

JANVIER 2017

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



Louvain édical

Thérapie génique

Sclérose tubéreuse de Bourneville

Syndrome de stress post-traumatique

Cardiomyopathie du péri-partum

Cas cliniques

- **hépatite fulminante sur phénelzine**
- **tuberculose épидидymaire**

SPIOLTO® RESPIMAT®

SPIOLTO®	Prix public
30 doses	55.32€
90 doses	147.29€

La puissance de
SPIRIVA® RESPIMAT®
(tiotropium) que vous connaissez

Renforcée par
Olodatérol

Une avancée dans la prise en charge de la BPCO construite sur une base solide

SPIOLTO® RESPIMAT®

NEW ONCE-DAILY
SPIOLTO®
RESPIMAT®
TIOTROPIUM & OLODATEROL



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiolto Respimat 2,5 microgrammes/2,5 microgrammes/inhalation, solution à inhaler COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE La dose délivrée est de 2,5 microgrammes de tiotropium (sous forme de bromure monohydraté) et 2,5 microgrammes d'olodaterol (sous forme de chlorhydrate) par bouffée. La dose délivrée est la quantité disponible pour le patient après le passage à travers l'embout buccal. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler limpide et incolore. Indications thérapeutiques Spiolto Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Posologie et mode d'administration Posologie. Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec l'inhalateur Respimat. Une dose médicamenteuse correspond à 2 bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat. **Adultes** La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium et de 5 microgrammes d'olodaterol, soit deux bouffées administrées à l'aide de l'inhalateur Respimat une fois par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la posologie recommandée. **Sujets âgés** Spiolto Respimat peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance hépatique et insuffisance rénale** Spiolto Respimat contient du tiotropium qui est éliminé majoritairement par voie rénale et de l'olodaterol qui est métabolisé majoritairement par la foie. **Insuffisance hépatique** En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Il n'existe pas de données concernant l'administration d'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** En cas d'insuffisance rénale, Spiolto Respimat peut être utilisé sans adaptation de la posologie. Les concentrations plasmatiques de tiotropium augmentent en cas d'altération de la fonction rénale ; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), Spiolto Respimat ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. Spiolto Respimat contient de l'olodaterol. Les données relatives à l'utilisation de l'olodaterol chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont limitées. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiolto Respimat dans la population pédiatrique (moins de 18 ans). **Mode d'administration** Pour une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra montrer au patient comment utiliser l'inhalateur. **Mode d'emploi** voir le «Résumé des Caractéristiques du Produit». **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Antécédent d'hypersensibilité à l'atropine ou à ses dérivés**, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Un grand nombre de effets indésirables rapportés peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium ou aux propriétés β_2 -adrénergiques de l'olodaterol, les substances de Spiolto Respimat. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur l'incidence des effets indésirables (c'est-à-dire les événements imputables à Spiolto Respimat) observés dans le groupe tiotropium 5 microgrammes/olodaterol 5 microgrammes (1 302 patients), regroupés à partir de 5 études cliniques conduites en groupes parallèles contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une BPCO, dont les durées de traitement étaient comprises entre 4 et 52 semaines. Les effets indésirables rapportés dans tous les essais cliniques avec Spiolto Respimat sont présentés ci-dessous par classe de système organe. Tous les effets indésirables rapportés antérieurement avec une des substances sont également inclus. La fréquence est définie selon la classification conventionnelle: **Très fréquent** ($\geq 1/10$); **fréquent** ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); **peu fréquent** ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); **rare** ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$); **très rare** ($< 1/10000$); **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes / Effet indésirable / Fréquence - Infections et infestations:** Rhinopharyngite: Rare / **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Déshydratation: Fréquence indéterminée / **Affections du système nerveux:** Sensations de vertige: Peu fréquent - Insomnie: Peu fréquent - Céphalées: Peu fréquent / **Affections oculaires:** Vision trouble: Rare - Glaucome: Fréquence indéterminée - Augmentation de la pression intraoculaire: Fréquence indéterminée / **Affections cardiaques:** Fibrillation auriculaire: Peu fréquent - Palpitations: Peu fréquent - Tachycardie: Peu fréquent - Tachycardie supraventriculaire: Rare / **Affections vasculaires:** Hypertension: Peu fréquent / **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Toux: Peu fréquent - Dysphonie: Rare - Epistaxis: Rare - Laryngite: Rare - Pharyngite: Rare - Bronchospasme: Fréquence indéterminée - Sinusite: Fréquence indéterminée / **Affections gastro-intestinales:** Sécheresse buccale: Fréquent - Constipation: Peu fréquent - Gingivite: Rare - Nausées: Rare - Candidose oropharyngée: Rare - Occlusion intestinale liée au paralytique: Fréquence indéterminée - Caries dentaires: Fréquence indéterminée - Dysphagie: Fréquence indéterminée - Reflux gastro-œsophagien: Fréquence indéterminée - Glossite: Fréquence indéterminée - Stomatite: Fréquence indéterminée / **Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Affections du système immunitaire:** Angio-œdème (œdème de Quincke): Rare - Urticaire: Rare - Hypersensibilité: Rare - Prurit: Rare - Réaction anaphylactique: Fréquence indéterminée - Eruption cutanée: Fréquence indéterminée - Sécheresse cutanée: Fréquence indéterminée - Infection cutanée/ulcération cutanée: Fréquence indéterminée / **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Douleurs dorsales: Rare - Arthralgie: Rare - Gonflement articulaire: Fréquence indéterminée / **Affections du rein et des voies urinaires:** Rétention urinaire: Rare - Dysurie: Rare - Infection urinaire: Fréquence indéterminée ¹ Effet indésirable rapporté avec Spiolto Respimat mais pas avec les substances prises séparément. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Spiolto Respimat associe les propriétés anticholinergiques et β_2 -adrénergiques de ses composants le tiotropium et l'olodaterol. **Profil d'effets indésirables des anticholinergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, l'effet indésirable lié aux effets anticholinergiques le plus fréquemment observé était la sécheresse buccale avec environ 1,7% des patients traités par Spiolto Respimat et respectivement 2,7% et 1% des patients dans les groupes tiotropium 5 microgrammes et olodaterol 5 microgrammes. La sécheresse buccale a entraîné l'arrêt du traitement chez 1 patient sur 1029 (0,1%) traités par Spiolto Respimat. Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent : glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Profil d'effets indésirables des agonistes β_2 -adrénergiques** Dans les études cliniques à long terme de 52 semaines avec Spiolto Respimat, les effets indésirables liés aux effets β_2 -adrénergiques les plus fréquemment observés étaient les palpitations, une tachycardie et une hypertension. Olodaterol, une des substances de Spiolto Respimat appartient à la classe thérapeutique des agonistes β_2 -adrénergiques de longue durée d'action. De ce fait, l'apparition d'autres effets indésirables liés à la classe des agonistes β_2 -adrénergiques non listés ci-dessus doit être prise en compte, par exemple, arythmie, ischémie myocardique, angine de poitrine, hypotension, tremblement, nervosité, spasmes musculaires, fatigue, malaise, hypokaliémie, hyperglycémie et acidose métabolique. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **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 E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Pharmacie et des Médicaments Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE475093 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03/2016 Représentant local Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Spiriva Respimat 2,5 microgrammes, solution à inhaler COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE La quantité de tiotropium délivrée par bouffée est de 2,5 microgrammes (deux bouffées correspondant à une dose médicamenteuse) et est équivalente à 3,124 microgrammes de bromure de tiotropium monohydraté. La dose délivrée est celle disponible pour le patient après passage à travers de l'embout buccal du dispositif. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à inhaler limpide et incolore. Indications thérapeutiques BPCO. Le tiotropium est indiqué comme traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Asthme** Spiriva Respimat est indiqué en traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients adultes asthmatiques traités en continu par une association de corticostéroïdes inhalés (CSI) (≥ 800 μ g de budesonide/jour ou équivalent) et de β_2 -agonistes de longue durée d'action (LABA), et qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères. Posologie et mode d'administration Posologie. Le médicament est destiné à la voie inhalée exclusivement. La cartouche ne peut être utilisée qu'avec le dispositif d'inhalation Respimat. Deux bouffées délivrées par l'inhalateur Respimat constituent une dose médicamenteuse. La posologie recommandée chez l'adulte est de 5 microgrammes de tiotropium administrée à l'aide de l'inhalateur Respimat, soit deux bouffées une fois par jour, à heure fixe dans la journée. Ne pas dépasser la dose recommandée. Dans le traitement de l'asthme, le bénéfice complet n'apparaîtra qu'après l'administration de plusieurs doses du médicament. **Populations particulières** **Sujets âgés:** le bromure de tiotropium peut être utilisé chez les sujets âgés sans adaptation de la posologie. **Insuffisance rénale:** en cas d'insuffisance rénale, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min), le produit ne sera utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel. A ce jour, il n'y a pas d'expérience à long terme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique:** en cas d'insuffisance hépatique, le bromure de tiotropium peut être utilisé sans adaptation de la posologie. **Population pédiatrique** BPCO. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. **Mucoviscidose** La sécurité et l'efficacité de Spiriva Respimat n'ont pas été établies. **Asthme** L'efficacité et la sécurité de Spiriva Respimat chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. **Mode d'administration** Pour garantir une administration correcte du médicament, le médecin ou un autre professionnel de santé devra s'assurer du bon usage de l'appareil par le patient. Instructions destinées aux patients pour l'utilisation et la manipulation: voir le «Résumé des Caractéristiques du Produit». **Contre-indications** Spiriva Respimat est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au bromure de tiotropium, à l'atropine ou à ses dérivés, par exemple l'ipratropium ou l'oxitropium ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Un grand nombre de effets indésirables cités peuvent être attribués aux propriétés anticholinergiques du bromure de tiotropium. **Tableau résumé des effets indésirables** Les fréquences des effets indésirables présentées ci-dessous sont basées sur les taux d'incidence brute des effets indésirables observés dans le groupe traité par le tiotropium (c'est-à-dire les événements imputables au tiotropium), regroupés à partir des données de 7 études cliniques dans la BPCO (3282 patients) et 6 études cliniques dans l'asthme (1256 patients), contrôlées contre placebo, pendant des périodes de traitement comprises entre 4 semaines et 1 an. La fréquence est définie selon les modalités conventionnelles: **Très fréquent** ($\geq 1/10$), **fréquent** ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), **peu fréquent** ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), **rare** ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), **très rare** ($< 1/10000$), **fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Classe de systèmes d'organes / Terme MedDRA recommandé / Fréquence dans la BPCO / Fréquence dans l'asthme - Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Déshydratation: Fréquence indéterminée / **Affections du système nerveux:** **Étourdissements:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Céphalées:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Insomnies:** Rare / **Peu fréquent** / **Affections oculaires:** **Glaucome:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Augmentation de la pression intraoculaire:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Vision trouble:** Rare / **Fréquence indéterminée** / **Affections cardiaques:** **Fibrillation auriculaire:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Palpitations:** Rare / **Peu fréquent** - **Tachycardie supraventriculaire:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Tachycardie:** Rare / **Fréquence indéterminée** / **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** **Toux:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Pharyngite:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Dysphonie:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Epistaxis:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Bronchospasme:** Rare / **Peu fréquent** - **Laryngite:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Sinusite:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** / **Affections gastro-intestinales:** **Sécheresse buccale:** Fréquent / **Fréquent** - **Constipation:** Peu fréquent / **Rare** - **Candidose oropharyngée:** Peu fréquent / **Peu fréquent** - **Dysphagie:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Reflux gastro-œsophagien:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Caries dentaires:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Gingivite:** Rare / **Rare** - **Glossite:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Stomatite:** Fréquence indéterminée / **Rare** - **Occlusion intestinale, y compris iléus paralytique et rétention urinaire:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** - **Nausées:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** / **Affections de la peau et du tissu sous-cutané, affections du système immunitaire:** **Eruption cutanée:** Peu fréquent / **Rare** - **Prurit:** Peu fréquent / **Rare** - **Œdème de Quincke:** Rare / **Rare** - **Urticaire:** Rare / **Rare** - **Infection cutanée/ulcération cutanée:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Peau sèche:** Rare / **Fréquence indéterminée** - **Hypersensibilité (y compris réactions immédiates):** Fréquence indéterminée / **Rare** - **Réaction anaphylactique:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** / **Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif:** **Gonflement articulaire:** Fréquence indéterminée / **Fréquence indéterminée** / **Affections du rein et des voies urinaires:** **Rétention urinaire:** Peu fréquent / **Fréquence indéterminée** - **Dysurie:** Peu fréquent / **Fréquence indéterminée** - **Infection du tractus urinaire:** Rare / **Fréquence indéterminée** **Description d'effets indésirables sélectionnés** Dans les essais cliniques contrôlés menés dans la BPCO, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les effets indésirables de type anticholinergique tels que la sécheresse buccale survenue chez environ 2,9% des patients. Dans l'asthme la fréquence de la sécheresse buccale a été de 1,2%. Dans 7 essais cliniques menés dans la BPCO, la sécheresse buccale a été à l'origine de 3 arrêts de traitement parmi les 3282 patients traités par le tiotropium (soit 0,1% des patients traités). Aucune interruption du traitement due à une sécheresse buccale n'a été rapportée dans les 6 essais cliniques menés dans l'asthme (1256 patients). Les effets indésirables graves liés aux effets anticholinergiques incluent: glaucome, constipation, occlusion intestinale y compris iléus paralytique et rétention urinaire. **Autres populations particulières** L'incidence des effets anticholinergiques peut augmenter avec l'âge. **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 / E-mail: adversedrugreactions@fagg-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 DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Straße 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE316495 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 03/2016 Représentant local Boehringer Ingelheim Avenue Ariane 16 1200 Bruxelles Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

