La pyrazinamide a une activité bactéricide active en milieu acide, elle a permis la diminution du risque de rechute après six mois

de traitement, de 22 à 8%. La rifampicine est bactéricide, active sur des bactéries à métabolisme rapide et ralenti. Elle a permis de diminuer le risque de rechute après six mois de 6 à 3%. L'éthambutol est bactériostatique, l'intérêt est surtout s'il existe des souches INH résistantes (19).

Se priver de l'INH dans un traitement de tuberculose va entraîner une négativation moins rapide des expectorations ; se priver de la rifampicine va allonger la durée du traitement jusque 18 mois ; se priver de la pyrazinamide risque d'allonger la durée du traitement à 9 mois (19).

**Le schéma classique consiste en** une quadrithérapie (phase initiale) d'une durée de deux mois associant l'INH, la rifampicine, la pyrazinamide et l'éthambutol puis une bithérapie (phase de continuation) d'une durée de 4 mois, associant l'INH et la rifampicine. Il existe des schémas intermittents avec une phase initiale de deux mois et une quadrithérapie quotidienne (INH, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) et une phase de continuation avec une prise 3x/sem d'INH et de rifampicine (7). Il est important de signaler que le schéma intermittent ne se fait que dans la phase d'entretien et il ne doit pas être appliqué chez les immunodéprimés notamment les patients VIH (Tableau 4).

Le traitement des tuberculoses extra-pulmonaires est identique au traitement de la tuberculose pulmonaire, en tout cas, en terme de schéma d'association.

**Dans les médicaments additifs**, nous avons la **pyridoxine** qui est la vitamine B6 à la dose de 20 mg/jour, de 250 mg/semaine, elle prévient la neuropathie périphérique causée par l'INH. En pratique, on l'administre systématiquement mais on pourrait ne pas le faire. Son usage est surtout recommandé pour des patients à risque que sont les femmes enceintes ou allaitantes, les alcooliques, les personnes âgées, les sujets dénutris, les diabétiques, les insuffisants rénaux, les sujets infectés par le VIH et les enfants nourris au sein. Cette vitamine B6 doit être administrée lors de la grossesse à une dose un peu plus élevée de 25 mg/j. Chez la femme enceinte, il ne faut pas oublier d'administrer la vitamine K les deux dernières semaines de grossesse, 10 mg/j, et aussi au nouveau-né 1 mg/j, car il y a risque hémorragique. La femme allaitante atteinte de tuberculose doit recevoir un traitement complet avec une quadrichimiothérapie classique. Le traitement doit être rapide pour pouvoir empêcher la transmission de la tuberculose à l'enfant. La mère et son bébé sont souvent ensemble et le bébé doit continuer, surtout dans les pays en voie de développement, à être allaité. Il faut exclure une tuberculose active chez l'enfant et donner un traitement préventif à base d'isoniazide pendant 6 mois et, plus tard, vacciner au BCG (7).

**Les corticoïdes** sont indiqués dans les méningites et les péricardites. Chez les enfants, ils peuvent être utilisés dans les miliaires tuberculeuses ou dans des formes ganglionnaires médiastinales entraînant une compression avec une réduction du diamètre bronchique de plus de 50%. Les corticoïdes ont aussi été utilisés dans les syndromes de restitution immunitaire chez les patients sous traitement anti-rétroviral. Lorsqu'on met la cortisone,

il ne faut pas oublier qu'elle a une interaction avec la rifampicine et il est conseillé d'augmenter la dose à 1.5 mg/kg/j (7).

## DURÉE DU TRAITEMENT

La durée du traitement est de 6 mois pour les tuberculoses pulmonaires ainsi que pour les tuberculoses extra-pulmonaires, excepté dans les tuberculoses neuro-méningées où elle est de 9 à 12 mois. Pour les tuberculoses ostéo-articulaires, il y a discussion entre un traitement conventionnel de 6 mois *versus* un traitement de 9 à 12 mois.

## La surveillance du traitement anti-tuberculeux

Le patient devra être revu en consultation deux fois lors du premier mois et une fois par mois jusqu'à un an post-diagnostic. Les tests hépatiques, la fonction rénale, l'uricémie, le complet sanguin, la CRP et le test VIH et la fonction visuelle doivent être réalisés au début du traitement. Les tests hépatiques peuvent être répétés à 15 jours, au mois 1 et au mois 2 pour surveiller une éventuelle toxicité des anti-tuberculeux. Un contrôle de l'hémogramme peut être réalisé au mois 2. La radiographie du thorax est réalisée à l'admission au mois 2 et à la fin du traitement. Elle peut être contrôlée au mois 12 s'il y a des séquelles. L'examen direct de crachat va être réalisé à l'admission, à 15 jours. Cet examen, à 15 jours, permet surtout à trois reprises de pouvoir sortir le patient de la quarantaine lorsqu'il est négatif. Il doit également être réalisé au mois 2. S'il est positif au mois 2, il faut le refaire au mois 3 et, s'il reste positif, il faut discuter de l'échec du traitement et évoquer la possibilité d'une résistance. Si le patient garde un examen direct positif au mois 5, il faut considérer que le patient a un échec de traitement, le réévaluer et rediscuter d'une adaptation du traitement en fonction des résistances trouvées (7).

La prise du traitement de la tuberculose doit être extrêmement régulière. Il faut donc être vigilant. Des techniques d'administration directe ont été développées pour aider à une meilleure compliance.

La gestion des **prises irrégulières ou interruption du traitement** tiendra compte de la situation du patient : examen direct négatif ou une culture positive après interruption, interruption pendant la phase intensive plutôt que dans la phase de continuation, de longue durée en phase intensive (<2 semaines ou >2 semaines), <2 mois ou >2 mois en phase de continuation, si cette interruption est arrivée précocement (avant 4 mois ou après 4 mois) lors de cette phase de continuation, de l'état d'immunodépression du patient (particulièrement le VIH) ou une autre condition d'immunodépression, de savoir si le patient avait une bonne ou une mauvaise réponse au traitement avant l'interruption et de savoir s'il y a une multirésistance présente ou suspectée. Devant une tuberculose sensible, la gestion des interruptions va se faire de la façon suivante (Tableau 5). Lors de la phase initiale, si la durée d'interruption est inférieure à deux semaines,

**Tableau 5. Gestion des Prises régulières ou interruption (diagnostic et traitement de la tuberculose Fares 2010)**

Moment de l'interruption	Durée de l'interruption	Attitude
Phase initiale	≤ 2 semaines	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement
Phase initiale	> 2 semaines	Recommencer le traitement depuis le début
Phase de continuation	≤ 2 mois	Prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement
Phase de continuation	> 2 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si traitement régulier et pris au moins 4 mois au total il faut compléter le traitement</li> <li>- Si traitement irrégulier ou pris moins de 4 mois il faut recommencer le traitement depuis le tout début</li> </ul>

il faudra prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement ; si l'interruption est supérieure à deux semaines, il faudra recommencer le traitement depuis le début. Lors de la phase de continuation, si le traitement d'interruption est inférieur à deux mois, il faut prolonger le traitement pour arriver à la durée prévue initialement ; si la durée d'interruption est supérieure à deux mois, il faut regarder si le patient a pris régulièrement son traitement et s'il a pris un traitement d'au moins 4 mois au total. Dans ce cas, il faudra compléter le traitement pour arriver à la durée initialement prévue. Si le traitement a été pris de façon irrégulière ou pris moins de 4 mois au total, il faut recommencer le traitement depuis le tout début (7).

Un autre problème auquel fait face le clinicien est la gestion des effets secondaires notamment celui de **l'altération de la fonction hépatique**. En présence d'une altération de la fonction hépatique, il est important de vérifier l'adéquation entre la dose et le poids du patient surtout pour la pyrazinamide qui doit être inférieure à 25 mg/kg/j. Il faut exclure toute autre cause toxique que le traitement anti-tuberculeux. L'alcool, y compris toutes les autres médications hépatotoxiques éventuelles sont à supprimer. S'il y a une perturbation des enzymes uniquement et des transaminases entre 3 et 5x la normale, sans tableau clinique d'hépatite, il faut continuer le traitement et maintenir une surveillance biologique renforcée. Si la perturbation des transaminases est 5x supérieure à la normale, sans tableau clinique d'hépatite, il ne faut pas stopper tous les anti-tuberculeux mais retirer d'abord les plus hépatotoxiques notamment l'INH et la pyrazinamide tout en maintenant la rifampicine et l'éthambutol. On réintroduit l'INH en augmentant progressivement la dose ; dès normalisation des transaminases ou lorsque les transaminases sont inférieures à 2x la normale, on ajoute la pyrazinamide à faible dose (15-20 mg/kg). Si les transaminases restent perturbées, il faut stopper la pyrazinamide. Si le tableau clinique est celui d'une hépatite clinique avec un ictère

et une bilirubine élevée, il faut stopper tout le traitement anti-tuberculeux. Dès qu'il y a une amélioration clinique et biologique, le traitement standard est réinitialisé progressivement, d'abord l'éthambutol + la rifampicine puis l'INH. La réintroduction éventuelle de la pyrazinamide doit faire l'objet d'une concertation au sein de l'équipe. Si la tuberculose est grave et menace la vie du patient, il faut prescrire un traitement anti-tuberculeux alternatif peu hépatotoxique : par exemple éthambutol + une fluoroquinolone + un aminoglycoside en attendant que le traitement standard puisse être prescrit à nouveau.

De manière générale, après arrêt complet du traitement anti-tuberculeux, on recommence avec la rifampicine (avec ou sans l'éthambutol) dès que les transaminases sont redescendues à moins de 2 x la normale. Après 3 à 7 jours, l'isoniazide peut être réintroduit tout en surveillant les transaminases. Si les symptômes réapparaissent ou si les transaminases réaugmentent, il faut arrêter la dernière médication introduite. Chez les patients qui ont souffert d'une altération prolongée sévère de l'hépatotoxicité mais qui ont bien toléré la réintroduction de la rifampicine et de l'isoniazide, il faut cependant rester prudent quant à l'ajonction de la pyrazinamide qui reste hasardeuse. Si on décide d'arrêter définitivement le la pyrazinamide, le traitement sera alors prolongé à 9 mois.

En cas **d'insuffisance rénale ou de patient en hémodialyse**, il faut adapter la dose des anti-tuberculeux de première ligne pour les patients ayant une filtration glomérulaire ou une clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou chez les patients recevant une hémodialyse. L'isoniazide et la rifampicine ne nécessitent pas une adaptation de dose ; par contre, la pyrazinamide va être administrée à 35 mg/kg 3x/sem alors que l'éthambutol sera administré à 15 à 25 mg/kg 3x/sem. (7)

## Existe-t-il des schémas alternatifs ?

Si la rifampicine est inutilisable pour des raisons de tolérance, on peut administrer un schéma de deux mois d'isoniazide, d'éthambutol, de pyrazinamide + la moxifloxacine + 13 mois d'isoniazide, éthambutol, moxifloxacine. Une alternative possible à la rifampicine est un schéma classique avec la rifabutine. Si l'INH est inutilisable, résistance ou tolérance, un schéma de six mois avec la rifampicine, éthambutol et pyrazinamide est possible. Si la pyrazinamide est inutilisable, deux mois d'isoniazide, de rifampicine et d'éthambutol + 7 mois d'INH et de rifampicine pour une durée totale de 9 mois. Si l'éthambutol est inutilisable, en l'absence de résistance, il n'y a aucun impact sur le traitement (7).

## Peut-on raccourcir la durée du traitement ?

La durée du traitement de la tuberculose peut paraître extrêmement longue. Il est donc important de pouvoir rechercher des nouvelles associations ou des nouvelles molécules pouvant réduire cette durée. Dans ce sens, l'utilisation des quinolones s'est avérée être une alternative possible. La première chose essayée a été la substitution de l'isoniazide par la moxifloxacine dans les phases intensives du traitement d'une tuberculose pulmonaire. Dorman *et al.* ont pu montrer que la substitution de l'isoniazide par la moxifloxacine entraînait une augmentation des cultures négatives à 8 semaines (20). Cette augmentation était modeste mais non statistiquement significative. Dans une étude randomisée de phase II où on utilisait de la moxifloxacine dans le traitement initial de la tuberculose, Gonde *et al.* (21) ont montré que celle-ci augmentait significativement la réponse négative des cultures. Cela a permis de se poser la question si les quinolones pouvaient être utilisées pour réduire la durée du traitement. Plusieurs études ont été réalisées dans ce sens et publiées récemment (22-24).

Ces schémas alternatifs utilisaient, dans un premier temps, la gatifloxacine avec un schéma de 4 mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et gatifloxacine *versus* un schéma classique de 6 mois avec deux mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol + 4 mois de rifampicine et isoniazide. Cet essai n'a pas pu montrer le non infériorité de la gatifloxacine dans un schéma de 4 mois (22).

Le deuxième essai était celui qui utilisait la moxifloxacine : 17 semaines de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, moxifloxacine ou 17 semaines de rifampicine, éthambutol, pyrazinamide, moxifloxacine *versus* 8 semaines de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol et 18 semaines de rifampicine, isoniazide. De nouveau, cet essai n'a pas montré que l'utilisation de la moxifloxacine permettait de raccourcir le schéma de traitement par rapport au schéma conventionnel (23).