**Boehringer
Ingelheim**

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

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. MALOTEUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

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

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	
M. LAMBERT	D. VANPEE	

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

- **Papier + site Internet** : médecins 110 € ; pensionnés : 55 € ; étudiants et macs : 55 € (TVAC)
- **site Internet + app' mobile ios et Android** : 95 € (TVAC)

L'accès Internet est gratuit pour les macs de 1^{re} et 2^e année

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^{re} et 2^e 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

Janvier 2017

THÉRAPIE GÉNIQUE

Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives

N. Lannoy et C. Hermans 1

MALADIES RARES

Sclérose tubéreuse de Bourneville : poser le diagnostic et traiter à bon escient

Y. Pirson, T-A Ho, N. Demoulin, N. Godefroid, V. Dekeuleeneer, K. van Rijckevorsel,
M.C. Nassogne, R. El Tarhy, Y. Sznajer 10

PSYCHIATRIE

Étude de cas : syndrome de stress post-traumatique (SSPT) dans la province du Sud-Kivu, République Démocratique du Congo

M. Liégeois, E. Constant 17

CARDIOLOGIE

La cardiomyopathie du péri-partum : une entité méconnue

C. d'Odémont, M. Henry, P. Grandjean 23

CAS CLINIQUES

Insuffisance hépatique aigüe sur traitement antidépresseur par phénelzine

V. Delugeau, J. Muguerza, A. Cohen, S. Goffinet 30

Tuberculose épididymaire révélée par des ganglions rétropéritonéaux

F. Kwizera, S. Hublet, A. Bufkens, J.P. Chami, S. Rysselincx 35

REMISE DES PRIX ET BOURSES 2016

42

THÉRAPIE GÉNIQUE EN 2017 : ÉTAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES

Nathalie Lannoy, Cédric Hermans

Louvain Med 2017; 136 (1): 1-8

Peu de temps après la découverte des différents gènes dit monogéniques (un gène = une maladie), la communauté médicale et scientifique s'est rapidement enthousiasmée pour le développement et la mise en place d'essais cliniques en thérapie génique dans l'espoir de corriger une activité génétique défaillante. Après le décès d'un patient atteint d'immunodéficience combinée sévère lié à l'X, largement rapporté dans la communauté scientifique, il fallut se rendre à l'évidence dans les années 2000 que l'on était encore loin d'une mise en place de traitements reconnus par thérapie génique. Cependant, on constate aujourd'hui un développement de nouveaux vecteurs dérivés de lentivirus et d'AVV, plus efficaces et plus sécurisés, qui permet l'aboutissement prometteur de plusieurs essais cliniques de traitements de diverses pathologies comme l'hémophilie, l'adrénoleucodystrophie, l'amaurose de Leber ou le cancer.

SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE : POSER LE DIAGNOSTIC ET TRAITER À BON ESCIENT

Yves Pirson, Thien-Anh Ho, Nathalie Demoulin, Nathalie Godefroid, Valérie Dekeuleneer, Kenou van Rijckevorsel, Marie-Cécile Nassogne, Riëm El Tahry, Yves Sznajder

Louvain Med 2017; 136 (1): 10-15

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique caractérisée par le développement d'hamartomes dans plusieurs organes, dont le cerveau, le rein et la peau.

Le diagnostic de STB est établi sur base de critères consensuels : le diagnostic génétique (mutation du gène TSC1 ou TSC2) y tient une place de plus en plus grande.

Les inhibiteurs de la voie mTOR ont révolutionné le traitement de la maladie ; leurs indications ont fait l'objet de recommandations internationales publiées en 2013. Un de ces inhibiteurs, l'everolimus, est remboursé, depuis peu, dans notre pays chez des patients souffrant de STB et qui présentent une atteinte évolutive du SNC ou du rein.

ÉTUDE DE CAS : SYNDROME DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (SSPT) DANS LA PROVINCE DU SUD-KIVU, RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO

Marie Liégeois, Eric Constant

Louvain Med 2017; 136 (1): 17-22

Au départ de l'observation de la prise en charge hospitalière d'une patiente victime de violences sexuelles au Sud-Kivu et souffrant de SSPT, les auteurs tentent de démontrer l'importance d'inclure les spécificités culturelles et socio-politiques ainsi que la nature des violences subies dans la compréhension de la situation. Les patients souffrant de SSPT dans ce type de contexte ne répondant qu'imparfaitement aux traitements de références, il est primordial de réfléchir à une prise en charge adaptée aux spécificités de leur situation. Partant des concepts de déshumanisation et de résilience, les auteurs insistent sur la nécessité de respecter le mode d'expression de la souffrance chez un patient souffrant de SSPT et sur l'importance d'une mise en place d'un réseau d'aide à la résilience à court et long terme.

LA CARDIOMYOPATHIE DU PÉRI-PARTUM : UNE ENTITÉ MÉCONNUE

Charlotte d'Odémont, Michel Henry, Pascale Grandjean

Louvain Med 2017; 136 (1): 23-28

La cardiomyopathie du péri-partum est définie comme une forme non-familiale d'insuffisance cardiaque et caractérisée comme une cardiomyopathie idiopathique présentant une insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction systolique du ventricule gauche en fin de grossesse ou dans les mois suivant l'accouchement. Nous rapportons le cas d'une jeune femme ayant présenté une cardiomyopathie du péri-partum deux mois après son accouchement.

Ce cas est l'occasion de revoir l'étiologie, le diagnostic et le traitement de cette pathologie peu connue, mais aux conséquences parfois redoutables.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE AIGÛE SUR TRAITEMENT ANTIDÉPRESSEUR PAR PHÉNELZINE

Véronique Delugeau, Julian Mugerza, Alain Cohen, Serge Goffinet

Louvain Med 2017; 136 (1): 30-33

La dépression représente un problème de santé publique majeur, et une proportion croissante de la population consomme des antidépresseurs. En fonction de la gravité des troubles, différentes classes médicamenteuses sont proposées. Parmi celles-ci, les inhibiteurs de la monoamine oxidase constituent une indication en cas de résistance aux autres traitements. Nous rapportons un cas d'hépatite médicamenteuse subfulminante survenant deux mois après le début de la prise de phénelzine.

TUBERCULOSE ÉPIDIDYMAIRE RÉVÉLÉE PAR DES GANGLIONS RÉTROPÉRITONÉAUX

Félix Kwizera, Stéphanie Hublet, Antoine Bufkens, Jean-Pierre Chami, Stéphane Rysselinck *Louvain Med* 2017; 136 (1): 35-40

La tuberculose uro-génitale est une forme sévère de tuberculose extra-pulmonaire. Les organes les plus fréquemment atteints sont l'épididyme et le testicule. Le diagnostic de la tuberculose uro-génitale est difficile et souvent tardif car les symptômes sont aspécifiques.

Nous rapportons le cas clinique d'un patient sans antécédent tuberculeux, présentant des douleurs scrotales droites mimant une orchite-épididymite. Après échec du traitement antibactérien, la mise au point par scanner a révélé des ganglions rétropéritonéaux évolutifs. Le diagnostic a été fait par lymphadénectomie laparoscopique (histologie : adénite granulomateuse nécrosante, culture : M. Tuberculosis). Un traitement antituberculeux a été prescrit par la suite.

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 ml de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore. **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : **Monothérapie** Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. **Association** En association avec d'autres hypoglycémisants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. **Posologie et mode d'administration** **Posologie** **En monothérapie** La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. **En association** La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, tels que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline prandiale, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'autosurveillance de la glycémie. Une autosurveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline prandiale. **Patients âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus étant très limitée (voir rubrique 5.1), la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR [par CKDEPI] < 30 ml/min/1,73 m²) ou une insuffisance rénale terminale étant très limitée, Trulicity n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Dans les études de phases II et III réalisées, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémisants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/100 ; fréquent : ≥ 1/1 000 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 ; rare : ≥ 1/10 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

	PRIX PUBLIC
4 x 1,5 mg/0,5 ml	111,93 €
4 x 0,75 mg/0,5 ml	111,93 €



trulicity®

dulaglutide en injection hebdomadaire

Diabète de type 2



Une injection hebdomadaire ⁽¹⁾



Un stylo prêt à l'emploi sans reconstitution ⁽²⁾



Diminution de l'HbA_{1c} comparable avec liraglutide aux doses les plus hautes ⁽¹⁾

UNE PREMIÈRE OPTION
après échec aux antidiabétiques oraux

100% remboursé en trithérapie [§]



Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine [†] ou de la metformine plus glimepiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement [†] , douleur abdominale [†]	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection	
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1er degré		

* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l[†] Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % et 10,9 % ; les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisée en association avec un sulfamide hypoglycémiant (plus metformine) ont été de 39,0 % et de 40,3 % ; les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie sévère a été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide utilisé en association avec de l'insuline prandiale aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg ; les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédicament dulaglutide sur les changements de l'HbA_{1c}. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédicament dulaglutide. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **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 en Belgique via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (site web : www.afmps.be ; adresse e-mail : adversedrugreactions@afag-afmps.be), ou, au Luxembourg, via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L- 2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/001 EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/003 EU/1/14/956/006 EU/1/14/956/007 EU/1/14/956/008. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : jan 2016. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

1. Trulicity® Résumé des Caractéristiques du Produit. Janvier 2016.
2. Trulicity® Instructions pour l'utilisation. Janvier 2016.
[§] metformine + sulfonurées ou metformine + thiazolidinedione après au moins 3 mois de bithérapie et un contrôle insuffisant (HbA_{1c} > 7,5%)



Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives

Nathalie Lannoy, Cédric Hermans

Gene therapy in 2017: overview and perspectives

Shortly after the discovery of the different so-called monogenic genes (one gene = one disease), the medical and scientific community became excited by the prospects of development and implementation of clinical trials in gene therapy aimed at correcting failing genetic activity. Following the death of a patient with severe combined X-linked immunodeficiency, widely reported in the scientific community, it was obvious that there was still much progress to be made in the 2000s for recognized gene therapies to be implemented. However, new vectors derived from lentiviruses and adenoviral vectors are currently in development, which promise to be more efficient and safer, with positive outcomes in several clinical trials on hemophilia, adrenoleukodystrophy, Leber's amaurosis, or cancer.

KEY WORDS

Gene therapy, adenoviral vectors, lentivirus, hemophilia, adrenoleukodystrophy, Leber's amaurosis

What does this article bring up for us?

This article seeks to report various technical aspects of gene therapy and take stock of particularly promising current advances in the treatment of hemophilia A and B.

Peu de temps après la découverte des différents gènes dit monogéniques (un gène = une maladie), la communauté médicale et scientifique s'est rapidement enthousiasmée pour le développement et la mise en place d'essais cliniques en thérapie génique dans l'espoir de corriger une activité génétique défaillante. Après le décès d'un patient atteint d'immunodéficience combiné sévère lié à l'X, largement rapporté dans la communauté scientifique, il fallut se rendre à l'évidence dans les années 2000 que l'on était encore loin d'une mise en place de traitements reconnus par thérapie génique. Cependant, on constate aujourd'hui un développement de nouveaux vecteurs dérivés de lentivirus et d'AVV, plus efficaces et plus sécurisés, qui permet l'aboutissement prometteur de plusieurs essais cliniques de traitements de diverses pathologies comme l'hémophilie, l'adrénoleucodystrophie, l'amaurose de Leber ou le cancer.

Que nous apporte cet article ?

Les objectifs de cet article sont de rapporter les différents aspects techniques de la thérapie génique et de faire le point des avancées actuelles particulièrement prometteuses dans le traitement de l'hémophilie A et B.

INTRODUCTION

L'identification des gènes responsables de maladies héréditaires a ouvert la porte dès les années 1970 aux essais de thérapie génique qui consiste non plus à administrer le facteur biologique manquant quand cela était possible, comme dans le cas du diabète de type 1 et de l'hémophilie, mais plutôt à réparer un gène défectueux chez un patient atteint. Pour réaliser cela, on construit un gène « médicament » avec une séquence normale qui sera sous la dépendance d'une séquence de régulation (promoteur, autres séquences régulatrices, etc.). Cette séquence d'ADN, ou transgène, est ensuite prise en charge par un vecteur qui va la délivrer au sein des noyaux des cellules d'intérêt. Cette technique maîtrisée dans les années 1980 a permis la concrétisation des premiers essais cliniques chez l'homme principalement dans les syndromes d'immunodéficience congénitaux ou héréditaires. Ainsi en 1995, une fillette de trois ans atteinte d'un déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase (DICS par déficit en ADA), affection entraînant un effondrement total des défenses immunitaires, fut traitée de manière stable pendant quelques années grâce à l'injection de cellules souches et de lymphocytes génétiquement modifiés (1). Dans la foulée, un autre essai clinique par thérapie génique conduit par des équipes françaises et anglaises, permit de traiter des "bébés bulles" atteints d'immunodéficience combiné sévère lié à l'X (SCID-X1) (2, 3).

Ces premiers essais cliniques, réalisés en 2000, furent un succès et rétablirent une immunité chez quasiment tous les sujets traités. Cependant l'insertion du gène dans le génome des cellules souches sanguines, bien que rendant leur immunité aux bébés, peut également déclencher certains effets secondaires graves comme des leucémies. Ainsi sur les neuf patients traités, quatre développèrent une leucémie dont un en mourut (4) remettant en question les techniques utilisées et suspendant plusieurs essais de thérapie génique en cours dans le monde entier.

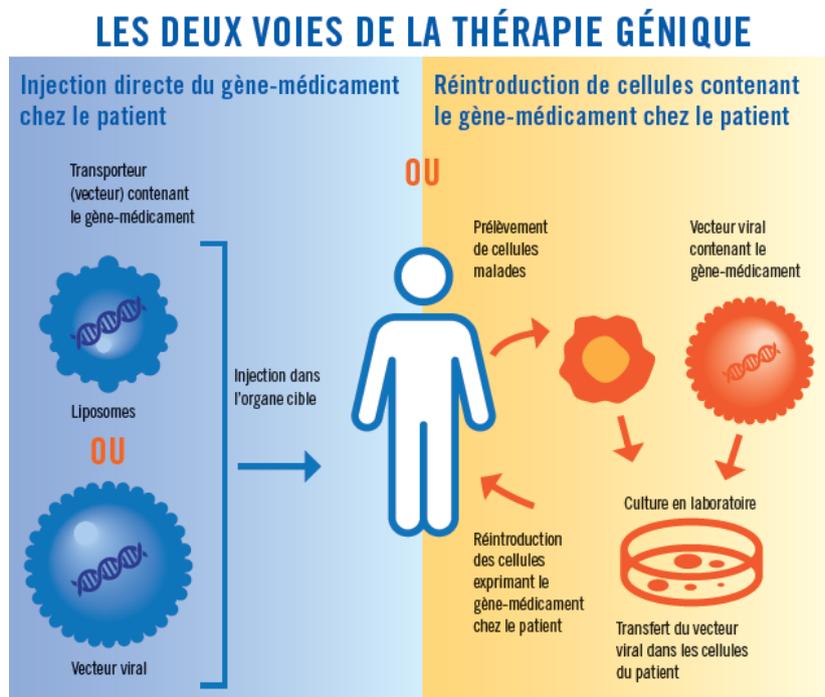
À partir de ce moment-là, les recherches en thérapie génique se portèrent vers d'autres vecteurs afin de mieux contrôler le lieu d'insertion du transgène permettant non seulement de traiter des pathologies héréditaires monogéniques mais aussi de s'orienter vers le traitement d'autres affections dans lesquelles il est possible d'imaginer qu'un gène sain est capable de suppléer un gène « défectueux », de compenser la version manquante ou de donner à la cellule cible de nouvelles propriétés. Cette dernière méthode est souvent employée dans le traitement du cancer, où l'on ajoute des gènes toxiques (ou gène suicide) aux cellules cancéreuses en vue de les éliminer. Ainsi, à l'heure actuelle, près de 2000 essais cliniques de thérapie génique sont en cours dont 65 % des

essais se focalisent sur le traitement du cancer, 10% dans le domaine cardiovasculaires et 10% seulement dans les maladies monogéniques comme l'amaurose congénitale de Leber, l'hémophilie et la bêta-thalassémie. Seuls deux produits de thérapie génique disponibles sur le marché actuellement ont déjà surmonté tous les obstacles du développement clinique à savoir la « Gendicine » commercialisée en Chine depuis 2004 et le « Glybera » en Europe. Le premier est indiqué dans le traitement de carcinomes de la tête et du cou, le deuxième en cas de déficit familial en lipoprotéine lipase.

LES PRINCIPALES STRATÉGIES DE THÉRAPIE GÉNIQUE

Corriger un gène défectueux implique d'abord de connaître le gène et le rôle de la protéine qu'il encode. Ensuite, l'isolation de ce gène non muté à partir de cellules saines en le munissant de séquences indispensables à sa régulation permettra d'insérer la « construction génique » dans un vecteur, généralement un virus désactivé. L'étape ultérieure est d'injecter les vecteurs modifiés « ex vivo » ou « in vivo » chez le malade espérant conférer une modification thérapeutique durable [Figure 1].

Figure 1 : Stratégies de thérapies géniques



Source : [HTTPS://WWW.FRM.ORG/MALADIES/DESCRIPTION-THERAPIE-GENIQUE.HTML](https://www.frm.org/maladies/description-therapie-genique.html)

Dans le cas d'une affection qui touche les cellules sanguines, par exemple les patients atteints d'immunodéficience, on prélèvera des cellules souches hématopoïétiques qui seront mises en contact « **ex vivo** » avec un vecteur modifié contenant la construction génique adéquate et qui seront ensuite mises en culture. Les cellules exprimant le gène thérapeutique seront finalement réinjectées dans la circulation sanguine du patient par voie intraveineuse en espérant qu'elles contribueront à le soigner. L'avantage de cette approche est de modifier une population de cellules bien précise, sans risque de voir le vecteur pénétrer dans des organes non ciblés.

Cependant, il n'est pas toujours possible de prélever les cellules à corriger comme des cellules cardiaques ou des neurones. Ainsi l'injection du vecteur contenant le gène thérapeutique se réalise directement dans les organes cibles « **in vivo** ». Ce processus est employé pour traiter, par infusion directe des vecteurs dans les cellules hépatiques, les bronches des poumons, les muscles, plusieurs affections comme l'hémophilie, la mucoviscidose, la dystrophie musculaire et détruire les tumeurs.

LES BONS VECTEURS POUR TRANSPORTER LES GÈNES

L'étape cruciale de la thérapie génique est de faire pénétrer le transgène dans l'organisme du patient. Pour cela le vecteur doit promouvoir l'interaction spécifique avec la cellule cible (ciblage cellulaire), assurer la pénétration intra cytoplasmique, transporter le gène recombiné jusqu'au noyau et assurer le maintien stable de l'expression du gène thérapeutique. Il existe actuellement différents types de vecteurs : les vecteurs viraux, les plus efficaces actuellement mais qui peuvent déclencher des réponses immunitaires ou provoquer des cancers en s'insérant dans certaines séquences du génome, et les vecteurs non viraux qui ont été conçus pour répondre aux problèmes de sécurité, pour leur facilité de fabrication et pour assurer le transport de grandes quantités d'ADN [Tableau 1].

LES VECTEURS VIRAUX

Les débuts de la thérapie génique ont été marqués par des accidents liés à l'utilisation de vecteurs viraux qui se sont introduits dans des organes non cibles, ou qui ont provoqué l'intégration du gène modifié dans des séquences dites « pro-oncogènes » de l'ADN du patient, déclenchant des cancers et décès. Suite à ces accidents, les scientifiques ont développé des vecteurs viraux « domestiqués » plus sûrs et plus efficaces de sorte à réduire le risque d'insertion aléatoire dans le génome de l'hôte. Les autres propriétés que les vecteurs doivent acquérir pour une utilisation optimale en médecine sont qu'ils doivent être produits en grande quantité, induire une faible réaction immune et pouvoir intégrer des grands fragments d'ADN. Ces vecteurs sont impliqués dans 75% des essais cliniques de thérapie génique. Trois familles

Tableau 1 : Propriétés des différents types de vecteurs utilisés en thérapie génique

	VECTEURS TYPE RÉTROVIRUS	VECTEURS TYPE LENTIVIRUS	VECTEURS TYPE ADÉNOVIRUS	VECTEURS TYPE VIRUS ADÉNO-ASSOCIÉS (AAV)	VECTEURS NON-VIRAUX
Capacités d'empaquetage	8.0 kb	8.0 kb	30.0 kb	4.8 kb	illimité
Facilité de production	+/-		+/-	difficile	+++++
Intégration dans le génome de l'hôte	Oui	Oui	Non	Rarement (< 10%)	rarement
Tropisme cellulaire	uniquement dans les cellules qui se divisent	Large spectre	Large spectre	Large spectre	Large spectre
Expression dans le temps	Long terme		transitoire	Long terme dans les cellules post-mitotiques	Généralement transitoire
Réponse immunitaire	faible	faible	élevée	Relativement faible	faible
Problèmes de sécurité	mutagène	mutagène	Réponse inflammatoire	aucune	aucune
Transmission dans les cellules germinales	+/-		aucune	+/-	aucune
Avantages	Expression stable dans les cellules filles	Expression stable dans les cellules filles	transfert efficace dans la plupart des tissus	Non pathogénique	Non virulent
Déavantages	S'intègre uniquement dans les cellules qui se divisent et risquent de développer des cancers au moment de l'intégration	risque de développer des cancers au moment de l'intégration	L'enveloppe virale peut induire une forte réaction immunitaire	transfert de petites séquences d'ADN	Assez inefficace concernant la transduction

se discernent à savoir les rétrovirus intégratifs avec une stabilité à long terme, les adénovirus non intégratifs et les virus associés aux adénovirus.