Un troisième schéma était l'utilisation de la moxifloxacine plus la rifapentine. Nous avons un schéma comprenant deux mois de rifampicine, moxifloxacine, pyrazinamide, éthambutol + 2 mois de moxifloxacine et 900 mg

de rifapentine 2x/sem ou deux mois de rifampicine, moxifloxacine, pyrazinamide, éthambutol + 4 mois de moxifloxacine et 1200 mg de rifabutine 1x/sem *versus* un schéma avec deux mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol + 4 mois de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol. Cet essai n'a pas montré de non infériorité pour le régime de 4 mois (24).

## L'ISOLEMENT

Il faut se rappeler que le degré de contagion de la tuberculose peut être estimé à partir de la positivité des différents examens microbiologiques qui évaluent la charge bactérienne. Plus celle-ci est importante, plus la contagion est grande. L'examen direct positif est supérieur à la PCR qui est elle-même supérieure à une culture positive. Tout patient contagieux doit être maintenu en isolement respiratoire jusqu'à ce que trois expectorations prélevées à un jour d'intervalle soient négatives à l'examen microscopique direct. Lorsque l'examen direct initial obtenu après un lavage gastrique est positif, l'arrêt de l'isolement sera décidé sur base du résultat d'un nouveau tubage gastrique. Chez un patient dont le lavage broncho-alvéolaire est positif à l'examen direct initial, l'arrêt de l'isolement sera décidé en fonction de son évolution radioclinique et de la disparition de la toux. En principe, le lavage broncho-alvéolaire n'est pas réitéré. En cas de suspicion de résistance, l'isolement doit être maintenu jusqu'à ce que l'antibiogramme ait confirmé la sensibilité des bacilles à l'égard des anti-tuberculeux de première ligne (7). Actuellement, la PCR permet d'avoir rapidement une idée de la résistance à la rifampicine ou à l'isoniazide (15).

## LA TUBERCULOSE LATENTE

On sait clairement que la tuberculose « maladie » n'est que la partie visible du panorama global de la tuberculose. En effet, celui-ci est surtout représenté par la tuberculose latente. Le risque qu'une tuberculose latente progresse rapidement vers une tuberculose active dépend de plusieurs facteurs, comme l'immunosuppression, l'âge et la charge mycobactérienne. D'autres situations cliniques entraînent un risque de progression vers une tuberculose « maladie » plutôt qu'une tuberculose latente (Tableau 1). L'intradermoréaction (le Mantoux test) et les interférons gamma release assay (IGRA) constituent un arsenal diagnostique efficace pour dépister une tuberculose latente. Le problème de l'intradermoréaction, c'est qu'il y a d'une part des faux positifs, notamment la vaccination au BCG, l'exposition à une mycobactérie non tuberculeuse, la variabilité dans la lecture du test et parfois les effets de boost et, d'autre part, des faux négatifs tels que la vaccination vivante récente, une mauvaise injection de la tuberculine, des infections virales, des infections bactériennes fulminantes, la malnutrition, l'immunodépression, la sarcoïdose. L'interprétation de la positivité ou de la négativité de l'intradermoreaction dépend du diamètre de l'induration. Il faut également

tenir compte non seulement de la taille de l'induration mais également de l'âge du patient, de l'état d'immunodépression et des antécédents de vaccination. Les IGRAs permettent de mesurer la stimulation lymphocytaire aux antigènes mycobactériens. L'avantage par rapport à l'intradermoréaction, c'est que les résultats sont numériques. Il n'y a donc pas d'interaction avec le BCG, et ils ne nécessitent qu'une seule consultation. Par contre, ils présentent des inconvénients de coût, d'accessibilité (besoin d'un laboratoire équipé pour faire la prise de sang) et un risque d'avoir des résultats indéterminés. Ils ne réagissent généralement pas avec les mycobactéries non tuberculeuses sauf au *mycobacterium kansasii*, *mycobacterium marinum* et *mycobacterium Szulgay* (25-26). La question que l'on se pose toujours est de savoir quel test utiliser. *In fine*, il n'y a pas de « Gold standard » pour le diagnostic de la tuberculose latente, d'autant plus que les études et les évaluations ont été faites chez des patients avec des tuberculoses actives, ayant une réponse élevée aux IGRAs et pouvant avoir des faux négatifs à l'intradermo conventionnelle. Tout cela varie en fonction des populations à risque et aux profils différents (les immunodéprimés ou les enfants) et ayant des *background* épidémiologiques différents (le BCG, les pays à faible ou à haute endémicité). En fonction de ce qu'on veut mettre en évidence (sensibilité ou spécificité), on utilisera un outil plutôt que l'autre. Si l'intradermo est pratiquée seule, on obtient une bonne sensibilité et spécificité. Mais on peut également utiliser la positivité de l'un des deux tests : par exemple, le résultat sera positif si l'intradermoreaction est positive ; De même, si l'intradermo est négative mais que l'IGRAs est positif, alors le patient reste positif et vice-versa. Dans ce cas, on va augmenter fortement la sensibilité et la spécificité mais le risque d'avoir plus de faux positifs s'accroît. Si on utilise les IGRAs seuls, la sensibilité pourra être un peu moins bonne tout en gardant une bonne spécificité. Il y a une faible concordance avec l'intradermo-reaction. En conclusion, nous pouvons continuer à utiliser classiquement l'intradermo, excepté pour les patients immunodéprimés chez qui les IGRAs semblent avoir notre préférence (25).

## Le traitement de la tuberculose latente

Plusieurs régimes ont été proposés. Le régime conventionnel comprend l'isoniazide pour une durée de 6 à 9 mois, la durée de 9 mois est préférable. Un autre schéma est l'association de rifampicine et d'isoniazide pour une durée de 3 à 4 mois ou alors de la rifampicine seule pendant 3 à 4 mois. Enfin, une association peut être faite à raison d'1x/sem par de la rifapentine et de l'isoniazide pendant trois mois (25-26) (Tableau 6).

## UN MOT SUR LE TRAITEMENT DES MDR

Le traitement des MDR est extrêmement complexe. Il doit être réservé aux spécialistes et aux équipes entraînées, notamment pour administrer les meilleurs schémas thérapeutiques. Le plus important dans la pratique actuelle, c'est de diagnostiquer les patients pouvant être MDR. Les critères ont été discutés ci-dessus. Le principe général du traitement des MDR est d'inclure au moins quatre à cinq « drogues » actives dans le schéma thérapeutique et ajouter également une « drogue » de première ligne à laquelle le *mycobacterium* reste sensible. Un agent injectable pour une durée prolongée ainsi qu'une quinolone ne doit pas être exclus.

Enfin, tout praticien doit garder à l'esprit la possibilité d'une épidémiologie de résistance aussi bien au niveau individuel que régional et tenir compte des antécédents du patient pour lui donner le traitement le plus adéquat (2).

Tableau 6. Traitement de la tuberculose latente

Régime	durée	dose
Isoniazide	6 à 9 mois	5 mg/kg maximum 300 mg/j
rifampicine	3 à 4 mois	10 mg /Kg maximum 600mg/j
Rifampicine plus Isoniazide	3 à 4 mois	Rifampicine 10 mg /Kg maximum 600mg/j et Isoniazide 5 mg/kg maximum 300 mg/j
Rifapentine plus Isoniazid/ semaine	3 mois	Rifapentine 15 à 30 mg/kg maximum 900 mg /sem ou Isoniazide 15 mg/kg maximum 900 mg/sem

## RÉFÉRENCES

1. [Global tuberculosis report 2015](#). WHO
2. Prasad R. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): problems and solutions. *Indian J Tuberc* 2010 Oct; 57(4):180-91.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015.
4. Registre belge de la tuberculose 2013, FARES asbl, mars 2015.
5. van Hest NA, Aldridge RW, de Vries G, Sandgren A, Hauer B, Hayward A, et al. Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: a consensus statement. *Euro Surveill* 2014;19(9):pii=20728. Article DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20728>
6. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010 Nov;36(5):1185-206. doi: 10.1183/09031936.00028510. Epub 2010 Jun 7
7. Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2015 Sep 13. pii: S0140-6736(15)00151-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
8. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol* 2010 Jul 1;185(1):15-22.
9. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ et al. Latent tuberculosis infection—Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Jul;95(4):373-84
10. Van Zwanenberg. The influence of the number of bacilli on the development of tuberculous disease in children. *Am Rev Respir Dis* 1960 Jul;82:31-44.
11. Borgdorff MW, Sebek M, Geskus RB, Kremer K, Kalisvaart N, van Soolingen D et al. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *Int J Epidemiol* 2011 Aug;40(4):964-70.
12. Mase SR, Ramsay A, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Cunningham J, et al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007 May;11(5):485-95.
13. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 21;1:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3.
14. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, Lawn SD. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014 Dec 31;14:709. doi: 10.1186/s12879-014-0709-7.
15. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. World Health Organisation 2013.
16. Stoffels K, Allix-Béguec C, Groenen G, Wanlin M, Berkvens D, Mathys V, et al. From multidrug- to extensively drug-resistant tuberculosis: upward trends as seen from a 15-year nationwide study. *PLoS One* 2013 May 9;8(5):e63128. doi:10.1371/journal.pone.0063128
17. Van Heurck R, Payen MC, De Wit S, Clumeck N. Epidemiology of MDR-TB in a Belgian infectious diseases unit: a 15 years review. *Acta Clin Belg* 2013 Sep-Oct;68(5):321-4.
18. Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H, Nunn AJ, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2100-9.
19. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 Sep;4(9):796-806.
20. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S, Muzanye G, Padayatchi N, Bozeman L, et al.; Tuberculosis Trials Consortium. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Aug 1;180(3):273-80.
21. Conde MB, Efron A, Loredi C, De Souza GR, Graça NP, Cezar MC, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009 Apr 4;373(9670):1183-9.
22. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Ginafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al.; OFLOTUB/Gatifloxacin for Tuberculosis Project. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* 2014 Oct 23;371(17):1588-98.
23. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, Mendel CM, Meredith SK, Murray SR, et al.; REMoxTB Consortium. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* 2014 Oct 23;371(17):1577-87.
24. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, Phillips PP, Churchyard GJ, Charalambous S, et al.; RIFAQUIN Trial Team. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2014 Oct 23;371(17):1599-608.
25. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 2127–2135.
26. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015 Sep 24. pii: ERJ-01245-2015. doi: 10.1183/13993003.01245-2015.

## AFFILIATIONS

- (1) Service de médecine interne et pathologies infectieuses, Cliniques universitaires saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles, Belgique
- (2) Service de médecine interne, Hôpital Jamot, Mballa II BP 786 Yaoundé

## Correspondance

Pr. JEAN-CYR YOMBI

Université catholique de Louvain  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Médecine interne, pathologies infectieuses et tropicales  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles  
[Jean.yombi@uclouvain.be](mailto:Jean.yombi@uclouvain.be)

## HYPERTENSION ARTÉRIELLE CHEZ UN AFRICAIN : IL EST ESSENTIEL DE NE PAS AUTOMATIQUEMENT LA QUALIFIER D'ESSENTIELLE ! À PROPOS D'UN CAS

B. Buyschaert\*, D. Maiter \*\*, E. Danse\*\*\*, M. Jadoul\*

Nous rapportons l'observation d'un patient noir d'origine congolaise hospitalisé dans le service pour insuffisance rénale préterminale dans le contexte d'une hypertension artérielle (HTA) résistante à une polythérapie et également compliquée d'une insuffisance cardiaque sévère. Un diagnostic différentiel de cette hypertension considérée comme HTA essentielle du noir africain a mis en évidence un excès d'aldostérone plasmatique associé à un effondrement du taux de rénine, identifiant ainsi un hyperaldostéronisme primaire. La tomodensitométrie a montré la présence de nodules cortico-surrénaux bilatéraux. Notre cas illustre l'importance, face à une hypertension artérielle résistante chez un sujet africain d'un bilan étiologique exhaustif.

### Que savons-nous à ce propos ?

L'hypertension artérielle « essentielle » est fréquente chez le patient noir africain. Cette prévalence élevée ne dispense pas d'un diagnostic différentiel exhaustif.

### Que nous apporte cet article ?

Une mise au point complète d'une hypertension artérielle, résistante au traitement, et considérée comme essentielle depuis plusieurs années chez un patient de race noire, en insuffisance rénale, a permis d'identifier un hyperaldostéronisme primaire.

## INTRODUCTION

L'hypertension artérielle chez le sujet noir est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Elle a une prévalence bien plus élevée que chez le patient européen, avec un pourcentage plus important de complications (cardio)vasculaires. La physiopathologie de cette forme d'hypertension et de ses complications, considérée comme essentielle, est plurielle, liée entre autres à une prédisposition génétique, une sensibilité accrue au sel et une hyperactivité vasoconstrictrice de l'endothéline par rapport aux sujets caucasiens hypertendus (1,2,3). Sur le plan thérapeutique, cette hypertension se caractérise également par une réponse moindre aux bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, administrés en monothérapie (4).