1. Les vecteurs viraux intégratifs. La plupart des essais cliniques ont été réalisés avec des vecteurs type rétrovirus dérivés du **virus de la leucémie murine**. Ils permettent l'intégration et la transmission du gène thérapeutique aux cellules filles en cas de divisions cellulaires sans dilution de l'information génétique dans le temps. Ces vecteurs sont idéaux en cas de thérapie utilisant des cellules souches, ainsi que dans les approches où l'effet recherché doit être permanent. Suite à la survenue de leucémies lors des essais menés sur les « enfants bulles » dans les années 2000, ils sont de plus en plus délaissés et ne sont impliqués, à l'heure actuelle, que dans moins de 20 % des essais cliniques.

Pour pallier le risque d'insertion aléatoire, certains essais cliniques particulièrement en vogue utilisent des vecteurs de type lentiviral dérivés du virus VIH, totalement sécurisés, qui semblent avoir un profil d'intégration génomique plus sûr que celui des rétrovirus. Ce type de vecteur est également capable de pénétrer et de modifier génétiquement des cellules qui ne se divisent pas, ouvrant ainsi des possibilités de manipuler des neurones ou des cellules hépatiques.

2. Les adénovirus, virus à double brin, sont des vecteurs **non intégratifs** très utilisés dans le passé et restent actuellement des vecteurs de choix en immunothérapie contre le cancer. Ils peuvent transporter de plus grandes séquences d'ADN que les virus intégratifs, même si la taille maximale des transgènes transportés reste parfois inférieure à celle de gènes humains. Ce type de vecteur présente plusieurs avantages : il pénètre bien dans les cellules qui ne sont pas en division comme celles du foie, des muscles et les neurones, n'est pas très nocif et il est associé à un niveau élevé d'expression du gène thérapeutique. Cependant, comme le transgène n'est pas intégré dans l'ADN de la cellule hôte, son expression est transitoire impliquant une répétition régulière du traitement dans les maladies telles que la mucoviscidose. Un autre point négatif est le développement de réactions immunitaires dirigées à l'encontre des vecteurs adénoviraux de la part de l'organisme hôte qui peuvent compromettre l'utilisation ultérieure de ces mêmes vecteurs chez un patient lors du renouvellement de la thérapie génique.

3. Les vecteurs dérivés de virus adéno-associés (ou AAV). Les virus associés aux adénovirus sont des virus à ADN simple brin appartenant à la famille des parvovirus, non pathogènes et très répandus chez l'homme. Ils sont intéressants car peu inflammatoires, plus sécuritaires et peuvent infecter les cellules en dehors des phases de mitoses. Une particularité des AAV est que, selon le sérotype du virus, le tropisme de la capsid peut varier considérablement [figure 2]. Le « AAV8 » par exemple a un tropisme pour les tissus hépatiques et en fait un bon candidat notamment dans le traitement de l'hémophilie A et B. Malheureusement, ils ne permettent le transfert que de petites séquences génétiques (<4.8 kb) contrairement aux rétrovirus et aux adénovirus qui peuvent transférer plus de 7 kb.

4. Parmi les autres vecteurs viraux, nous retrouvons le virus de l'herpès simplex (VHS), les poxvirus (actuellement en développement clinique), de virus animaux apparentés au VIH, le virus de la grippe,

LES VECTEURS NON-VIRAUX

D'autres vecteurs ont été imaginés afin de contourner la problématique des virus et d'utiliser directement la molécule d'ADN « nue » ou intégrée dans un plasmide ainsi que de l'ARN. Contrairement aux virus, ces vecteurs non-viraux sont plus faciles à produire, à manipuler et à stocker. Ce sont principalement des liposomes. Ceux-ci permettent de compacter les milliers de paires de bases d'une molécule d'ADN (chargées négativement) et de donner une charge positive à l'ensemble (vecteur + ADN) qui peut interagir avec les charges négatives des membranes des cellules. Ils ne sont pas virulents puisque ce sont des particules inertes. Cependant, ils restent très inefficaces au transfert d'une information génique puisqu'une fois injectés par voie intraveineuse, les vecteurs s'agrègent en particules de grande taille mécaniquement retenues et rejetés principalement par le poumon et le foie. De plus, il faut au moins 100.000 molécules d'ADN par cellule cible pour qu'une seule séquence parvienne à pénétrer dans le noyau qui pourrait poser des problèmes de toxicité.

DES ESSAIS PROMETTEURS DANS PLUSIEURS MALADIES MONOGÉNIQUES

Actuellement, plusieurs essais cliniques pour traiter des maladies monogéniques par thérapie génique sont largement encourageants. Il s'agit de la continuité des travaux sur les déficits immunitaires, des maladies hématologiques comme l'hémophilie et la bêta-thalassémie, des pathologies de la rétine comme l'amaurose de Leber et des maladies neurodégénératives comme l'adrénoleucodystrophie.

L'HÉMOPHILIE

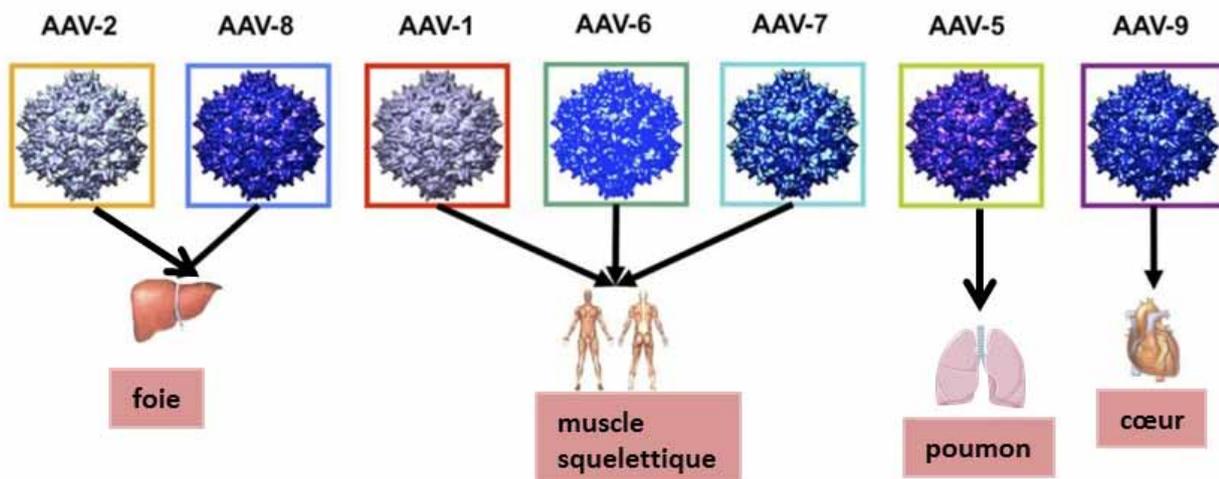
L'hémophilie B est une maladie intéressante pour la thérapie génique car le gène *F9* est de petite taille, une faible synthèse de facteur 9 (FIX) aurait un impact très significatif sur le phénotype hémorragique chez les patients souffrant d'hémophilie B sévère et la réponse au traitement peut être facilement mesurée. Ainsi dès 1996, les premiers essais cliniques utilisèrent un vecteur de type rétrovirus pour transduire des fibroblastes suivis d'une ré-implantation transdermique des cellules modifiées. Bien que ces essais ont démontré leur sécurité, l'expression du FIX était non seulement faible mais surtout transitoire. Par la suite, de nouvelles technologies ont été progressivement mises en place utilisant des AAV du fait de leur non-pathogénicité et de leur non-insertion chromosomique. Cependant, l'expression transitoire du FIX et une élimination précoce des cellules transfectées par réponse immune aux protéines de la capsid du virus ont obligé les chercheurs

à modifier la séquence codante du gène et la séquence virale par génie génétique pour obtenir de meilleurs résultats. Ceci permit à l'équipe dirigée par le Professeur Amit Nathwani à Londres, en 2010, d'obtenir des résultats très encourageants. Ce premier essai, utilisant le vecteur AAV8, a permis d'évaluer la sécurité et de déterminer la dose minimale requise d'injection du vecteur pour élever le taux d'activité biologique plasmatique du FIX de moins de 1% jusqu'à plus de 3% chez des patients hémophiles B sévères adultes sans précédents d'inhibiteurs, non contaminés par le VHC ou le VIH et en absence de tout dysfonctionnement hépatique. Il est important de noter que des tests préalables ont exclu la moitié des volontaires pour participer à l'étude principalement du fait du développement d'anticorps contre le vecteur AAV8 utilisé. En résumé, chez les six patients atteints d'hémophilie B sévère traités à la dose élevée de vecteurs recombinés par injection intraveineuse, aucune toxicité aiguë ou chronique n'a été observée. Une élévation transitoire des enzymes hépatiques a été rapidement contrôlée à l'aide de prednisolone. Tous les patients ont pu atteindre un taux de FIX entre 2% et 5% et ainsi diminuer la fréquence ou se passer d'injections prophylactiques de FIX exogène. Aucun autre effet indésirable notable a été signalé (5, 6). Ces résultats très encourageants doivent toutefois être encore confirmés par des suivis à long terme incluant un plus grand nombre de sujets. Actuellement, la firme Spark Therapeutics poursuit cet essai clinique de phase I/II avec un vecteur génétiquement modifié contenant le gène du FIX précédé d'un promoteur spécifique reconnu par les cellules du foie. Des quatre sujets traités à une dose modeste, tous ont atteint des niveaux cliniquement très importants de FIX allant de 20 à 40 %. Ces taux ont été maintenus pendant plusieurs mois. Les futurs développements et sa commercialisation seront pris en charge par la société pharmaceutique Pfizer.

Pour la thérapie génique de l'hémophilie A, les scientifiques se heurtent à plusieurs contraintes comme celle de la capacité limite d'empaquetage de l'ADN des vecteurs AAV

(les séquences véhiculées ne peuvent excéder 4,5 kb alors que la séquence codante du facteur 8 (FVIII) humain est supérieure de 7.0kb), de la faible expression naturelle du FVIII et du relativement grand pourcentage de patients atteints qui ne répondent pas aux critères de sélection (absence d'inhibiteur, d'hépatite et infection au VIH et d'une réponse immunitaire aux AAV). Pour répondre à ces limitations, des chercheurs ont dès lors développé une approche alternative qui utiliserait non seulement des lentivirus ayant une capacité d'empaquetage supérieur à celle des vecteurs AAV et qui permettrait une expression durable du FVIII compte tenu de la propriété qu'ont ces vecteurs à s'intégrer dans l'ADN du chromosome hôte mais aussi une modification par génie génétique de la molécule « wild type » du FVIII (7). Des données provisoires totalement inattendues ont cependant été annoncées lors du dernier congrès de la Fédération mondiale de l'hémophilie en juillet 2016 à Orlando par l'entreprise BioMarin Pharmaceutical (<http://www.biomarin.com/>) sur son essai de phase I/II de thérapie génique sous le nom BMN 270. L'essai lancé en septembre 2015 doit évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement (injection unique à dose élevée par voie intraveineuse) chez des sujets atteints d'hémophilie A sévère à partir de virus AAV5 modifiés. Les premiers résultats sont très encourageants. En effet en date du début juillet 2016, le suivi après traitement variait de 12 à 28 semaines. Parmi les sept patients, un présentait un niveau de FVIII de 10 % et 6 autres supérieur à 50%. De plus, les quatre patients ayant été suivis le plus longtemps avaient des taux moyens de FVIII supérieur à 146% de la normale à leur visite de la 20^{ème} semaine. Deux patients présentaient des valeurs au-dessus de 200% sans effet secondaire ni nécessité d'une intervention médicale. Un traitement aux stéroïdes, administré à tous les patients à dose élevée pour lutter contre le rejet, a bien été toléré. Dans cet essai, aucun autre effet indésirable notable n'a été signalé. Il est important aussi de noter que 10 à 20% de la population présente des anticorps contre le vecteur AAV5 et ne pourrait être traité par cette thérapie génique.

Figure 2 : Présentation des sérotypes AAV les plus couramment utilisés pour le transfert de gènes chez l'animal et de leurs tropismes préférentiels respectifs (20)



Une autre étude qui a montré son efficacité chez le chien, utiliserait des plaquettes infectées par un lentivirus modifié exprimant le FVIII. En réalisant une telle opération, le FVIII serait tout de suite disponible pour épauler les plaquettes et pourrait rapidement bloquer une hémorragie (8).

LA BÊTA-THALASSÉMIE

En 2007, un essai clinique de phase I/II débuta sur un jeune patient atteint d'une forme grave de bêta-thalassémie. Celle-ci consista à détruire dans un premier temps les cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse par une forte chimiothérapie pour ensuite réinjecter ses propres cellules souches hématopoïétiques CD34 corrigées *ex vivo* grâce à un lentivirus pour qu'elles expriment un transgène bêta-globine. Quelque trois ans plus tard, plus de 10% des cellules souches de la moelle contenaient le gène correcteur permettant au patient de se passer de transfusions. Cependant, le séquençage de l'ADN montra, dans la moitié des cellules modifiées, le vecteur viral s'était inséré, sans dommage apparent, dans le gène qui code la protéine HMGA2, connue pour participer à la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires suggérant que la sécurité de l'intervention n'est pas complètement assurée (9).

L'ADRÉNOLEUCODYSTROPHIE (ALD)

Cette maladie démyélinisante du système nerveux central dont l'évolution est fatale a également fait l'objet d'un essai clinique de thérapie génique sur quatre enfants atteints d'adrénoleucodystrophie liée au chromosome X. La stratégie utilisée consista à prélever des cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse, à les corriger génétiquement *ex vivo* à l'aide d'un lentivirus contenant le gène ABCD1, puis à les réinjecter dans la circulation sanguine. Le traitement a permis de stopper l'évolution de la maladie chez ces enfants qui mènent aujourd'hui une vie pratiquement normale (10). Cet essai a ouvert la voie au développement de cette stratégie pour de nombreuses autres maladies comme la leucodystrophie métachromatique (11) ou la maladie de Sanfilippo dont les résultats sont attendus dans le courant de l'année 2017.

L'AMAUROSE CONGÉNITALE DE LEBER

L'œil est un organe favorable à la thérapie génique car son espace clos et facilement accessible permet d'injecter aisément un gène correcteur *in vivo* sous la rétine. En 2008, un traitement par transfert intraoculaire du gène RPE65 à l'aide de vecteurs AAV a permis à quatre enfants sur huit souffrant d'amaurose congénitale de Leber de type 2 d'améliorer leur vue. Depuis, sur les douze patients, âgés de 8 à 44 ans, traités de cette façon, les résultats montrèrent que dans tous les cas, la vue s'est améliorée de manière significative et que cette méthode donnait de bien meilleurs résultats chez le jeune patient (12-14).

LA THÉRAPIE GÉNIQUE DANS LES CANCERS

Dans le domaine du cancer, la thérapie génique est une piste très sérieuse. Certains résultats sont très encourageants et s'orientent principalement sur deux voies. La première stimulerait les réactions de défense normales du patient, la seconde induirait l'apoptose des cellules tumorales par un « gène suicide ».

- Dans la première voie, une équipe américaine a montré l'efficacité de cellules T modifiées dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B. La stratégie employée consiste à extraire des lymphocytes T des patients et à les modifier génétiquement « *ex vivo* » à l'aide d'un vecteur lentiviral de type HIV-1 car il s'intègre naturellement dans les lymphocytes T. Ces cellules modifiées génétiquement vont exprimer des récepteurs d'antigène chimériques (CAR) capables de se lier au récepteur CD19 présent uniquement à la surface des lymphocytes B. Une fois injectées dans le sang des malades, ces cellules modifiées reconnaissent les cellules tumorales et les détruisent (15, 16).
- Dans la seconde, un gène « suicide » codant pour des enzymes pouvant convertir la forme inactive d'une drogue (médicament/chimiothérapie) en un produit toxique inhibant la synthèse des acides nucléiques est introduit dans les cellules tumorales. Le principe se résume en deux étapes : la première étant le transfert « *in vivo* » dans les cellules tumorales d'un gène codant une enzyme normalement absente du patrimoine des cellules visées suivie d'une administration par voie orale du médicament/chimiothérapie en question. Le système le plus expérimenté est celui de la transfection dans les cellules tumorales, via un adénovirus modifié, du gène codant pour thymidine kinase du virus Herpes simplex de type 1 (HSV-TK). Une fois que le gène du virus de l'Herpes est introduit dans les cellules tumorales, il se met à fabriquer la TK qui rendra sensible la cellule au médicament antiviral normalement inoffensif, le Gancyclovir. On administre ensuite le Gancyclovir (GCV), qui après avoir subi une phosphorylation par la thymidine kinase virale s'incorpore dans l'ADN en élongation (le GCV-Tri-Phosphate est un analogue nucléosidique de la guanosine) et induira l'apoptose des cellules transfectées qui celles-ci infecteront à leur tour les cellules tumorales voisines. Plusieurs essais dans le monde sont en cours, en particulier dans le traitement du glioblastome (17).

LA RÉVOLUTION CRISPR-Cas9

Face, aux résultats parfois décevants de la thérapie génique, la technique prometteuse du CRISPR-Cas9, encore en cours d'essais, tient toutes ses promesses. Exposée pour la première fois en 2012 dans un article de la revue américaine « Science », elle consiste non plus à introduire un gène normal comme dans la thérapie génique mais plutôt à corriger le gène altéré au sein des cellules malades (18). Ceci est possible grâce à une

technique de chirurgie du gène coupant sa partie mutée et le remplaçant par une copie fonctionnelle.

Mis au jour en 1987 dans l'ADN de la bactérie *Escherichia coli*, les CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats* ou «courtes répétitions palindromiques regroupées et régulièrement espacées») constitueraient un système immunitaire ancestral et héritable développé par les bactéries et archéobactéries contre les phages et plasmides invasifs (19). Associés aux génomes porteurs de CRISPR, des gènes Cas (*CRISPR associated protein*) ont également été identifiés à proximité des locus CRISPR; ce qui permit aux chercheurs de les identifier comme complexe « CRISPR/Cas ». Lors d'une infection virale, les bactéries et archéobactéries incorporent dans leur génome un morceau de l'ADN viral qui leur tient lieu de vaccin. Ainsi, lors d'une nouvelle infection, les CRISPR collectés serviront de guide à l'endonucléase Cas pour découper en petits morceaux et réduire à néant l'ADN viral.

Ce complexe «CRISPR/Cas» a profondément révolutionner les laboratoires de biologie moléculaire puisqu'avant les CRISPR, l'obtention d'une lignée animale mutante (drosophile/souris) consistait à provoquer des cassures au hasard dans le génome en l'exposant à des rayons X ou à des agents chimiques mutagènes suivi par une recherche de l'individu exposé ayant acquis la mutation visée. Il fallait environ deux mois pour obtenir une lignée mutante stable chez la mouche et un an chez la souris. À l'heure actuelle, ce système est devenu un outil de génie génétique révolutionnaire fonctionnant comme des ciseaux génétiques (il cible une zone spécifique de l'ADN grâce à un ARN guide, la coupe et y insère la séquence que l'on souhaite) et de modifier plus facilement et plus précisément les séquences d'ADN en un mois seulement (Figure 3). Pour modifier un gène de façon ciblée dans la cellule, il faut d'abord synthétiser une section d'ARN d'au moins 18 bases correspondant au brin d'ADN qu'on veut

éliminer. Ce brin d'ARN-guide va reconnaître la séquence homologue sur l'ADN et s'y placer. L'enzyme Cas9 se charge alors de couper la chaîne ADN complémentaire à ce brin ARN. Le trou laissé par le passage du CRISPR-Cas9 pourra alors être réparé par la machinerie enzymatique de réparation de l'ADN en introduisant n'importe quel nouveau fragment d'ADN.

Cette technique n'en est encore qu'à ses débuts, mais elle va révolutionner tant l'être humain que l'environnement révolutionnant non seulement la recherche fondamentale biomédicale mais aussi le traitement des maladies.

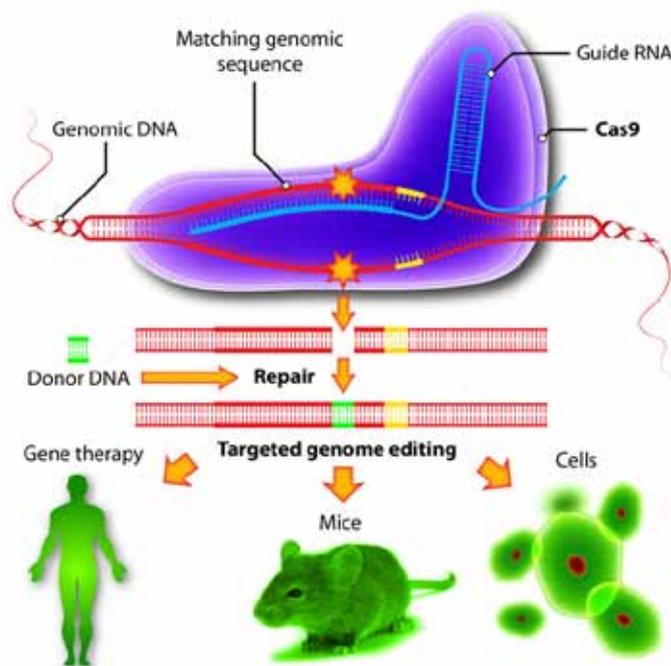
CONCLUSION

La **thérapie génique** est une technique lourde, nécessitant des précautions rigoureuses consistant par exemple en l'aménagement des locaux afin d'éviter toute contamination éventuelle. Mais au-delà de cette lourdeur, force est de constater, alors que cette technique fonctionne relativement bien dans le modèle animal, qu'elle est assez inefficace chez l'homme où elle n'a que très rarement et brièvement amélioré l'état clinique des patients. Seules quelques stratégies peuvent être considérées comme des réussites ou au moins des avancées thérapeutiques. Le potentiel CRISPR, peu coûteux, facile d'utilisation et rapide, nommé « découverte capitale de l'année 2015 » présente un intérêt énorme pour lutter contre certains cancers ou maladies liés à la mutation d'un gène bien particulier. Cependant, les problèmes éthiques et de sécurité prédominent encore concernant les applications humaines. En effet, des améliorations techniques considérables sont encore nécessaires avant d'envisager des essais cliniques ainsi qu'une réflexion attentive de la Déontologie, de la Bioéthique, du Droit et de la Médecine pour éviter toute dérive éthique.

Figure 3 : Complexe moléculaire CRISPR/Cas pour modifier les génomes

Le complexe « CRISPR/Cas » contient un ARN-guide (en bleu sur le schéma) reconnaissant une séquence précise du génome (rouge + étoile). Il transporte et guide l'endonucléase Cas9 à l'endroit ciblé. Une fois coupé, l'ADN peut être réparé par l'insertion d'un fragment ADN approprié (en vert).