Cela étant, par-delà la fréquence élevée de cette pathologie dans une population africaine, il convient pour le praticien de ne pas gommer « systématiquement » d'éventuelles alternatives diagnostiques qui ont des implications thérapeutiques spécifiques.

Nous rapportons le cas d'un patient africain chez qui le diagnostic d'hypertension « essentielle » a longtemps été retenu mais a été récemment remis en question.

### Arterial hypertension in an african patient: it appears essential not to qualify it automatically as essential! A case report

We report the case of a black African patient who was admitted to the hospital for severe kidney failure due to long-standing hypertension, resistant to multiple drugs, and complicated by severe heart failure. Based on the patient's clinical history, a possible secondary hypertension was suspected, which was confirmed by high plasma aldosterone levels associated with very low renin levels. Abdominal computed tomography revealed bilateral adrenocortical adenomas. The final diagnosis was primary aldosteronism. This case report highlights the need for an exhaustive etiologic approach when facing resistant hypertensive disease in black subjects.

### What is already known about the topic?

Primary arterial hypertension is highly prevalent in black African adults. Yet screening for secondary causes of hypertension remains worthwhile, especially when hypertension proves resistant to standard drug treatment.

### What does this article bring up for us?

The diagnosis of aldosteronism was eventually established in a black patient considered over several years as suffering from treatment-resistant essential hypertension.

### KEY WORDS

Hypertension, black African, diagnosis, hyperaldosteronism

## CAS CLINIQUE

Un patient noir africain de 63 ans est admis dans le service de néphrologie en avril 2015 pour bilan d'une insuffisance rénale pré-terminale, après avoir été hospitalisé préalablement dans l'Unité des soins intensifs pour traitement d'un œdème aigu pulmonaire.

Le patient ne peut préciser ses antécédents familiaux. Dans ses antécédents personnels, il existe essentiellement une hypertension artérielle sévère de longue date qui reste mal contrôlée malgré une multithérapie (Perindopril [Coversyl®] 10 mg/jour, Amlodipine [Amlor®] 10 mg/jour, Sotalol [Sotalex®] 160 mg/jour, Furosémide [Lasix®] 80 mg/jour, et Olmésartan [Belsar®] 40 mg/jour). Cette hypertension est associée à une obésité et à une dyslipidémie ainsi qu'à une insuffisance rénale évolutive depuis 10 ans. Enfin, on retient en 2006 un arrêt cardiorespiratoire sur flutter auriculaire ainsi qu'ultérieurement d'autres troubles du rythme cardiaque dont des épisodes de tachycardie atriale.

À l'examen clinique, on note un poids de 112 kg et une taille de 180 cm (soit un IMC à 34.5 kg/m<sup>2</sup>). L'auscultation cardiaque montre (sous traitement) une fréquence régulière à 65/min. Il persiste des râles crépitants bibasaux à l'auscultation pulmonaire. La pression artérielle est mesurée à 145/81 mmHg, sans orthostatisme. On note encore un œdème bilatéral modeste aux membres inférieurs.

Les résultats des examens biologiques à l'admission dans notre unité sont indiqués dans le Tableau 1. Ils confirment l'insuffisance rénale sévère avec une filtration glomérulaire estimée selon MDRD à 10 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La glycémie à jeun et l'hémoglobine glycatée sont normales. La kaliémie est initialement à 4.20 mmol/l. On retrouvera ensuite une tendance à l'hypokaliémie à 3.51 mmol/l en fin d'hospitalisation, qui sera confirmée à 3.37 mmol/l en consultation de suivi (sous Furosémide). Le taux de NT-proBNP restait pathologique. Dans le cadre du bilan étiologique de cette hypertension artérielle réfractaire, les dosages des catécholamines urinaires de 24 h sont

**Tableau 1. Résultats des examens biologiques conventionnels**

	Normales	mars 2015	Avril 2015	Mai 2015
<b>Glycémie (mg/dl)</b>	70 – 100 mg/dl	97	80	-
<b>HbA1c (%)</b>	4 – 6%	-	4.7	-
<b>Urée (mg/dl)</b>	15 – 50 mg/dl	141	178	200
<b>Créatinine (mg/dl)</b>	0,6 – 1,3 mg/dl	5.28	7.22	6.57
<b>GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	> 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	14	10	11
<b>Acide urique (mg/dl)</b>	3,4 – 7 mg/dl	-	9.5	8.5
<b>Protéinurie (g/24h)</b>	< 0,15 g/24h	-	1.49	4.72
<b>Sodium (mmol/l)</b>	135 – 145 mmol/l	143	146	146
<b>Potassium (mmol/l)</b>	3,5 – 5 mmol/l	4,2	3.5	3.37
<b>Chlorure (mmol/l)</b>	97 – 107 mmol/l	102	105	102
<b>Bicarbonates (mmol/l)</b>	22 – 29 mmol/l	20	24	23
<b>Calcium (mmol/l)</b>	2,2 – 2,55 mmol/l	2.3	2.1	2.3
<b>Phosphates (mmol/l)</b>	0,81 – 1,45 mmol/l	-	2.1	-
<b>Cholestérol (mg/dl)</b>	< 190 mg/dl	170	211	-
<b>HDL-cholestérol (mg/dl)</b>		-	43	-
<b>LDL-cholestérol (mg/dl)</b>	< 115 mg/dl	-	138	-
<b>Triglycérides (mg/dl)</b>	< 150 mg/dl	-	152	-
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	13 – 18 g/dl	11.6	8.5	11.3
<b>Hématocrite (%)</b>	40 – 50 %	37	27	35
<b>Globules rouges (x10<sup>6</sup>/µl)</b>	4 – 6 x10 <sup>6</sup> /µl	4.22	3.01	3.84
<b>Volume globulaire (MCV) (fL)</b>	85 – 95 fL	88.2	91	91.9
<b>Globules blancs (x10<sup>3</sup>/µl)</b>	4 – 10 x10 <sup>3</sup> /µl	6.130	4.480	7.390
<b>Plaquettes (x10<sup>3</sup>/µl)</b>	150 – 350 x10 <sup>3</sup> /µl	318	250	279
<b>Parathormone (pg/ml)</b>	15 – 80 pg/ml	-	433	-
<b>TSH (mu/l)</b>	0,3 – 4,2 mu/l	-	3.4	-
<b>NT proBNP (pg/ml)</b>	< 300 pg/ml	-	5.441	-

effectués et sont normaux, de même que celui du 5 HIAA. Une cortisolémie au matin de l'admission était élevée à 1137 nmol/l mais un profil nyctéméral effectué en fin d'hospitalisation était normal avec des valeurs à 8h de 560, à 16h de 419 et à 24h de 327 nmol/l. La cortisolurie libre était très basse à 3 µg/24h, excluant un syndrome de Cushing. Par contre, le dosage de l'aldostérone plasmatique montrait une valeur très élevée à 78.2 ng/dl (nl < 14), couplée à un effondrement du taux de rénine plasmatique qui était indosable (< 0.5µU/ml (nl : 4-50)). Le rapport aldostérone-rénine directe (AARR) était donc très pathologique à plus de 150 (nl < 2.4). Le sédiment urinaire à l'admission montrait une leucocyturie à 100-120 GB/champ avec une microhématurie à 15-20 GR/champ en l'absence de globules rouges dysmorphiques. Un contrôle réalisé en mai 2015 s'est révélé normal. La protéinurie de 24 heures était de 1.5g/24h. La radiographie thoracique objectivait une cardiomégalie avec augmentation de la trame vasculaire et infiltration alvéolaire. L'échographie cardiaque confirmait une hypertrophie ventriculaire concentrique avec dilatation et dysfonction gauche, associée à une hypertension artérielle pulmonaire. Une échographie rénale avec doppler des artères rénales montrait une dédifférenciation cortico-médullaire rénale bilatérale, sans sténose artérielle rénale. Enfin, le monitoring par Holter de 24h confirmait et illustrait la persistance tout au long du nyctémère, d'une hypertension artérielle systolique (moyenne 167 mmHg) et diastolique (moyenne 111 mmHg) malgré le traitement prescrit.

Un scanner abdominal à blanc (Figure 1) a permis d'identifier une lésion nodulaire dans chaque surrénale (28x 13 mm à droite ; 20 x 18 mm à gauche) dont la densité négative plaide en faveur d'adénomes. D'autres examens complémentaires, notamment un cathétérisme veineux surrénalien ou une imagerie par résonance magnétique, ont été refusés par le patient. Par ailleurs, l'état général ne permettait pas la réalisation des tests dynamiques de suppression ou de stimulation de l'aldostérone.

En conclusion, au terme de l'observation, nous retenons chez ce patient noir le diagnostic d'hypertension artérielle sévère secondaire à un hyperaldostéronisme primaire, compliqué d'hypertrophie ventriculaire gauche avec épisodes de décompensation cardiaque ainsi que d'une néphropathie pré-terminale.

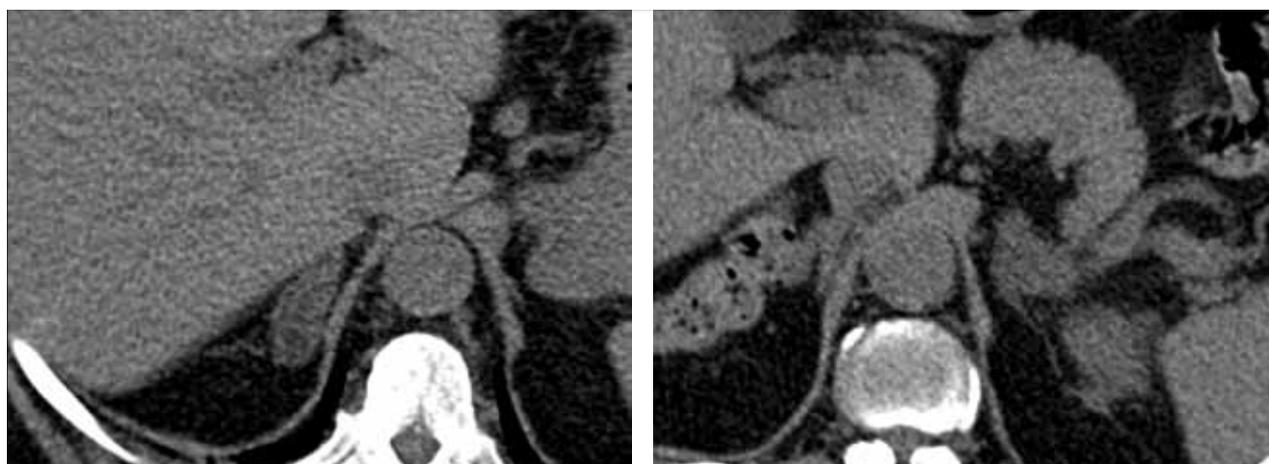
Sur le plan thérapeutique, vu le contexte général et en l'absence de bilan complémentaire concernant l'origine unilatérale ou bilatérale de cet hyperaldostéronisme, un traitement médical par spironolactone a été introduit, à doses prudentes (25 mg/jour) sachant le risque significatif d'hyperkaliémie dans le contexte d'insuffisance rénale.

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Notre observation illustre l'importance, face à une hypertension artérielle réfractaire chez un individu noir africain, d'un diagnostic différentiel exhaustif, même si la probabilité chez lui d'une hypertension artérielle essentielle est la plus élevée. Cette démarche clinique est d'autant plus justifiée eu égard au risque majoré, chez les sujets africains, par rapport aux populations blanches, d'une évolution vers l'insuffisance rénale terminale (5).

Dans notre cas, le bilan a permis d'identifier une hypertension secondaire à un hyperaldostéronisme primaire confirmé sur base d'une élévation majeure du taux d'aldostérone plasmatique (> 30 ng/dl), d'un effondrement des valeurs de rénine et d'une augmentation pathognomonique du rapport aldostérone/rénine à plus de 150, et ceci malgré le blocage pharmacologique complet du système rénine-angiotensine. En présence de telles valeurs, le diagnostic est certain et aucun test de confirmation (i.e. test de suppression par serum physiologique, test de freinage au captopril,..) n'est requis (6). De plus, l'observation d'une kaliémie plutôt basse, en présence de ces médicaments et malgré l'insuffisance rénale sévère, ainsi qu'une légère hypernatrémie sont également en phase avec ce diagnostic.

Figure 1. CT-scanner abdominal à blanc démontrant la présence d'une lésion nodulaire au sein de la surrénale droite( 28x13 mm - image de gauche) et de surrénale gauche (20x15 mm - image de droite) dont la densité négative plaide en faveur d'adénomes.