Source : <http://igtrcn.org/the-road-ahead-for-using-gene-drive-systems/>



RÉFÉRENCES

1. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, Carter CS, Fleisher T, Clerici M, *et al.* T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270:475-480.
2. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, *et al.* Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999; 340(7):508-16.
3. Antoine C, Müller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J, *et al.*; European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003; 361(9357):553-60.
4. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, Picard C, Wang GP, Berry CC, *et al.* Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010; 363(4):355-64. doi: 10.1056/NEJMoa1000164.
5. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, *et al.* Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med* 2011; 365:2357-2365.
6. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdhury P, McIntosh J, *et al.* Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 2014 ; 371:1994-2004. doi: 10.1056/NEJMoa1407309.
7. Johnston JM, Denning G, Doering CB, Spencer HT. Generation of an optimized lentiviral vector encoding a high-expression factor VIII transgene for gene therapy of hemophilia A. *Gene Ther* 2013; 20:607-615. doi: 10.1038/gt.2012.76.
8. Du LM, Nurden P, Nurden AT, Nichols TC, Bellinger DA, Jensen ES, *et al.* Platelet-targeted gene therapy with human factor VIII establishes haemostasis in dogs with haemophilia A. *Nat Commun* 2013; 4:2773. doi: 10.1038/ncomms3773.
9. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, Wang G, Hehir K, Fusil F, *et al.* Transfusion independence and HMG A2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. *Nature* 2010; 467:318-322. doi: 10.1038/nature09328.
10. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, *et al.* Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 2009 ; 326:818-23. doi: 10.1126/science.1171242.
11. Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, *et al.* Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 2013 Aug 23; 341(6148):1233158. doi: 10.1126/science.1233158.
12. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN Jr, Mingozzi F, Bennicelli J, *et al.* Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008; 358:2240-2248. doi: 10.1056/NEJMoa0802315.
13. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, *et al.* Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2009 Nov 7;374(9701):1597-605. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61836-5. Erratum in: *Lancet*. 2010 Jan 2;375.
14. Jacobson SG, Cideciyan AV, Ratnakaram R, Heon E, Schwartz SB, Roman AJ, *et al.* Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:9-24. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.298.
15. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, *et al.* Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Transl Med* 2014; 6:224ra25. doi: 10.1126/scitranslmed.3008226.
16. Fesnak AD, June CH, Levine BL. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2016 Aug 23;16(9):566-81. doi: 10.1038/nrc.2016.97.
17. Touati W, Tran T, Seguin J, Diry M, Flinois JP, Baillou C, *et al.* A suicide gene therapy combining the improvement of cyclophosphamide tumor cytotoxicity and the development of an anti-tumor immune response. *Curr Gene Ther* 2014; 14:236-246.
18. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012; 337:816-821. doi: 10.1126/science.1225829. Epub 2012 Jun 28.
19. Ishino Y, Shinagawa H, Makino K, Amemura M, Nakata A. Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *J Bacteriol* 1987; 169:5429-5433.
20. Saint Louis D., Verma I.M. An alternative approach to somatic cell gene therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3150-4.

CORRESPONDANCE

Pr CÉDRIC HERMANS
Dr NATHALIE LANNOY

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hématologie
Centre d'hémophilie
av. Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles



Atozet 10mg/10mg: € 133,64
Atozet 10mg/20mg: € 143,46
Atozet 10mg/40mg: € 143,46
Atozet 10mg/80mg: € 143,46

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE¹

DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV²

Atozet[®]
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

LDL-C: 'low density'-lipoprotéine-cholestérol CV: cardiovasculaire

Références: 1) SmPC Atozet. 2) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387-97.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (voir rubrique 4.3). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie **Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie de ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie de ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages de ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie de ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérese des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. **Association avec des chélateurs des acides biliaires** L'administration de ATOZET se fera soit \geq 2 heures avant ou \geq 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. **Sujets âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Insuffisance hépatique** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). **4.4 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** La sécurité d'emploi de ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. **Tableau des effets indésirables** Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (\geq 1/10), fréquent (\geq 1/100, $<$ 1/10), peu fréquent (\geq 1/1 000, $<$ 1/100), rare (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000) et très rare ($<$ 1/10 000). **ATOZET** Classes de systèmes d'organes / Effets indésirables / Fréquence. **Infections et infestations** : Grippe : Peu fréquent. **Affections psychiatriques** : Dépression, insomnie, troubles du sommeil : Peu fréquent. **Affections du système nerveux** : Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies : Peu fréquent. **Affections cardiaques** : Bradycardie sinusale : Peu fréquent. **Affections vasculaires** : Bouffées vasomotrices : Peu fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Dyspnée : Peu fréquent. **Affections gastro-intestinales** : Diarrhée : Fréquent ; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique : Peu fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Akné, urticaire : Peu fréquent. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : Myalgies : Fréquent ; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités : Peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Asthénie, fatigue, malaise, œdème : Peu fréquent. **Investigations** : Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. **Paramètres biologiques** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT \geq 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4) **Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de ATOZET et dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine : **Infections et infestations** : rhinopharyngite. **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique** : thrombopénie. **Affections du système immunitaire** : hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. **Troubles psychiatriques** : cauchemars. **Troubles du système nerveux** : hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique. **Affections oculaires** : vision floue, troubles visuels. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : acouphènes, perte d'audition. **Affections vasculaires** : hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. **Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. **Troubles hépatobiliaires** : hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés** : alopecie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-œdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. **Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : myopathie/rhabdomyolyse, douleur la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrasante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). **Affections des organes de reproduction et du sein** : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration** : douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie. **Investigations** : leucocyturie. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : tendinopathie, parfois compliquée de rupture du tendon. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : dysfonction sexuelle; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ; diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun \geq 5,6 mmol/L, IMC $>$ 30 kg/m², hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). **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 : **en 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 - email: adversedrugreactions@afgg-afmps.be), **au 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>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Royaume-Uni. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés : BE465795 ; 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés : BE465804 ; 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés : BE465813 ; 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés : BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10/09/2014 10. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / D'APPROBATION DU TEXTE** 04/2016 **Mode de délivrance** : sur prescription médicale.

CARD-1187760-0000, date de la dernière révision: 06/2016



MSD Belgium sprl
5, Clos du Lynx - 1200 Bruxelles
www.msd-belgium.be

Sclérose tubéreuse de Bourneville : poser le diagnostic et traiter à bon escient

Yves Pirson¹, Thien-Anh Ho¹, Nathalie Demoulin¹, Nathalie Godefroid², Valérie Dekeuleneer³, Kenou van Rijckevorsel⁴, Marie-Cécile Nassogne⁵, Riëm El Tahry⁴, Yves Sznajder⁶

Tuberous sclerosis complex : establishing the correct diagnosis and treatment

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic disease characterized by the development of hamartomas in several organs, including the brain, kidney, and skin.

TSC diagnosis is based on consensual criteria, with genetic diagnosis (mutation in the *TSC1* or *TSC2* gene) becoming increasingly available.

Inhibitors of the mTOR pathway have revolutionized the treatment of the disease, and their indications have been subject to international recommendations published in 2013. Since recently, the mTOR pathway inhibitor everolimus is being reimbursed in our country when prescribed for patients suffering from TSC with rapidly progressive CNS or kidney involvement.

KEY WORDS

Tuberous sclerosis of Bourneville, renal angiomyolipoma, sirolimus, everolimus, renal embolization

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique caractérisée par le développement d'hamartomes dans plusieurs organes, dont le cerveau, le rein et la peau.

Le diagnostic de STB est établi sur base de critères consensuels : le diagnostic génétique (mutation du gène *TSC1* ou *TSC2*) y tient une place de plus en plus grande.

Les inhibiteurs de la voie mTOR ont révolutionné le traitement de la maladie ; leurs indications ont fait l'objet de recommandations internationales publiées en 2013. Un de ces inhibiteurs, l'everolimus, est remboursé, depuis peu, dans notre pays chez des patients souffrant de STB et qui présentent une atteinte évolutive du SNC ou du rein.

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie systémique, de transmission autosomique dominante, caractérisée par le développement d'hamartomes (tumeurs bénignes constituées d'un mélange anormal d'éléments tissulaires normaux) dans de nombreux organes. C'est le neurologue Bourneville qui, en 1880, décrit, à l'autopsie d'une jeune fille admise à la Salpêtrière pour convulsions et retard mental, une « sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales » (1).

La maladie atteint environ 1 personne sur 6000. Les principaux organes atteints sont le cerveau, la peau, les poumons et les reins, avec une grande variabilité de la symptomatologie, la morbidité la plus sévère étant liée aux lésions cérébrales et rénales.

En 2013, nous avons rédigé pour Louvain Medical une vignette clinique consacrée à la STB (2). La révolution thérapeutique qu'a représentée la démonstration de l'efficacité des inhibiteurs de la voie mTOR (pour mammalian Target Of Rapamycine) -voir plus loin- sur les manifestations cliniques de la STB nous a amenés, deux ans plus tard, à rapporter, dans notre revue, les premiers résultats obtenus avec ce traitement chez nos malades atteints de STB au sein de l'Institut des Maladies Rares des Cliniques universitaires Saint- Luc (3).

L'accélération des connaissances sur la STB, sur le plan physiopathologique, diagnostique et thérapeutique, au cours des deux dernières années ainsi que la récente autorisation de remboursement d'un inhibiteur de la voie mTOR (mTORi) dans cette indication justifient la présente actualisation.

Rappelons que Bissler *et al.* montrent pour la première fois en 2008, dans un essai clinique portant sur 20 malades, que le sirolimus, un inhibiteur de la voie mTOR bien connu en transplantation d'organe, s'avère capable de réduire significativement le volume des angiomyolipomes (AML) rénaux associés à la STB (4). Ces résultats sont rapidement confirmés

dans 3 autres séries indépendantes totalisant 69 malades également atteints d'AML sur STB (5-7) ainsi que chez des patients STB traités par sirolimus ou everolimus pour une atteinte pulmonaire (8) ou neurologique (9), respectivement, l'ensemble de ces premières études ouvertes démontrant l'effet remarquable d'un traitement médical sur les manifestations les plus redoutables de cette maladie réputée incurable (10). Les essais cliniques randomisés et contrôlés qui prennent le relais établissent définitivement l'efficacité d'un mTORi –en l'occurrence l'évérolimus- dans la STB, en particulier sur les lésions neurologiques (11-12) et rénales (13-14). Ces médicaments n'étant pas dépourvus d'effets secondaires et devant, en principe, être administrés à vie, il convient d'en peser soigneusement les indications (15).

Avant de les discuter, nous rappellerons les manifestations principales de la STB et nous verrons comment l'élucidation de ses bases génétiques et des voies de signalisation activées par les mutations responsables ont permis de mieux comprendre la maladie et ensuite sur quels critères doit aujourd'hui se fonder son diagnostic (16).

SUSPECTER : MANIFESTATIONS CLINIQUES PRINCIPALES

La STB peut atteindre un grand nombre d'organes. Nous résumons ici les principales manifestations extra-rénales, détaillons les lésions rénales et renvoyons le lecteur, pour le reste, à une des excellentes revues récentes sur le sujet (15-17).

MANIFESTATIONS CÉRÉBRALES

Se manifestant souvent dès la petite enfance, les lésions cérébrales sont facilement identifiables à l'imagerie. Elles comprennent tubers corticaux et nodules sous-épendymaires, avec, parfois, un astrocytome à cellules géantes (17). Présents chez 90% des patients, les tubers étaient jusqu'il y a peu tenus pour responsables des crises convulsives, du retard intellectuel et du comportement autiste retrouvés chez de nombreux patients. Il a cependant été récemment montré que l'hyperactivation de la voie mTOR (voir plus bas) pouvait suffire à expliquer une bonne partie du déficit cognitif et des troubles comportementaux (18). Retrouvés chez 80% des patients, les nodules sous-épendymaires culminent, chez environ 10% d'entre eux, en un astrocytome à cellules géantes (ou SEGA, pour SubEpendymal Giant cell Astrocytoma). Certains patients atteignent néanmoins l'âge adulte sans souffrir d'aucun symptôme neurologique, ne l'oublions pas (19).

MANIFESTATIONS CUTANÉES

Avec une prévalence de 90%, l'atteinte cutanée, bien connue des dermatologues, est souvent le révélateur du diagnostic (20). Les plus précoces sont des macules hypopigmentées, souvent congénitales, typiquement en

« feuilles de sorbier » ; les plus caractéristiques sont les angiofibromes du visage et du lit de l'ongle, apparaissant respectivement dans la petite enfance et à la puberté. Les plaques « peau de chagrin » sont des hamartomes de type collagénique, de couleur chair ou brun clair, à surface bosselée en « peau d'orange », souvent de localisation lombaire, apparaissant à partir de la deuxième décennie.

MANIFESTATIONS PULMONAIRES

L'atteinte pulmonaire, appelée lymphangioliomyomatose (LAM), est caractérisée par le développement de kystes, dont le diagnostic radiologique est aisé. N'atteignant que rarement l'homme, elle est en revanche retrouvée chez 80% des femmes à l'âge de 40 ans. Elle ne devient heureusement symptomatique (dyspnée, pneumothorax) que chez une faible minorité d'entre elles (20).