Concernant l'origine unilatérale ou bilatérale de la production excessive d'aldostérone, notre bilan à ce stade ne permet malheureusement pas de conclure. La tomodensitométrie montre la présence de nodules bilatéraux, compatibles avec la présence d'adénomes cortico-surrénaux ou avec une hyperplasie macronodulaire. Cependant, la sensibilité et la spécificité de l'imagerie sont relativement faibles concernant ce diagnostic différentiel, de l'ordre de 60 à 70% (7). La sévérité et le début précoce de l'hypertension artérielle plaident par ailleurs pour une origine unilatérale. Un cathétérisme sélectif des veines surrénales avec mesure des gradients d'aldostérone aurait permis de résoudre cette question. Nous n'avons malheureusement pas pu le réaliser et par ailleurs, le patient refuse actuellement un éventuel traitement chirurgical, si indiqué. L'hyperaldostéronisme primaire est une cause trop souvent sous-estimée (et méconnue y compris dans les populations européennes) d'hypertension artérielle (9, 10). Elle est d'ailleurs l'étiologie la plus fréquente des hypertensions artérielles secondaires. Elle fait suite à un adénome

surrénalien, uni- ou bilatéral (dans environ 70% des cas) ou à une hyperplasie surrénalienne bilatérale (dans 30% des cas) (10).

Il est intéressant de mentionner que l'hyperaldostéronisme semble également significativement plus fréquent chez les africains que chez les européens (12% vs 7%) (11). Rayner *et al.* identifiaient d'ailleurs près de 7% de patients sud-africains hypertendus chez qui une confirmation d'un hyperaldostéronisme primaire se justifiait sur base d'examen biologiques de dépistage (12).

En conclusion, une meilleure connaissance étiopathogénique de l'hypertension artérielle chez le sujet africain permet une amélioration de la prise en charge, une adaptation précoce de la thérapeutique et doit faciliter la prévention des complications cardiovasculaires et rénales

Nous souhaitons donc attirer l'attention des praticiens sur l'importance d'un diagnostic différentiel rigoureux de cette pathologie fréquente et particulièrement grave dans ces populations.

## RÉFÉRENCES

- Amah G, Lévy BI. Particularités de l'hypertension artérielle du sujet noir africain. *STV* 2007 ; 19 (10) : 519-525.
- Polónia J, Madede T, Silva JA, Mesquita-Bastos J, Damasceno A. Ambulatory blood pressure monitoring profile in urban African black and European white untreated hypertensive patients matched for age and sex. *Blood Press Monit* 2014; 19 (4): 192-8.
- Peer N1, Steyn K, Lombard C, Gwebushe N, Levitt N. A high burden of hypertension in the urban black population of Cape Town: the cardiovascular risk in Black South Africans (CRIBSA) study. *PLoS One* 2013 Nov 8;8(11):e78567. doi: 10.1371/journal.pone.0078567. eCollection 2013.
- Peck RN, Smart LR, Beier R, Liwa AC, Grosskurth H, Fitzgerald DW, Schmidt BM. Difference in blood pressure response to ACE-Inhibitor monotherapy between black and white adults with arterial hypertension: a meta-analysis of 13 clinical trials. *BMC Nephrol* 2013 Sep 26;14:201. doi: 10.1186/1471-2369-14-201.
- Kiberd BA, Clase CM. Cumulative risk for developing end-stage renal disease in the US population. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jun;13(6):1635-44.
- Young WF, Kaplan NM. Approach to the patient with hypertension and hypokalemia. *UptoDate*® Octobre 2015.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3266
- Spence JD. Lessons from Africa: the importance of measuring plasma renin and aldosterone in resistant hypertension. *Can J Cardiol* 2012 May;28(3):254-7.
- Maiter D. Incidentalome surrénalien : quel bilan hormonal ? *Louvain Med* 2009 2005; 123 : 58-63.
- Satoh F, Morimoto R, Iwakura Y, Ono Y, Kudo M, Tabase K, Ido S. Primary aldosteronism. A Japanese perspective. *Rev Endocr Metab Disord* 2011;12:11-14.
- Gombet T, Steichen O, Plouin PF. Hypertensive disease in subjects born in sub-Saharan Africa or in Europe referred to a hypertension unit: a cross-sectional study. *Bull Acad Natl Med* 2007 Nov;191(8):1745-54; discussion 1754-5.
- Rayner BL, Myers JE, Opie LH, Trinder YA, Davidson JS. Screening for primary aldosteronism-normal ranges for aldosterone and renin in three South African population groups. *S Afr Med J* 2001 Jul;91(7):594-9.

## AFFILIATIONS

- \* Service de Néphrologie
- \*\* Service d'Endocrinologie
- \*\*\* Service de Radiologie

Cliniques universitaires Saint Luc, université catholique de Louvain, 1200 Bruxelles

## Correspondance

**Dr. BENOIT BUYSSCHAERT**

Cliniques Universitaires Saint Luc  
Service de Néphrologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## LITHIASE ET DILATATION DU CANAL CYSTIQUE RÉSIDUEL : UNE FORME ÉTONNANTE DE SYNDROME POST-CHOLÉCYSTECTOMIE

A. Moulart (1), O. Borgniet (2), P. Nguyen ung (2), P. Damoiseaux (3)

Au départ d'une situation clinique singulière, nous étudions le syndrome post-cholécystectomie : principales étiologies, procédures diagnostiques recommandées, armes thérapeutiques disponibles.

Nous présentons l'histoire d'un patient de 62 ans, hospitalisé en raison de douleurs de l'hypocondre droit, 12 ans après cholécystectomie. Une véritable néo-vésicule sera visualisée lors du bilan d'imagerie, avec sanction chirurgicale à la clef. Nous confrontons les données de la littérature à la situation clinique vécue.

L'atteinte lithiasique et l'inflammation du canal cystique résiduel sont des causes reconnues du syndrome post-cholécystectomie. L'échographie et/ou la tomodensitométrie permettent habituellement une première approche diagnostique. Le traitement endoscopique constitue le premier choix thérapeutique.

### Que savons-nous à ce propos ?

Syndrome post-cholécystectomie : vaste entité, épidémiologie variable selon les auteurs, nombreuses étiologies répertoriées, multiples approches diagnostiques possibles.

Rares cas décrits de dilatation du canal cystique résiduel.

### Que nous apporte cet article ?

Revue de la littérature sur le syndrome post-cholécystectomie : définition, étiologies fréquentes, procédures diagnostiques recommandées, armes thérapeutiques disponibles.

Développement plus détaillé de l'entité « *cystic duct remnant syndrome* » avec illustration clinique (imagerie présentée).

### What is already known about the topic?

Postcholecystectomy syndrome: This so-called condition refers to a broad clinical entity, with variable epidemiology, which may be due to numerous etiologies and require several diagnostic approaches.

Only very few cases of cystic duct remnant dilatation have been reported in the scientific literature.

### What does this article bring up for us?

This article sought to review the scientific literature on the postcholecystectomy syndrome, including its definition, common etiologies, and recommended diagnostic procedures, along with the therapeutic tools available.

In addition, the manuscript provides a detailed development of the "cystic duct remnant syndrome" entity, along with illustrations of imaging findings.

### Lithiasis and cystic duct remnant dilatation: a surprising case of postcholecystectomy syndrome

Based on a peculiar clinical situation, this paper was aimed at exploring the postcholecystectomy syndrome (PCS). What are its main causes? Which diagnostic procedures are currently recommended in the scientific literature? Which therapeutic tools are available?

We describe the case of a 62-year-old man, who was hospitalized for right hypochondrial pain 12 years after cholecystectomy. Imaging examination revealed a so-called neo-gallbladder, and surgical treatment was proposed to the patient.

A cystic duct remnant, observed after cholecystectomy, has been defined by most authors as a residual duct >1cm in length. When the PCS is accounted for by this cystic duct stump, it is generally referred to as cystic duct remnant syndrome. This scenario may possibly account for up to 16% of all PCSs.

The presence of stones in the cystic duct stump, along with inflammation of this cystic duct remnant, are recognized causes of PCS. Abdominal ultrasonography and/or CT scan usually provide first diagnostic indications, while endoscopy is considered as first-line treatment.

### KEY WORDS

Postcholecystectomy syndrome, cystic duct, lithiasis

## INTRODUCTION

Le syndrome post-cholécystectomie (SPC), décrit pour la première fois par Womack et Crider en 1947, se définit comme un groupe hétérogène de symptômes (principalement des douleurs abdominales hautes et des plaintes de dyspepsie), qui persistent ou réapparaissent dans le décours d'une cholécystectomie (1-6). La période asymptomatique, lorsqu'il y en a une, présente une durée éminemment variable, de quelques jours à plusieurs dizaines d'années (2). En raison du flou nosographique entourant le SPC, la prévalence de ce dernier parmi la population des patients cholécystectomisés fluctue selon les auteurs, mais on peut retenir le chiffre de 10-15 % (4,6). La cholécystectomie étant l'une des interventions de chirurgie abdominale les plus couramment pratiquées (7), la fréquence du SPC est loin d'être négligeable.

L'étiologie du SPC est identifiable dans 90 % des cas (6). Les **tableaux 1 et 2** récapitulent les principales causes de SPC. On distingue essentiellement les étiologies biliaires de celles extra-biliaires. Le premier groupe est lui-même subdivisé en SPC précoce (au cours de la période post-opératoire) et en SPC tardif (mois ou années). Les étiologies extra-biliaires sont quant à elles différenciées selon l'origine gastro-intestinale ou extra-intestinale des symptômes (2,5-7). Cinquante pourcent des SPC ont pour origine un désordre pancréatico-biliaire ou gastro-intestinal (5). La cause la plus courante de SPC est extra-biliaire (en particulier le reflux gastro-œsophagien, l'ulcère gastro-duodénal, le syndrome de l'intestin irritable, ...)

**Tableau 1 : Principales étiologies biliaires de SPC (2,5-7)**

SPC précoce	SPC tardif
Lésion iatrogène des voies biliaires	Sténose(s) cicatricielle(s) des voies biliaires
Fistule biliaire	Sténose au niveau de l'ampoule de Vater
<u>Dyskinésie oddienne</u>	<u>Dyskinésie oddienne</u>
Persistance de calculs dans la voie biliaire principale	Récidive lithiasique dans la voie biliaire principale
Persistance de calculs dans le moignon du canal cystique	Récidive lithiasique dans le moignon du canal cystique
Syndrome du calcul perdu	Inflammation du moignon du canal cystique

**Tableau 2 : Principales étiologies extra-biliaires de SPC (2,5,7)**

Etiologies gastro-intestinales	Etiologies extra-intestinales
Syndrome de l'intestin irritable	Névrалgie intercostale
Reflux gastro-œsophagien	Névrome cicatriciel
Ulcère gastro-duodénal	Coronaropathie
Hépatite	Trouble psychosomatique
Pancréatite aiguë ou chronique	
Tumeur pancréatique	
Pancréas divisum	
Diverticulite	
Ischémie mésentérique	

(2). Soulignons bien que certaines entités étiquetées SPC n'ont en fait aucun lien apparent avec la cholécystectomie.

L'observation clinique illustrée dans cet article offre l'opportunité de se pencher quelque peu sur la vaste problématique du syndrome post-cholécystectomie. Les étiologies sont nombreuses, et les moyens de préciser le diagnostic sont divers. Nous confronterons les données de la littérature à la situation clinique vécue, tant du point de vue de la démarche diagnostique que de la prise en charge thérapeutique.

## CASE REPORT

Il s'agit d'un homme de 62 ans, adressé au service des urgences par son médecin traitant en raison de douleurs épigastriques et de l'hypocondre droit. Les plaintes douloureuses persistent depuis cinq jours et résistent à la prise de Valtran®. Parmi les antécédents médicaux du patient, on note, outre une hypercholestérolémie et une œsophagite de grade A, un dolichocôlon avec diverticulose et de fréquents épisodes de diverticulite. Le patient ne présente pas d'assuétude. Ses antécédents chirurgicaux pertinents se résument comme suit : une appendicectomie ancienne, et une cholécystectomie laparoscopique en février 2003.

Croyant à un nouvel épisode de diverticulite, le patient a pris en automédication de l'amoxicilline-clavulanate. Ceci a engendré une amélioration temporaire de la

symptomatologie, suivie d'une récurrence de douleurs intenses. Les douleurs sont accompagnées de nausées, sans vomissement. Le transit est légèrement ralenti, sans notion d'hémochésie ni de méléna. Il n'y a ni pyrexie ni frisson, et l'anamnèse systématique ne révèle aucune autre plainte. Le traitement chronique du patient se limite à deux médicaments : Pantomed® 40 mg/jour et atorvastatine 20 mg/jour.

Lors de l'examen clinique, le patient est conscient et bien orienté, apyrétique et eupnéique. Il présente une obésité (taille de 185 cm pour un poids de 111 kg, soit un BMI de 32,4 kg/m<sup>2</sup>). La fréquence cardiaque est mesurée à 71 bpm, la tension artérielle à 120/70 mmHg et la température à 36,1°C. Les téguments, de même que les muqueuses, sont bien colorés et bien hydratés. L'auscultation cardio-pulmonaire est sans particularité. La palpation abdominale met en évidence une sensibilité au niveau de l'épigastre et de l'hypocondre droit, sans défense ni signe d'irritation péritonéale. On ne palpe aucune masse, et le transit est audible. L'ébranlement lombaire est négatif de façon bilatérale. Enfin, les membres inférieurs sont dépourvus d'œdème.

À la biologie d'admission, la CRP est mesurée à 2,18 mg/l [0,00-15,00]. L'hémoglobine s'élève à 15,3 g/dl [13,3-17,6] et on compte 11420 globules blancs [3700-9500], dont 9205 polynucléaires neutrophiles [2100-6300]. L'ionogramme est normal, de même que l'enzymologie et la fonction rénale. Par ailleurs, l'analyse d'urine ne révèle rien de remarquable. L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal régulier sans anomalie décelée, en particulier sans trouble de la repolarisation.

Un scanner abdominal avec injection de produit de contraste est alors demandé par l'urgentiste. On y voit une structure liquidienne, contenant des formations calciques lithiasiques, située à proximité du conduit cholédoque, en connexion avec celui-ci (Figure 1). Les parois de cette structure sont légèrement rehaussantes, et on note une discrète infiltration de la graisse adjacente. En dehors de tout contexte de cholécystectomie, on se croirait tout simplement face à une cholécystite lithiasique. Pour le reste, aucun épaissement digestif n'est mis en évidence, et il n'y a pas d'argument en faveur d'une diverticulite. Rate, reins et pancréas sont sans particularité. Il est intéressant, face à cette surprenante découverte radiologique, de comparer la tomodensitométrie actuelle à un scanner de décembre 2014. Sur ce dernier, on visualise déjà des calcifications au niveau de la région du canal cystique, mais sans dilatation majeure (Figure 2). Ajoutons qu'un scanner de mai 2011 (Figure 3) évoquait déjà des calculs résiduels au niveau du moignon cystique. L'image actuelle semble dès lors correspondre à une inflammation du canal cystique résiduel dans un contexte lithiasique, avec dilatation du moignon aboutissant à ce qu'on pourrait appeler une néo-vésicule.

L'échographie abdominale réalisée en cours d'hospitalisation n'apportera que peu d'informations complémentaires. On y voit un foie fibrosteatosique et on note l'absence de dilatation des voies biliaires intra-hépatiques. Des interpositions aériques digestives empêchent toute appréciation des voies biliaires extra-hépatiques et du pancréas.

Figure 1. Scanner abdominal de mai 2015, avec injection de produit de contraste. Scanner abdominal en coupe transversale à gauche et en coupe frontale à droite ; les flèches indiquent la dilatation du canal cystique résiduel, contenant des formations lithiasiques.

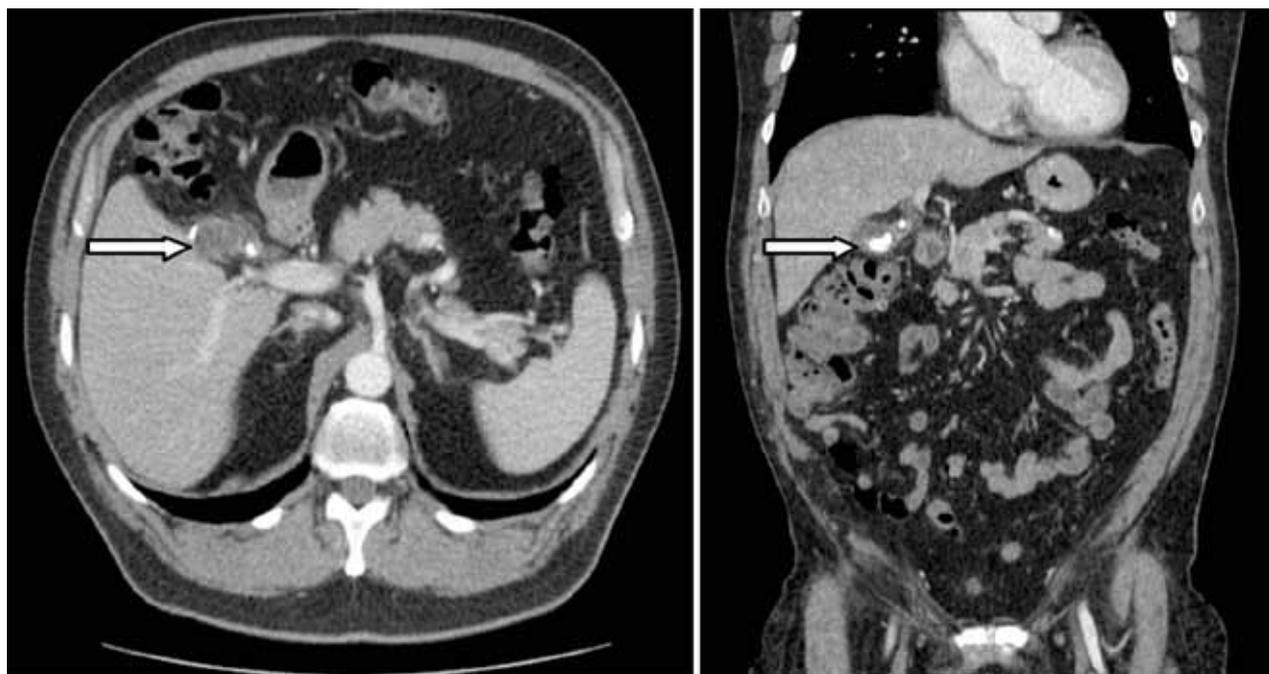


Figure 2. Scanner abdominal de décembre 2014, avec injection de produit de contraste. Scanner abdominal en coupe transversale à gauche et en coupe frontale à droite ; les flèches indiquent le canal cystique résiduel, contenant des formations lithiasiques.

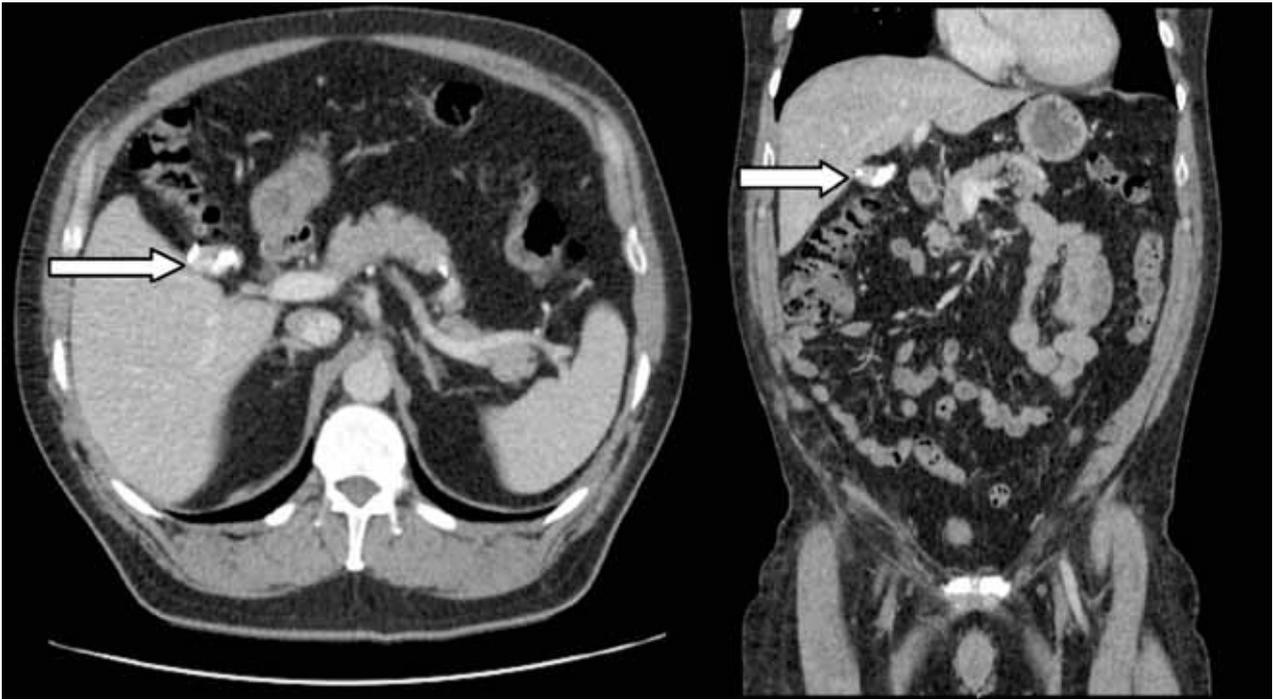
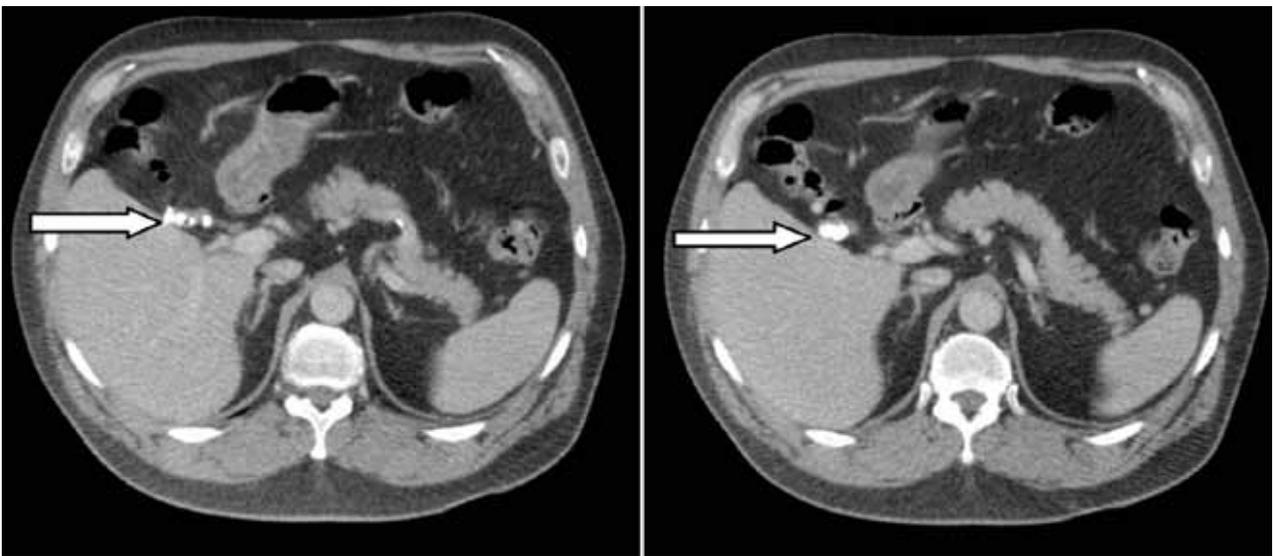


Figure 3. Scanner abdominal de mai 2011, avec injection de produit de contraste. Scanner abdominal en coupe transversale à gauche et à droite ; les flèches indiquent le canal cystique résiduel, contenant des formations lithiasiques.



## PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Hospitalisé dans le service de gastro-entérologie, le patient bénéficie dès son admission d'une cholangiowirsungographie rétrograde endoscopique (ERCP), à visée à la fois diagnostique, et éventuellement thérapeutique. À l'occasion de cet examen, une sphinctérotomie sans extraction de calcul est réalisée. Le cholédoque semble en effet alithiasique mais présente une dilatation à 13-14 mm, évoquant une possible oddite. Le résidu de canal cystique n'est pas opacifié lors de l'ERCP, ne permettant pas de confirmer une connexion avec le cholédoque.

Étant donné l'absence d'amendement des douleurs dans le décours de l'ERCP, une exérèse chirurgicale de cette néovésicule est proposée. Toutefois, le chirurgien souhaitant obtenir une iconographie complémentaire par cholangi-IRM avant de réaliser un nouveau geste chirurgical, et cet examen étant programmé en ambulatoire avec un certain délai, un retour à domicile est autorisé, avec le traitement antalgique suivant : Buscopan® 10 mg, trois fois par jour, paracétamol 1 g, quatre fois par jour, et, si nécessaire, Tradonal Odis® 50 mg, maximum trois fois par jour.

Le protocole de la cholangio-IRM conclut à un status post-cholécystectomie partielle, avec lithiase vésiculaire non compliquée. L'arbre biliaire ne présente pas de variante de la norme et il n'y a pas d'argument en faveur d'un calcul de la voie biliaire principale. La néo-vésicule est mesurée à 4 cm de grand axe et contient de multiples formations lithiasiques. Le cystique s'abouche dans la partie haute de la voie biliaire principale, sur son versant latéral. Il n'y a pas de dilatation des voies biliaires intra- ou extra-hépatiques, ni du canal de Wirsung.

Nous avons par ailleurs consulté le compte-rendu de l'hospitalisation de 2003. Celui-ci conclut à une cholécystectomie laparoscopique classique, dont les suites ont été simples. L'indication était une lithiase vésiculaire symptomatique.

Le patient a bénéficié d'une consultation pré-opératoire en chirurgie digestive au lendemain de la cholangio-IRM. Une « néo-cholécystectomie » a été programmée, par voie laparoscopique en première intention, avec éventuelle conversion laparotomique.

L'intervention a finalement été avancée, en raison d'une récurrence douloureuse. En dépit d'importantes adhérences au pourtour de cette néo-vésicule biliaire, une approche exclusivement laparoscopique s'est avérée possible et aucune complication n'est survenue. Une cholangiographie peropératoire a permis d'objectiver l'absence de lithiase résiduelle.

L'évolution postopératoire s'est révélée favorable, avec disparition progressive des plaintes douloureuses. Le patient a dès lors pu regagner son domicile avec son traitement habituel, associé à des antalgiques à la demande. Signalons encore que les analyses anatomopathologiques ont conclu à une cholécystite aiguë ulcérée et transmurale.