MANIFESTATIONS RÉNALES

Se développant progressivement au cours des premières décennies, l'atteinte du rein est présente chez 90% des adultes. Elle regroupe angiomyolipomes (80% des patients), kystes (40%) et cancer (3%). Elle peut entraîner une insuffisance rénale, devenant terminale chez environ 5% des patients (10-20-21-22).

Les AML rénaux, souvent bilatéraux et parfois volumineux, sont la principale source de morbidité chez l'adulte. Leurs anomalies vasculaires, volontiers de type anévrysmal, peuvent conduire à une hémorragie, souvent brutale. Le risque de saignement, estimé à 20% des patients atteints (21), est corrélé à la taille de l'AML (>3-4 cm), sa vitesse de croissance (>0,5 cm/an) et l'existence d'anévrysmes de > 0,5 cm (23).

Les kystes rénaux sont le plus souvent épars. Chez 3% des patients, ils prennent l'aspect d'une polykystose autosomique dominante (PKD) et peuvent alors contribuer à la détérioration précoce de la fonction rénale : il s'agit, dans ces cas, d'une délétion contiguë touchant à la fois le gène de la STB (*TSC2*) et celui de la PKD (*PKD1*) (voir plus bas).

Les cancers compliquant la STB surviennent à un âge moyen de 40 ans et diffèrent histologiquement de l'hypernéphrome (ils sont le plus souvent de type papillaire ou oncocytaire) (24).

Le risque de développer à long terme une insuffisance rénale s'avère plus élevé qu'on ne pensait auparavant : dans une cohorte anglaise de plus de 300 patients, 40% des patients atteignent au cours de leur existence un DFG < 60 ml/min (25). La cause en est souvent –mais pas invariablement- une amputation néphronique en relation avec le développement et/ou le traitement des AML (25).

COMPRENDRE : DE LA MUTATION À L'HAMARTOME

C'est l'identification des deux gènes responsables de la maladie (*TSC1* et *TSC2*) qui, en permettant de comprendre comment se forment ces tumeurs, a ouvert la voie au traitement médical. Une découverte cruciale fut que les protéines codées par ces deux gènes (l'hamartine et la tubérine, respectivement) forment un complexe qui inhibe physiologiquement la voie de signalisation mTOR. Or, ce complexe a un rôle central dans le contrôle approprié de la prolifération cellulaire. Il a été montré que lorsqu'une de ces protéines est déficiente en raison d'une mutation de *TSC1* ou de *TSC2*, la voie mTOR est en mode d'hyperactivation, et que dans les tissus où se produit une deuxième mutation somatique (c'est-à-dire apparaissant durant la vie et venant s'ajouter à la mutation germinale), la perte de contrôle de la prolifération cellulaire conduit au développement des hamartomes, ce processus correspondant parfaitement au scénario des « deux coups » décrit pour les gènes suppresseurs de tumeur (24). La variété du tableau clinique présenté par un patient donné dépend donc, non seulement du type de la mutation germinale, mais du moment et de l'endroit où se produit la deuxième mutation somatique. La prédilection pour le rein s'explique peut-être par l'hyperosmolarité de son microenvironnement, qui accroît la survenue de mutations somatiques (21).

Au moment où fut mis en évidence le rôle central de la voie mTOR, nous disposions, déjà, heureusement, de médicaments capables d'inhiber cette voie, la rapamycine (ou sirolimus) et l'everolimus. Testés dans des modèles animaux, puis essayés avec succès chez quelques patients ayant un SEGA ou de volumineux AML, ces deux « rapalogues » sont aujourd'hui devenus le traitement médical de référence des formes sévères de STB (voir plus haut et plus bas). L'étape préalable est bien sûr d'avoir établi le diagnostic.

DIAGNOSTIQUER : CRITÈRES CONSENSUELS

Les critères cliniques établis par M. Gomez à la Mayo Clinic en 1988 et révisés en 1998 ont prévalu jusqu'il y a quelques années (26). Devenu récemment de plus en plus accessible, le diagnostic génétique a permis de les valider, de les affiner, et, *in fine*, de s'y substituer progressivement. Effectuée dans un centre expert, la recherche de mutation permet désormais d'identifier une mutation d'un des deux gènes dans 90% des cas (*TSC1* : 20%, *TSC2* : 70%). L'hypothèse longtemps évoquée de l'existence d'un 3^{ème} gène pour expliquer les 10% restants s'avère de moins en moins probable. En utilisant des échantillons (non seulement de sang, mais aussi de salive et d'hamartomes) de 53 patients STB sans mutation de *TSC1/TSC2* trouvée par séquençage classique, et en recourant cette fois au séquençage à haut débit, Tyburczy (27) a récemment mis en évidence chez 45 d'entre eux une mutation intronique (40% des cas) ou un mosaïcisme de *TSC1* ou *TSC2* (58%

des cas). Le mosaïcisme s'avère donc plus fréquent qu'on ne le pensait. Il faut particulièrement y penser lorsque la symptomatologie est atténuée. Le mosaïcisme peut aussi rendre compte de la présentation clinique parfois très contrastée chez plusieurs membres atteints de la même famille.

Dans les rares cas qui demeureront sans diagnostic génétique, les critères cliniques consensuels publiés par un groupe d'experts en 2012 ont aujourd'hui remplacé ceux de Gomez : le diagnostic est établi par l'existence de deux critères majeurs (par exemple ≥ 3 angiofibromes cutanés et ≥ 2 AML rénaux) ou d'un critère majeur avec ≥ 2 critères mineurs (16). Nous renvoyons le lecteur à notre article de 2015 (2).

Souvenons-nous enfin que la mutation apparaît *de novo* chez 2/3 des patients STB (24).

S'INFORMER : ESSAIS CLINIQUES CLÉS

Les mTORi s'avèrent capables de réduire la taille des hamartomes dans tous les tissus atteints étudiés (22). Les essais cliniques randomisés et contrôlés qui ont emporté la conviction des autorités de santé dans nos pays ont été effectués avec de l'everolimus chez des patients STB présentant un SEGA ou des AML.

Dans l'essai EXIST-1, portant sur 117 patients ayant ≥ 1 SEGA de ≥ 1 cm, le pourcentage de répondeurs (définis par une diminution de $\geq 50\%$ du volume de SEGA, en l'absence d'aggravation des autres lésions et d'apparition de nouvelle lésion) était de 35% à 6 mois (contre 0 dans le groupe placebo) et s'élevait à 49% à 28 mois (11-12).

Dans l'essai EXIST-2, portant sur 118 patients ayant ≥ 1 AML rénal de ≥ 3 cm, le pourcentage de répondeurs (même définition que pour EXIST-1) était de 42% à 9 mois (contre 0 dans le groupe placebo) et s'élevait à 64% à 46 mois (13-14). Aucun patient traité n'a eu d'hémorragie rénale durant le suivi. Observation intéressante rapportée récemment, la régression des AML porte sur les 3 composants tissulaires de la tumeur (29).

Plusieurs points relatifs à ces études méritent d'être soulignés :

- le dosage du médicament a été ajusté en fonction des taux circulants (cible : 5-15 mg/ml) dans EXIST-1, tandis qu'il était au départ fixe (10 mg/j) dans EXIST-2 avec, à la clé, des effets secondaires fréquents conduisant à une réduction de la dose ;
- ces effets secondaires (qui sont bien connus, avec la stomatite en tête de liste) n'ont amené à l'arrêt du traitement que chez 8% des patients de l'étude EXIST-2 ; ils ont clairement tendance à s'atténuer avec le temps ;
- l'arrêt du traitement est immanquablement suivi d'une réaugmentation du volume des hamartomes, ce qui n'étonne guère dans une anomalie constitutionnelle traitée par un cystostatique ;
- il n'y a aucun essai clinique comparant sirolimus et everolimus, mais il n'y a pas de raison de penser que

leur effet diverge, car ils ne se distinguent que par quelques particularités pharmacologiques comme la demi-vie (plus courte avec l'everolimus) (30).

Deux points pratiques sont à garder en mémoire dans la conduite du traitement :

- l'interaction entre mTORi et de nombreux anti-épileptiques impose une surveillance de leurs taux circulants (21) ;
- l'association d'un mTORi à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine accroît significativement le risque d'angio-oedème, ce qui conduit à préférer d'emblée un bloqueur de l'angiotensine chez un patient sous mTORi (21).

Ajoutons enfin que les mTORi sont également efficaces, par voie générale, sur l'épilepsie réfractaire associée à la STB (31) -diminution des crises et amélioration de l'état intercritique- et, en onguent, sur les angiofibromes du visage (32).

PRENDRE EN CHARGE : SURVEILLANCE ET TRAITEMENT

Parallèlement à la révision des critères diagnostiques, les experts réunis à Washington en 2012 ont publié leurs recommandations quant à la surveillance et au traitement des différentes manifestations cliniques de la maladie (15).

Chez les patients STB, il est conseillé de suivre l'atteinte rénale par IRM, et ce, à une périodicité de 1 à 3 ans. La fonction rénale et la TA méritent d'être mesurés annuellement.

Les indications rénales du traitement par mTORi ont été actualisées dans plusieurs revues (15-17-21-25). En bref, l'embolisation sélective est aujourd'hui réservée au traitement d'urgence d'un AML hémorragique, tandis qu'un mTORi est devenu le traitement de première ligne des AML de > 3 cm qui manifestent un potentiel de croissance. Les arguments plaçant pour le traitement médical plutôt que pour l'embolisation prophylactique sont les suivants :

1. l'embolisation a pour objectif d'éliminer le risque de nouvelle hémorragie en préservant au maximum le parenchyme sain : en pratique, on observe cependant un risque de récurrence de l'ordre de 25% et la sélectivité est loin d'être totale, contribuant à l'amputation de la masse néphronique (21,25) ;
2. l'embolisation n'empêche bien entendu pas la progression des AML non embolisés ;
3. le traitement par mTORi agit sur l'ensemble des organes atteints par la maladie.

Dans notre centre, nous avons à ce jour traité 12 patients par sirolimus ou everolimus pour un AML. Avec un recul maximum de 5 ans, nous avons dû arrêter le traitement chez 2 patients pour infection respiratoire. Chez les 10 autres, la dose permettant d'obtenir un arrêt de la croissance (après avoir observé une régression), puis la stabilisation des AML de > 1 cm correspond à un taux circulant de 5-10 ng/ml. Il est à noter que les patients apprécient en outre les effets du médicament sur les lésions cutanées. Notre objectif

est simple : c'est de maintenir, au long cours, la stabilité des lésions avec un minimum d'effets secondaires. Il est important, à ce titre, de suivre l'albuminurie (elle s'élève en effet, le plus souvent à une valeur demeurant < 300 mg, chez 15% des patients) et le lipidogramme, et, le cas échéant, de traiter ces anomalies.

Nos résultats sont détaillés dans notre article de 2015 (2); le lecteur y retrouvera également notre expérience dans le traitement des atteintes neurologique et cutanée (2).

Dans notre pays, l'INAMI vient d'autoriser le remboursement d'un mTORi, en l'occurrence l'everolimus (VOTUBIA®) –et ce, sur base des essais EXIST-1 et EXIST-2 soutenus par la firme Novartis- chez des patients STB réunissant des critères très précis et très étroits (les plus restrictifs parmi les pays qui nous entourent). Les voici, en bref :

1. le médecin demandeur doit être un pédiatre possédant une compétence particulière en neurologie, un neurologue ou un néphrologue expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la STB ;
2. le patient doit avoir une STB dont le diagnostic a été établi sur base des critères de référence de 2013 (16) ;
3. avec, comme manifestation :
 - soit ≥ 1 AML mesurant ≥ 3 cm et ne requérant pas une intervention chirurgicale immédiate après concertation multidisciplinaire (néphrologue, urologue et radiologue interventionnel) ;
 - soit un SEGA mesurant ≥ 1 cm, qui progresse (de $\geq 25\%$ entre 2 imageries consécutives), qui ne détermine pas d'hypertension intracrânienne et qui n'est pas traitable par chirurgie après concertation multidisciplinaire (neuropédiatre / neurologue et neurochirurgien).