## DISCUSSION ET CONCLUSIONS

### Synthèse de l'observation clinique

Face au scanner abdominal de mai 2015, la première chose à faire était de s'assurer que ce patient avait bel et bien subi une cholécystectomie. Les archives de 2003, ainsi que les scanners de 2011 et 2014, le confirment. Ce patient présentait donc une forme peu commune de syndrome post-cholécystectomie, la dilatation majeure du canal cystique résiduel ayant abouti à la formation de ce que l'on peut appeler une néo-vésicule. Cette dernière, contenant des calculs, s'est enflammée de manière tout à fait analogue à ce que l'on observe lors d'une cholécystite lithiasique classique.

Dans le cas présent, le scanner a été l'examen clef de la démarche diagnostique. La cholangio-IRM a conforté les données tomodensitométriques, tandis que l'ERCP n'a pas permis d'opacifier le canal cystique résiduel, et que l'échographie a été peu rentable en raison d'interpositions

aériques digestives. Hormis une leucocytose neutrophile, la biologie ne montrait quant à elle rien de particulier. Outre un traitement antalgique d'attente, l'attitude thérapeutique a consisté, face à l'échec du traitement endoscopique, en l'exérèse chirurgicale de cette néo-vésicule, par voie laparoscopique.

### La clinique à l'épreuve de l'EBM

La récurrence lithiasique et/ou l'inflammation du moignon du canal cystique sont bel et bien des causes reconnues de SPC. Ce ne sont toutefois pas les plus courantes : les chiffres varient, mais à titre d'exemple, l'atteinte lithiasique du canal cystique résiduel après une cholécystectomie aurait une incidence inférieure à 2,5 % (2,8). Selon qu'ils soient découverts avant ou après deux ans par rapport à la cholécystectomie, on parle respectivement de calculs résiduels ou de calculs récurrents (5). En l'occurrence, en ce qui concerne notre patient, nous manquons d'imagerie entre 2003 et 2011 pour pouvoir trancher.

Après une cholécystectomie, la plupart des auteurs parlent de « résidu de canal cystique » en tant que tel (*cystic duct remnant* (ou *stump*) en anglais) lorsque ce dernier mesure au moins 1 cm (2,4,8). Quand il est la cause du SPC, on emploie classiquement l'appellation *cystic duct remnant* (ou *stump*) *syndrome* (2,4,6,9). Cela concernerait 16 % des SPC (4). La dilatation du canal cystique résiduel au point de générer une néo-vésicule a déjà été décrite dans la littérature (9). Remarquons par ailleurs qu'un moignon de canal cystique, même de plus de 1,5 cm, ne peut expliquer par sa seule présence des symptômes de SPC. Avant d'incriminer ce canal résiduel, il faut veiller à mettre en évidence un processus pathologique (par exemple une récurrence lithiasique) le concernant (10,11). Signalons aussi qu'un moignon de plus de 1 cm est plus fréquent après une cholécystectomie laparoscopique qu'après une approche laparotomique (8,12). La laparoscopie ne semble cependant pas augmenter le risque d'atteinte lithiasique de ce moignon (2).

En ce qui concerne la démarche diagnostique, lorsque l'on recherche l'étiologie d'un SPC, les recommandations les plus répandues suggèrent, en dehors des analyses biologiques, de recourir en première intention à l'échographie abdominale (3,12). Cette dernière peut toutefois méconnaître près de la moitié des anomalies des voies biliaires, lorsqu'on la compare à l'ERCP et à la cholangio-IRM (12). L'alternative classique à l'échographie abdominale est le recours au scanner. Des calculs dans la voie biliaire principale représentent une indication immédiate d'ERCP (3). Précisons ici, puisqu'il en était question chez notre patient, que l'absence d'opacification du canal cystique lors de l'ERCP s'explique plus souvent par le positionnement du patient que par une obstruction complète du canal (13). En outre, même si cela reste le premier choix thérapeutique, l'extraction endoscopique de calculs logés dans le canal cystique est réputée difficile.

D'autre part, un canal cystique résiduel non pathologique peut se voir à la cholangio-IRM mais est d'habitude plus difficilement identifiable au scanner ou à l'échographie (13). Il y a lieu d'évoquer également l'écho-endoscopie : un recours rapide à cet examen, lorsqu'il est facilement disponible, permettrait de sélectionner au mieux les patients pour l'ERCP, et diminuerait ainsi l'usage de l'ERCP de 51 %, avec par voie de conséquence une réduction de la morbidité et de la mortalité (3). Enfin, la cholangio-IRM est un examen très performant et intéressant de par son caractère non invasif. Il permet également un bon bilan pré-opératoire. Son inconvénient principal réside dans sa faible disponibilité (3,5).

Concernant la prise en charge thérapeutique des *cystic duct remnant syndromes*, le traitement endoscopique constitue, on l'a dit, le premier choix thérapeutique. En cas d'échec de l'approche endoscopique, la chirurgie est à envisager, en particulier en présence d'une telle dilatation (4,11). En ce qui concerne la reprise chirurgicale, les performances actuelles de la laparoscopie et l'expérience grandissante des chirurgiens dans ce domaine permettent le recours à cette technique en première intention, malgré les adhérences et autres séquelles de l'intervention princeps (8,11). Dans le cadre d'un échec de l'ERCP, d'autres modalités thérapeutiques existent et se révèlent particulièrement salutaires lorsque l'état général d'un patient ne permet pas le recours à la chirurgie. Citons la cholangioscopie, la lithotripsie extracorporelle, ou encore l'approche percutanée (4,8).

### Concordances et discordances

Pour notre patient, un scanner abdominal a été réalisé d'emblée. La disponibilité de cet examen ainsi que le contexte d'obésité expliquent en grande partie cette démarche. La suite du bilan confirmera d'ailleurs les lacunes de l'échographie. Dans le cas présent, il n'y a pas eu de recours à l'écho-endoscopie, faute d'une disponibilité rapide de cet examen.

## RÉFÉRENCES

1. Womack NA, Crider RL, *The Persistence of Symptoms Following Cholecystectomy*. Ann Surg. 1947; 126(1):31-55.
2. Jaunoo SS, Mohandas S, Almond LM, *Postcholecystectomy syndrome (PCS)*. Int J Surg. 2010; 8(1):15-17 (doi : 10.1016/j.ijvsu.2009.10.008).
3. Filip M, Săftoiu A, Popescu C, et al., *Postcholecystectomy Syndrome - An Algorithmic Approach*. J Gastrointestin Liver Dis, 2009 Vol.18 No 1, 67-71.
4. Palanivelu C, Rangarajan M, Jategaonkar PA, et al., *Laparoscopic management of remnant cystic duct calculi : a retrospective study*. Ann R Coll Surg Engl 2009; 91: 25-29 (doi : 10.1308/003588409X358980).

Face à l'échec du traitement endoscopique, la décision d'une reprise chirurgicale corrobore les données de la littérature, et la cholangio-IRM a bel et bien été l'examen privilégié en vue du bilan pré-opératoire. Nous avons également pu vérifier la faible disponibilité de cet examen.

En conclusion, un antécédent de cholécystectomie, même de longue date, ne doit certainement pas faire éliminer du diagnostic différentiel des douleurs abdominales hautes, les étiologies biliaires. Outre les atteintes classiques de la voie biliaire principale, l'inflammation du canal cystique résiduel est une cause reconnue de SPC. Elle s'accompagne fréquemment d'une maladie lithiasique, et peut générer une dilatation impressionnante du moignon cystique, évoquant une néo-vésicule.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En cas de suspicion d'un syndrome post-cholécystectomie impliquant le canal cystique résiduel, l'échographie abdominale et/ou la tomодensitométrie permettent souvent une première approche diagnostique. L'écho-endoscopie peut jouer un rôle substantiel en limitant le recours à l'ERCP. En cas d'échec du traitement endoscopique, une exérèse chirurgicale par voie laparoscopique est à envisager, et la cholangio-IRM constitue un excellent examen pré-opératoire.

## CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport avec le sujet présenté.

## RÉFÉRENCES

10. Rogy MA, Függer R, Herbst F, Schulz F, *Reoperation after cholecystectomy. The role of the cystic duct stump*. HPB Surg. 1991; 4(2): 129-135 (doi : 10.1155/1991/57017)
11. Tantia O, Jain M, Khanna S, Sen B, *Post cholecystectomy syndrome : Role of cystic duct stump and re-intervention by laparoscopic surgery*. J Minim Access Surg, 2008; 4(3): 71-75 (doi : 10.4103/0972-9941.43090).
12. Calhoun SK, Piechowiak RL, *Recurrent cholecystitis and cholelithiasis in a gallbladder remnant 14 years after a converted cholecystectomy*. Radiology Case Reports, 2010; 5:332 (doi : 10.2484/rcr.v5i1.332).
13. Turner MA, Fulcher AS, *The Cystic Duct : Normal Anatomy and Disease Processes*. Radiographics 2001; 21(1):3-22 (doi : 10.1148/radiographics.21.1.g01ja093).

## AFFILIATIONS

1. Étudiant en septième année de médecine à l'Université catholique de Louvain
2. Gastro-entérologues au CHU Dinant Godinne
3. Endocrinologue, chef du service de médecine interne au CHU Dinant Godinne

## Correspondance

**Dr. ADRIEN MOULART**

Rue Général Borlon 1  
B-6997 Erezée

[adrien.moulart@student.uclouvain.be](mailto:adrien.moulart@student.uclouvain.be)



## Ann de Braconier d'Alcantara

Après une formation classique gréco-latine et un baccalauréat de philosophie, Ann d'Alcantara est diplômée docteur en médecine de la KULeuven, et se spécialise en neuropsychiatrie à l'UCL (pédo-psychiatre spécialisée en psychiatrie juvénile, thérapie familiale et systémique, psychanalyse, thérapie institutionnelle et somatothérapie). Elle se dirige particulièrement vers la psychiatrie juvénile et participera au développement de ce champ nouveau de la santé mentale.

Néerlandophone, elle pratique durant 20 ans en cabinet privé à Leuven (thérapie de couple, individuelle, enfant, ado, adulte, familiale, de groupe et d'équipe). A Leuven, elle s'engage dans le champ de la psychiatrie sociale sur les thèmes de l'inceste, de la violence conjugale, des jeunes de la rue et de l'accompagnement des refuges de femmes.

Vingt années durant lesquelles Ann d'Alcantara travaille également au Service de santé mentale (Chapelle-aux-Champs) de l'UCL. Elle y dirigera pendant 10 ans le Département Adolescents et Jeunes Adultes à la suite du Pr. Ph. van Meerbeeck. Son action touche tant l'ambulatoire que la prévention et les formations.

Elle mène de la recherche-action autour des thèmes de la maltraitance, des violences et de l'inceste, du gendre, de l'adoption, de l'accueil familial et de la parentalité. Elle crée des groupes pour les mères, pour les pères et pour les parents. Elle est active dans la formation d'adultes et le travail de groupe, la supervision individuelle, de groupe et d'équipes en institution, dans les écoles.

Durant cette période, elle occupe également le poste de Coordinatrice Adolescence à la Ligue Bruxelloise Francophone pour la Santé Mentale (LBFSM) où elle crée l'interface entre les Services de santé mentale et les SAJ (Service d'aide à la jeunesse), la Justice ainsi qu'avec le monde de l'école. Elle se consacre à l'enseignement, assure des formations, des conférences et la charge de professeur en Médecine, Psychologie et Agrégation.

Depuis 2002, elle travaille au Centre thérapeutique pour adolescents (CthA) qu'elle dirige depuis dix ans, au sein du Service de psychiatrie infanto-juvénile des Cliniques universitaires Saint-Luc. Elle en présente le travail innovant dans de nombreux congrès et colloques en Belgique et à l'étranger.

Ann d'Alcantara est également membre créateur, fondateur et/ou présidente d'organisations et d'ASBL : Onderweg, Adoptiewerk Viaanderen, Raya et Entretemps. Elle assure également la présidence du Fonds Reine Fabiola au sein de la Fondation Roi Baudouin.



## Pierre COURTOY

Pierre Courtoy est promu candidat puis docteur en médecine à 23 ans, chaque fois avec la plus grande distinction et les félicitations du Jury pour souligner son activité d'étudiant-chercheur.

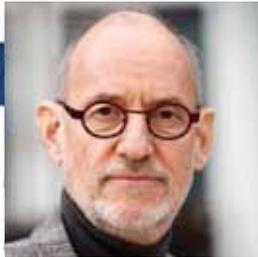
Après sa formation en médecine interne, il effectue un premier séjour postdoctoral à Paris où il développe l'immunolocalisation tissulaire à l'échelle ultrastructurale. Il fait ensuite un second séjour à Yale, avec Marilyn Farquhar et Georges Palade (co-lauréat du prix Nobel avec Christian de Duve et Albert Claude), où il se perfectionne en biologie cellulaire et en microscopie électronique.

Il défend en 1985 une thèse d'agrégation démontrant le tri par les endosomes grâce à l'intégration de la microscopie et du fractionnement, rejoint le FNRS, puis entre dans la carrière académique en 1992 et est nommé professeur ordinaire en 1999.

Pierre Courtoy a consacré 35 ans à l'étude de l'appareil endocytaire normal et pathologique, signé 230 publications scientifiques citées près de 10.000 fois, et créé une Plateforme performante d'Imagerie Cellulaire et Tissulaire au sein de l'Institut de Duve et au service du secteur des sciences de la santé. En 1990, il lance le groupe européen de l'endocytose et dirige la première conférence de l'European Science Foundation de type Gordon. Il siège ensuite dans de nombreuses commissions nationales et internationales de financement de la recherche.

Pierre Courtoy a créé ou refondu plusieurs cours tels que ceux de biologie cellulaire et de pathologie générale, très appréciés des étudiants. Il a été conseiller de deux doyens, président de Département, président de la Commission des Promotions, président de jurys, et reste activement impliqué dans plusieurs programmes de recherche. Il a été le premier lauréat du Prix du Secteur des sciences de la santé.

Pierre Courtoy a toujours cultivé la créativité et la connectivité, l'amitié et la liberté.



## Patrick COUVREUR

Diplômé docteur en Sciences pharmaceutiques de l'UCL (1975), Patrick Couvreur a effectué une partie de sa carrière dans cette même Université après un séjour post-doctoral à l'Ecole Polytechnique de Zürich. En 1984, il rejoint l'Université Paris-Sud comme Professeur de pharmacotechnie et biopharmacie. Professeur au Collège de France, il a occupé la chaire *Innovations Technologiques Liliane Bettencourt* (2009-2010). De 1998 à 2010, il dirige l'UMR CNRS 8612 qui compte plus de 120 chercheurs, et crée l'Ecole Doctorale *Innovation Thérapeutique* (300 étudiants en thèse) qu'il dirige jusqu'en 2006. Depuis 2010, il est membre Senior de l'Institut Universitaire de France et titulaire d'un ERC *Advanced Grant*.

Ses travaux portent sur la conception de nanotechnologies pour l'administration, le transport et la vectorisation des médicaments. Deux inventions majeures sont issues de ses recherches: les nanoparticules biodégradables de polyalkylcyanoacrylate pour la vectorisation de médicaments anticancéreux et la "squalénisation" (couplage de médicaments au squalène), pour la conception de nanomédicaments et le traitement de maladies graves. Patrick Couvreur a participé à la création de deux start-ups (Bioalliance, actuellement ONXEO, et Medsqual) dont l'une occupe actuellement 60 employés et est entrée en bourse en 2005. L'un des nanomédicaments développés par son équipe est actuellement en essai clinique de phase III pour le traitement de l'hépatocarcinome.

Ses travaux ont été couronnés par de nombreuses distinctions scientifiques en France et à l'étranger. Patrick Couvreur est membre des Académies des Sciences, des Technologies, de Médecine et de Pharmacie. Il est également membre étranger de la US National Academy of Medicine, de la US National Academy of Engineering, de l'Académie Royale de Médecine et de la Real Academia Nacional de Farmacia.



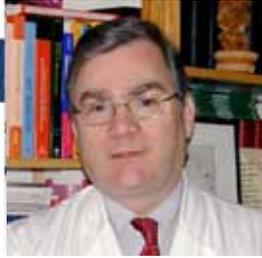
## Philippe JONES

Philippe Jones est licencié en sciences dentaires de l'UCL en 1973. Avant le service militaire, il encadre les stagiaires en clinique et pratique des soins dentaires chez un stomatologue. Après son service militaire, il retourne à temps plein à l'Ecole de Médecine dentaire et stomatologie.

Spécialiste en traitements dentaires conservateurs (1980), achevant un Doctorat en sciences dentaires (1981), Philippe Jones se voit confier en particulier les Travaux Pratiques de formation préclinique en dentisterie opératoire et endodontie, vite assortis des TP en anatomie dentaire. En parallèle, il continue de participer à l'activité clinique en supervisant des stagiaires. Il est également nommé Chef de travaux en 1985.

Ses tâches didactiques et pédagogiques ont absorbé temps et énergie, dans la recherche des meilleurs dispositifs d'apprentissage, au contact de 35 cohortes successives, plus ou moins nombreuses.

Ayant obtenu son Certificat de radioprotection en 1987-1988, le Pr. Jones contribue, de 2004 à 2007, à la mise en route du système de radiographie digitale dans la clinique de l'Ecole. A partir de 2004, diverses charges d'enseignement lui sont officiellement attribuées en équipes de co-titulaires. Outre les travaux pratiques, les plus spécifiques se sont poursuivies en endodontie (depuis 2004), en anatomie dentaire (depuis 2008), et en radiologie dentaire (depuis 2008).



## Michel LAMBERT

Marié et père de 4 enfants, Michel Lambert est diplômé docteur en médecine de l'UCL en 1975 et se spécialise en médecine interne dans le Département du Pr. Lavenne. En 1980, il passe une année à l'Hôpital cantonal de Genève

auprès des Prs. Alex Muller et Albert Burger qui l'initient à la recherche clinique. A son retour, Michel Lambert est nommé résident puis Chef de clinique adjoint dans le Service de médecine interne générale du Pr. Edgard Coche aux Cliniques Universitaires Saint-Luc. Il lui succède comme chef de service de 1993 à 2003 avant de transmettre le flambeau au Pr. Philippe Hainaut.

Très rapidement impliqué dans l'enseignement de la sémiologie et des cliniques médicales par le Pr. Coche, Michel Lambert est nommé professeur extraordinaire en 1994 et professeur ordinaire clinique en 2003. Il assume également la présidence de plusieurs comités d'année jusqu'à ce jour, et fut membre de la Commission d'enseignement continu (ECU) pendant près de 20 ans. Durant toute sa carrière de praticien et d'enseignant, il défendra le rôle primordial de la prise en charge globale du patient. Son engagement pédagogique est récompensé par plusieurs "Seringues d'or" décernées par les étudiants de la Faculté de médecine.

Parallèlement, de nombreuses publications concrétisent sa passion pour la recherche clinique, particulièrement dans le domaine des modifications du métabolisme des hormones thyroïdiennes liées aux médicaments (Amiodarone) et aux maladies systémiques (affections rénales, HIV), des complications médicales de l'anorexie mentale et des maladies auto-immunes et vasculites systémiques. Michel Lambert sera aussi, aux côtés du Professeur van Ypersele, Editeur de la revue *Acta Clinica Belgica*.



## Hervé REYCHLER

Malgré qu'il ait fait "médecine" pour devenir chercheur (étudiant-chercheur pendant 6 ans chez le Pr Baudhuin, dans le laboratoire du Pr. de Duve), Hervé Reychler est vite rattrapé par l'attrait de la clinique. Après avoir combiné ses études de licencié en sciences dentaires à la KUL avec ses deux derniers doctorats en médecine à l'UCL, il fait toute sa formation spécialisée en Allemagne (Freiburg et Stuttgart) avant de revenir en Belgique pour son service militaire. Il travaille alors parallèlement à la Clinique St-Pierre d'Ottignies et à la Clinique du Parc Léopold de Bruxelles.

Nommé en 1980 chargé de cours à l'UCL et résident responsable de l'Unité de chirurgie maxillo-faciale au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc, Hervé Reychler sera chef du Service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale pendant 20 ans, chef du Département de médecine dentaire et stomatologie pendant 10 ans, et s'est investi dans de nombreuses autres responsabilités cliniques et académiques. Il développe toutes les facettes cliniques de la chirurgie orale et maxillo-faciale, en étant entre autres membre cofondateur du Centre Labio-Palatin et de la Clinique de cancérologie cervico-maxillo-faciale.

Nommé en 1980 chargé de cours à l'UCL et résident responsable de l'Unité de chirurgie maxillo-faciale au sein des Cliniques universitaires Saint-Luc, Hervé Reychler sera chef du Service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale pendant 20 ans, chef du Département de médecine dentaire et stomatologie pendant 10 ans, et s'est investi dans de nombreuses autres responsabilités cliniques et académiques. Il développe toutes les facettes cliniques de la chirurgie orale et maxillo-faciale, en étant entre autres membre cofondateur du Centre Labio-Palatin et de la Clinique de cancérologie cervico-maxillo-faciale.

Hervé Reychler enseigne à tous les acteurs de la Santé (médecins, dentistes, kinés, infirmières), forme de nombreux jeunes spécialistes, et participe activement à la vie professionnelle de sa spécialité, tant sur le plan national qu'international. Son intérêt pour la recherche a pu se concrétiser dans ses publications, la promotion de 3 thèses de doctorat et la copromotion de 3 autres. Il a répondu à l'appel de l'aide de pays moins favorisés, aussi bien par l'enseignement que par des soins chirurgicaux, en Roumanie d'abord, puis au Liban et dans divers hôpitaux d'Afrique noire.



## Jean-Louis SCHOLTES

Jean-Louis Scholtes passe son enfance et son adolescence dans les forêts ardennaises en compagnie d'un père exploitant forestier. Après des humanités au collège Saint-Joseph de Virton, il entame des études de médecine à Leuven en 1968. Une fois diplômé, il se spécialise en anesthésie, notamment à Sint-Rafael, Johannesburg et Baragwanath. Il revient aux Cliniques universitaires Saint-Luc, dans le secteur "tête et cou" (neurochirurgie, stomato-maxillofaciale, ORL et ophtalmologie), à l'époque des traumatismes faciaux, la ceinture de sécurité n'ayant pas encore été imposée dans les véhicules.

Le 7 juillet 1988, dans la foulée du *Livre blanc de la douleur à Saint-Luc*, requis par le Pr J.J. Haxhe, Jean-Louis Scholtes participe à la création du Centre d'algologie. L'année suivante, il est élu membre du Conseil médical, dont il deviendra secrétaire puis président (1992-1995).

Fin 1995, Jean-Louis Scholtes est nommé chef du Département de chirurgie. En parallèle, il est anesthésiste pour la neurochirurgie. Cette période est l'occasion de vivre Saint-Luc de l'intérieur : il est membre du Centre médical et du Conseil d'administration durant 12 ans, ainsi que du Conseil d'entreprise. Il est également Président du Conseil Informatique, du Comité de Standardisation et du Conseil de la Pharmacie. En 2005, il reprend son costume de "full anesthésiste" dans le secteur de viscérale (urologie, endocrino et greffes).

Amoureux des chiffres et des bases de données, convaincu de l'importance des données pour un meilleur suivi de l'outcome, Jean-Louis Scholtes développe plusieurs applications (base du POPS [PostOp Pain Service], dashboard QlikView pour les données d'anesthésie, suivi de la consommation des médicaments utilisés pour les anesthésies...).

Son souhait de rendre l'enseignement clinique plus rémanent et accessible à tous le conduit à la rédaction d'une newsletter hebdomadaire, ANESTHWEEKLY, dont le 1<sup>er</sup> numéro sort le 10 août 2006 et qui est actuellement à près de 400 numéros. Dans la même ligne, en collaboration avec Fr. Veyckemans, Jean-Louis Scholtes développe le site *Syndromes et maladies rares en anesthésie pédiatrique* qui comporte près de 2.000 fiches.



## Dominique TENNSTEDT

Né l'05/05/50, d'une famille d'Enghien,  
A Saint Vincent il fit, le grec et le latin.

Le but de ses études fut changé plusieurs fois.  
Dentisterie ? Radio ? Encore, il hésita.  
Médecine tropicale ? Ou bien celle du travail ?  
Ce s'ra la dermato, sa dernière trouvaille !  
Professeur Lachapelle l'avait bien accueilli.  
La raison pour laquelle, c'est ce qu'il a choisi.

La médecine interne faisait donc bien partie,  
D'une spécialité : "la dermatologie".  
C'est le sujet de thèse qu'il avait préparé,  
Et plusieurs internistes l'en ont félicité.

Il a quelques dadas, en dermatologie :  
Le latex, l'eczéma et puis la pédiatrie.  
La médecine de prison est sa nouvelle passion.  
Pour un dermatologue, les ennuis de la  
drogue,  
Sont souvent cutanés et mal documentés.

Les drogues tout horizon donnent des ennuis  
sans nom.  
Donc il a décidé, en Europe d'en parler.  
Dans ses présentations, vous pouvez être sûrs

Que les séparations, seront des vieilles  
voitures.

Il ne l'a pas voulu, mais a été élu.  
Même si c'est sur le tard, il n'est jamais trop tard  
A St Luc, au "-1" il est chef de service  
Qu'il fait tourner bien sûr, avec quelques  
complices.

Savez-vous son surnom ? Uniquement en  
coulisses,  
Qu'ce soit à la maison, ou même dans son  
service,  
On l'appelle "Teddy" et cela le ravit.  
Ce n'est pas autrement, pour ses petits enfants.

Après autant d'années passées à l'UCL,  
Il va en profiter, la vie est tellement belle !  
La p'tite aviation, et les contrepèteries  
Et d'autres occupations, du choix à l'infini !

Mais il n'abandonne pas, ce qu'il a tant aimé.  
Pour les aider un peu, dans l'ombre, il va rester.  
Et la nouvelle équipe, celle qu'il a mise en  
place,  
Aux défis à venir, pourra bien faire face.



## Jean-Paul TRIGAUX

Après des Humanités gréco-latines au Collège St-Joseph de Chimay, dont il sort avec la médaille d'or, Jean-Paul Trigaux suit des Etudes de médecine aux Facultés universitaires Notre-Dame de la Paix à Namur (FUNDP) et à l'UCL. Etudiant chercheur en biochimie, il est diplômé candidat puis docteur, chaque fois avec la plus grande distinction.

Jean-Paul Trigaux devient radiologue temps plein aux Cliniques UCL de Mont-Godinne, dont il assurera la fonction de chef du Service de radiologie de 2005 à 2010. Il embrasse également une carrière académique en temps que professeur clinique UCL et professeur aux FUNDP à Namur.

Il est également *Fellow of the SCVIR, Corresponding member of the RSNA*, et membre de la chambre francophone de la Commission d'agrément des médecins spécialistes en radiodiagnostic jusqu'en 2013.

Auteur de 112 publications listées dans l'index medicus et dans pubmed, Jean-Paul Trigaux est aujourd'hui membre du Conseil d'administration de Médecins du Monde Belgique, et ce depuis juin 2013.



## Christian VANZEVEREN

Diplômé licencié en Sciences dentaires de l'UCL en juin 1973, Christian Vanzeveren obtient un mandat d'assistant mi-temps dans le Service de prothèse dès le mois de septembre. Tout en exerçant une activité libérale à Mouscron, il est nommé chef de clinique adjoint à temps partiel (60%) en 1986.

Souhaitant s'investir à temps plein dans l'Ecole de médecine dentaire et stomatologie et plus particulièrement dans le Service de prothèse, il met un terme à son activité libérale en septembre 1997 et est nommé chef de clinique associé et chef de service faisant fonction durant quatre années.

Ayant présenté une thèse de doctorat en 2001, Christian Vanzeveren est nommé chef de service en prothèse, mandat renouvelé jusqu'au terme de l'année académique 2014-2015. Il est élu président de l'Ecole de médecine dentaire et stomatologie de 2002 à 2009 et est nommé chef du Département clinique de 2008 jusqu'au 30 septembre 2015.

## MEDICAL PUBLISHING

OUR KNOWLEDGE IS YOUR SUCCESS!



### CONTACTEZ-NOUS !

Chaque mois, nous corrigeons les résumés en langue anglaise des articles publiés dans Louvain Médical. Vous aussi, faites appel à nous : vos publications brilleront par leur contenu scientifique ET par leur anglais impeccable.

### MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes rédigés par des non-anglophones
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

### MEDICAL TRANSLATION

- Traduction de publications scientifiques vers l'anglais

### MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications médicales en anglais

### REFERENCES

**Facultés de médecine:** Cliniques Universitaires St-Luc-UCL, Université de Liège, ULB, Strasbourg, Lyon, Genève, Rennes, Lille, Rouen, Bruxelles, Caen, Angers, Lausanne, etc.

**Journaux:** European Journal of Surgical Oncology, The Lancet Oncology, European Journal of Haematology, European Heart Journal, Thrombosis Journal, American Journal of Cardiology, etc.

# Directives aux auteurs

Français

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

## www.louvainmedical.be

La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.



### INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef  
de la revue Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clefs** et « **key words** » et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
  1. Que savons-nous à ce propos ?
  2. Que nous apporte cet article ?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.

Les **photos** devront être enregistrées *sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI*, et envoyées par e-mail.

*Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.*

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple : Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

**Citations de livres** : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

**Citations de chapitres** : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

Pour les **articles de recherche**, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

# Directives aux auteurs

English

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by the author or authors' first-name initials and then surname. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

The text is to be typed in **1.5** line spacing, the text will be typed without particular layout, paginated and submitted by email.

- It is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write **a telegraphic-style summary of a few lines**, answering the following questions:
  1. What is already known about the topic?
  2. What does this article bring up for us?
- It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

*NB: images taken from the internet will not be of good quality.*

**Bibliographical references (maximum 15 for a case report; 20 for an original article)** are to be numbered **by order of appearance** in the text.

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Example: Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

**Citing books:** Buyschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

**Citing chapters:** Buyschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

Any **conflicts of interest** must be reported at the end of the text.

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65  
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from [isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

# *Pradaxa*<sup>®</sup>

dabigatran etexilate



[www.pradaxa.be](http://www.pradaxa.be)



# NOUVEAU !

## Peramteva® La puissance de PERINDOPRIL & AMLODIPINE

120  
cpr.

plus avantageux pour votre patient



Emballage	Prix public	Prix patient	Prix omnia	
5 mg/5 mg	30 cpr.	20,06€	5,39€	3,23€
	120 cpr.	50,94€	13,04€	7,74€
5 mg/10 mg	120 cpr.	66,67€	14,70€	9,70€
	30 cpr.	27,19€	7,38€	4,39€
10 mg/5 mg	120 cpr.	72,27€	14,70€	9,70€
	30 cpr.	30,03€	8,06€	4,79€
10 mg/10 mg	120 cpr.	81,08€	14,70€	9,70€

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Peramteva® 5 mg/5 mg comprimés - Peramteva® 5 mg/10 mg comprimés - Peramteva® 10 mg/5 mg comprimés - Peramteva® 10 mg/10 mg comprimés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 5 mg de péridopril tosilate (équivalent à 3,4 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 6,935 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 5 mg d'amlodipine). Chaque comprimé contient 10 mg de péridopril tosilate (équivalent à 6,8 mg de péridopril converti *in situ* en péridopril sodium) et 13,87 mg d'amlodipine bésilate (équivalent à 10 mg d'amlodipine). Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 41,672 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé contient 83,344 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **DONNEES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Peramteva est indiqué comme thérapie de substitution pour le traitement de l'hypertension essentielle et/ou de la coronaropathie stable, chez les patients dont la pathologie est déjà maîtrisée par l'administration concomitante de péridopril et d'amlodipine à la même posologie. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : L'association à dose fixe ne convient pas pour le traitement initial. S'il est nécessaire de modifier la posologie, la dose de l'association péridopril/amlodipine peut être modifiée ou un ajustement individuel de l'association libre peut être envisagé. **Populations particulières :** Patients atteints d'insuffisance rénale et patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2) : L'élimination du péridopril diminue chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale. Le suivi médical habituel doit donc inclure une surveillance fréquente des taux de créatinine et de potassium. L'association de péridopril et d'amlodipine peut être administrée chez les patients ayant une Clcr  $\geq$  60 ml/min, et ne convient pas chez les patients ayant une Clcr  $<$  60 ml/min. Chez ces patients, il est recommandé d'ajuster individuellement la dose des composants séparés. L'amlodipine utilisée à des doses similaires chez les patients âgés ou les patients plus jeunes est tolérée de la même manière. Il est recommandé d'utiliser les schémas thérapeutiques habituels chez les patients âgés, mais l'augmentation de la posologie doit s'effectuer avec prudence. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne présentent aucune corrélation avec le degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine ne s'élimine pas par dialyse. L'utilisation concomitante de péridopril et d'alsikiren est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (GFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). **Patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2) :** Aucune recommandation de posologie n'a été établie chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée ; la dose doit donc être déterminée avec prudence et le traitement doit débuter avec une dose se situant à la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique (voir rubriques 4.4 et 5.2). Afin de trouver la dose initiale et la dose d'entretien optimales chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, ajuster individuellement la dose en utilisant l'association libre d'amlodipine et de péridopril. La pharmacocinétique de l'amlodipine n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Instaurer le traitement par amlodipine avec la dose la plus faible possible et ajuster lentement la dose chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique :** L'association de péridopril et d'amlodipine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents, car l'efficacité et la tolérance du péridopril et de l'amlodipine en association n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration :** Voie orale. Un comprimé par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant un repas. **Contre-indications :** - Hypersensibilité au péridopril à l'amlodipine (ou à un autre IECA), ou aux dérivés dihydropyridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Antécédents d'angio-œdème associé à un traitement antérieur par IECA. - Angio-œdème héréditaire ou idiopathique. - Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). - Hypotension sévère. - Choc, y compris choc cardiogénique. - Obstruction à l'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique de degré élevé). - Insuffisance cardiaque instable d'un point de vue hémodynamique, après un infarctus aigu du myocarde. - L'utilisation concomitante de péridopril et des médicaments contenant d'alsikiren est contre-indiquée chez les patients ayant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (GFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1). **Effets indésirables :** Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par péridopril ou amlodipine, administrés séparément, et ils sont classés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes et selon les fréquences suivantes : 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 :** Leucopénie/neutropénie (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Agranulocytose ou pancytopenie (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Thrombocytopénie (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G-6PDH (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Péridopril : Très rare. **Affections du système immunitaire :** Réactions allergiques : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie : Amlodipine : Très rare. Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.5) : Péridopril : Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques :** Insomnie : Amlodipine : Peu fréquent. Modifications de l'humeur (y compris anxiété) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Dépression : Amlodipine : Peu fréquent. Troubles du sommeil : Péridopril : Peu fréquent. Confusion : Amlodipine : Rare - Péridopril : Très rare. **Affections du système nerveux :** Somnolence (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent. Étourdissements (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Céphalées (en particulier au début du traitement) : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Dysgueusie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Tremblements : Amlodipine : Peu fréquent. Hypoesthésie : Amlodipine : Peu fréquent. Paresthésies : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Syncope : Amlodipine : Peu fréquent. Hypertonie : Amlodipine : Très rare. Neuropathie périphérique : Amlodipine : Très rare. Vertiges : Péridopril : Fréquent. **Affections oculaires :** Troubles de la vision (y compris diplopie) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Acouphènes : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. **Affections cardiaques :** Palpitations : Amlodipine : Fréquent. Angor : Péridopril : Très rare. Infarctus du myocarde, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Arythmies (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. **Affections vasculaires :** Bouffées vasomotrices : Amlodipine : Fréquent. Hypotension (et effets liés à l'hypotension) : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Vascularite : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Fréquence indéterminée. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Dyspnée : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Rhinite : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Très rare. Toux : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Fréquent. Bronchospasme : Péridopril : Peu fréquent. Pneumonie à éosinophiles : Péridopril : Très rare. **Affections gastro-intestinales :** Hyperplasie gingivale : Amlodipine : Très rare. Douleur abdominale, nausées : Amlodipine : Fréquent - Péridopril : Fréquent. Vomissements : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Dyspepsie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Transit intestinal altéré : Amlodipine : Peu fréquent. Sécheresse buccale : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Diarrhée, constipation : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Pancréatite : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Gastrite : Amlodipine : Très rare. **Affections hépatobiliaires :** Hépatite, ictère : Amlodipine : Très rare. Hépatite cytolytique ou cholestatique (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Très rare. Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (généralement associée à une cholestase) : Amlodipine : Très rare. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Œdème de Quincke : Amlodipine : Très rare. Angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, des membranes muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4) : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Peu fréquent. Érythème polymorphe : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Très rare. Alopecie : Amlodipine : Peu fréquent. Purpura : Amlodipine : Peu fréquent. Coloration anormale de la peau : Amlodipine : Peu fréquent. Hyperhidrose : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Prurit : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Éruption cutanée, exanthème : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Urticaire : Amlodipine : Très rare - Péridopril : Fréquent. Syndrome de Stevens-Johnson : Amlodipine : Très rare. Dermate exfoliative : Amlodipine : Très rare. Photosensibilité : Amlodipine : Très rare. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Œdème malléolaire : Amlodipine : Fréquent. Arthralgies, myalgies : Amlodipine : Peu fréquent. Crampes musculaires : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Dorsalgies : Amlodipine : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires :** Troubles de la miction, nycturie, pollakiurie : Amlodipine : Peu fréquent. Insuffisance rénale : Péridopril : Peu fréquent. Insuffisance rénale aiguë : Péridopril : Très rare. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Impuissance : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Peu fréquent. Gynécomastie : Amlodipine : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Œdème : Amlodipine : Fréquent. Fatigue : Fatigue : Fréquent. Douleur thoracique : Amlodipine : Peu fréquent. Asthénie : Amlodipine : Peu fréquent - Péridopril : Fréquent. Douleur : Amlodipine : Peu fréquent. Malaise : Amlodipine : Peu fréquent. **Investigations :** Prise de poids, perte de poids : Amlodipine : Peu fréquent. Augmentation des taux sériques de bilirubine et des taux d'enzymes hépatiques : Péridopril : Rare. Augmentation des taux d'urée sanguine et des taux sériques de créatinine, hyperkaliémie (voir rubrique 4.4) : Péridopril : Fréquence indéterminée. Informations supplémentaires concernant le composé amlodipine : Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec les antagonistes du calcium. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** Teva Pharma Belgium S.A. - Laarstraat 16 - B-2610 Wilrijk. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** 5 mg/5 mg; BE451537 - 5 mg/10 mg; BE451546 - 10 mg/5 mg; BE451555 - 10 mg/10 mg; BE451564. **Mode de délivrance :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Date de dernière mise à jour du RCP: 12/2014. Date de dernière approbation du RCP: 01/2015.