Cette autorisation n'est prolongée au-delà du 9^{ème} mois de traitement que si le demandeur fait la preuve qu'après 6 mois, le volume des AML a diminué de $\geq 50\%$ ou le volume du (des) SEGA a diminué de $\geq 30\%$. On ne peut que regretter un tel niveau d'exigence, qui privera de la poursuite du traitement des patients chez lesquels la stabilisation d'AML ou de SEGA en croissance est déjà un succès et/ou qui forcera le clinicien à administrer, pour atteindre ce critère, une dose d'everolimus entraînant des effets secondaires qu'une dose moindre aurait permis d'éviter... Une modification prochaine de ces critères d'efficacité est vivement à espérer pour le bien de nos patients.

Enfin, comme nous l'avons expliqué en 2015 (2), il est vivement souhaitable de mettre sur pied (comme nous l'avons fait à Saint-Luc), dans les centres experts de la STB, une consultation multidisciplinaire regroupant, sur un même plateau, neurologue, néphrologue, dermatologue et généticien avec, le même jour, un accès à la radiologie et une mise en commun permettant de coordonner les avis et de générer un compte-rendu unique. Nous encourageons nos patients et leurs familles à rejoindre la dynamique association belge (www.betsc.be/fr/) et à compléter leurs informations en consultant les sites de la STB France (www.astb.asso.fr) ou de la TSC Alliance (<http://www.tsalliance.org/>) américaine.

A RETENIR

1. Il faut penser à la STB chez tout patient, enfant ou adulte, chez lequel on découvre, des lésions cérébrales identifiées comme des tubers ou des nodules sous-épendymaires (souvent à l'occasion de manifestations épileptiques), des lésions cutanées évocatrices, des AML ou des kystes rénaux ou encore une kystose pulmonaire (voir les illustrations de nos articles précédents (1-2)).
2. L'adressage à une consultation spécialisée permettra de recourir à un diagnostic moléculaire, de définir la stratégie de suivi et, le cas échéant, de traitement. (Coordinatrice de la consultation STB à Saint-Luc : Madame Sylvie Dewolf, tél : 02/764 10 44 ; mail : sylvie.dewolf@uclouvain.be)
3. Les indications actuelles d'un traitement par les inhibiteurs mTOR ont fait l'objet de recommandations consensuelles (15). Elles sont, en bref, les suivantes :
 - astrocytome cérébral de volume croissant et potentiellement menaçant ;
 - atteinte pulmonaire réduisant la fonction respiratoire ;
 - AML rénaux à risque d'hémorragie (de volume > 3 cm) et/ou ayant déjà conduit à une réduction du capital néphronique.

Les indications vont sans doute être prochainement élargies.

Les critères de remboursement et de prolongation de la forme d'everolimus reconnue par l'INAMI devraient être rapidement révisés avec sagesse.

RÉFÉRENCES

1. Bourneville DM. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. *Arch Neurol* 1880; 1: 81-91.
2. Pirson Y, Ho T-A, Dekeuleneer V *et al.* La sclérose tubéreuse de Bourneville: une avancée thérapeutique décisive. *Louvain Med* 2013; 132(7): 458-462.
3. Dekeuleneer V, Ho T-A, Van Rijckevorsel K *et al.* Les inhibiteurs mTOR: nouvel outil thérapeutique dans la prise en charge de la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Louvain Med* 2015; 134(10): 537-546.
4. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR *et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-151.
5. Davies DM, de Vries PJ, Johnson SR *et al.* Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4071-4081.
6. Dabora SL, Franz DN, Ashwal S *et al.* Multicenter phase 2 trial of sirolimus for tuberous sclerosis: kidney angiomyolipomas and other tumors regress and. *PLoS One* 2011; 6: e23379.
7. Cabrera LC, Marti T, Catala V *et al.* Effects of rapamycin on angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. *Nefrologia* 2011; 31: 292-298.
8. Krueger DA, Care MM, Holland K *et al.* Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1801-1811.
9. McCormack FX, Inoue Y, Moss J *et al.* Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1595-1606.
10. Pirson Y. Tuberous sclerosis complex-associated kidney angiomyolipoma: from contemplation to action. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1680-1685.
11. 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: 125-132.
12. 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: 1513-1520.
13. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska 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.
14. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska 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* 2016; 31: 111-119.
15. Krueger DA, Northrup H. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-265.
16. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 243-254.
17. De Waele, Lagae L, Mekahli D. Tuberous sclerosis complex: the past and the future. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1771-1780.
18. Curatolo P, Aronica E, Jansen A, Jansen F, Kotulska K, Lagae L, *et al.* Early onset epileptic encephalopathy or genetically determined encephalopathy with early onset epilepsy? Lessons learned from TSC. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(2): 203-11.
19. Seibert D, Hong CH, Takeuchi F *et al.* Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med* 2011; 154: 806-813.
20. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 657-668.

RÉFÉRENCES

21. Brakemeier S, Bachmann F, Budde K. Treatment of renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex (TSC) patients. *Pediatr Nephrol* 2016 sep 1 (Epub ahead of print).
22. Kingswood JC, Bissler JJ, Budde K *et al.* Review of the Tuberous Sclerosis Renal Guidelines from the 2012 Consensus Conference: Current Data and Future Study. *Nephron* 2016; 134: 51-58.
23. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225: 78-82.
24. Lam HC, Nijmeh J, Henske EP. New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol* 2017; 241: 219-225.
25. Bissler JJ, Kingswood JC. Optimal treatment of tuberous sclerosis complex associated renal angiomyolipomata: a systematic review. *Ther Adv Urol* 2016; 8: 279-290.
26. Roach ES. Applying the Lessons of Tuberous Sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatr Neurol* 2016; 63: 6-22.
27. Tyburczy ME, Dies KA, Glass J *et al.* Mosaic and Intronic Mutations in TSC1/TSC2 Explain the Majority of TSC Patients with No Mutation Identified by Conventional Testing. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005637.
28. Habib SL, Al-Obaidi NY, Nowacki M *et al.* Is mTOR Inhibitor Good Enough for Treatment All Tumors in TSC Patients? *J Cancer* 2016; 7: 1621-1631.
29. Sheth RA, Feldman AS, Paul E, Thiele EA, Walker TG. Angiographic and volumetric effects of mammalian target of rapamycin inhibitors on angiomyolipomas in tuberous sclerosis. *World J Radiol* 2016; 8: 308-315.
30. MacKeigan JP, Krueger DA. Differentiating the mTOR inhibitors everolimus and sirolimus in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Neuro Oncol* 2015; 17: 1550-1559.
31. French JA, Lawson JA, Yapici Z *et al.* Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388: 2153-2163.
32. Koenig MK, Hebert AA, 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 topically applied rapamycin. *Drugs R D* 2012; 12: 121-126.

AFFILIATIONS

Service de Néphrologie¹, Néphro-pédiatrie², Dermatologie³, Neurologie⁴, Neuro-pédiatrie⁵ et Centre de Génétique Humaine⁶.
Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Avenue Hippocrate 10 – 1200 Bruxelles – Belgique

NOTES

Remerciement à Mme Cathy Nackom pour la mise en page du manuscrit.

CORRESPONDANCE

Pr YVES PIRSON

Cliniques universitaires Saint-Luc,
Service de Néphrologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles – Belgique



Xarelto®

rivaroxaban

Étude de cas : syndrome de stress post-traumatique (SSPT) dans la province du Sud-Kivu, République Démocratique du Congo

Marie Liégeois(*), Eric Constant(**)

Posttraumatic stress disorder (PTSD) in the South Kivu Province of the Democratic Republic of the Congo

Based on the observations made during hospital care of a victim of sexual violence in South Kivu and suffering from PTSD, the authors stress the relevance of considering cultural and socio-political aspects, as well as the nature of the violence experienced for a better understanding of the situation. Given that in this very context, patients with PTSD only partially respond to the reference treatment, it is primordial to install a management that is adapted to the specificities of patient's situation. Based on the concepts of dehumanization and resilience, the authors emphasize the necessity of respecting the expression mode of suffering in PTSD patients and of setting up a network for the short- and long-term support to resilience.

KEY WORDS

Trauma, Sexual violence, PTSD, Resilience, South Kivu

What is already known about the topic?

PTSD patients in the South Kivu region only partially respond to the treatments currently recommended by guidelines.

What does this article bring up for us?

This article opens a reflection on this issue in order to best adapt the care of these patients.

Au départ de l'observation de la prise en charge hospitalière d'une patiente victime de violences sexuelles au Sud-Kivu et souffrant de SSPT, les auteurs tentent de démontrer l'importance d'inclure les spécificités culturelles et socio-politiques ainsi que la nature des violences subies dans la compréhension de la situation. Les patients souffrant de SSPT dans ce type de contexte ne répondant qu'imparfaitement aux traitements de références, il est primordial de réfléchir à une prise en charge adaptée aux spécificités de leur situation. Partant des concepts de déshumanisation et de résilience, les auteurs insistent sur la nécessité de respecter le mode d'expression de la souffrance chez un patient souffrant de SSPT et sur l'importance d'une mise en place d'un réseau d'aide à la résilience à court et long terme.

Que savons-nous à ce propos ?

Les SSPT dans la région du Sud-Kivu ne répondent qu'imparfaitement aux traitements actuellement préconisés par les guidelines.

Que nous apporte cet article ?

Le présent article ouvre une réflexion autour de cette problématique afin d'adapter au mieux la prise en charge de ces patientes.

INTRODUCTION

Le syndrome de stress post-traumatique (SSPT) est la dénomination récente d'un ensemble de symptômes observés et étudiés depuis le début du siècle sous différents vocables. Son diagnostic repose actuellement sur des critères comportementaux (1) et les traitements de référence comportent principalement une pharmacothérapie ainsi qu'une psychothérapie (2). Le SSPT est une problématique malheureusement importante dans la région du Sud-Kivu, en République Démocratique du Congo, en raison des nombreuses violences sexuelles faites aux femmes. Ces patientes ne répondent pourtant qu'imparfaitement aux traitements actuellement proposés par les guidelines (3). Ce travail réalisé à partir de l'observation clinique d'une patiente hospitalisée à l'Hôpital Général de Référence (HGR) de Panzi a pour but d'offrir un champ de réflexion autour de cette problématique afin d'adapter au mieux la prise en charge de ces patientes.

RAPPORT DE CAS

Une dame d'une quarantaine d'années est conduite à l'hôpital par une équipe itinérante d'aide juridique qui souhaite pour elle un bilan et une aide somato-psychique. Ces juristes ont été alertés par la détresse socio-économique de cette femme, par ses antécédents notoires de viol et par un état d'apathie inquiétant.

INFORMATIONS RECUEILLIES LORS DES ENTRETIENS AVEC LE PSYCHIATRE, LE PSYCHOLOGUE ET L'ASSISTANT SOCIAL

La patiente est une paysanne âgée d'une quarantaine d'années, mère de trois enfants, veuve et en situation socio-économique extrêmement précaire. Un an et demi auparavant, elle a été victime de viol avec menace de mort. Les événements se sont déroulés sur le chemin menant à son champ. Les auteurs des violences sont des hommes en habit militaire parlant le kinyarwanda.

Lors des entretiens avec le psychiatre, la patiente est prostrée et ses réponses sont vagues et laconiques. Elle semble éluder les questions liées au traumatisme et sa faiblesse d'élaboration concernant son vécu est interpellante. Les plaintes qu'elle exprime spontanément sont exclusivement somatiques et incluent des céphalées et des douleurs pelviennes. Une anamnèse approfondie a également permis de relever des signes d'émoussement. En effet, la patiente se dit sans énergie, incapable de se rendre à son champ tous les matins, de s'atteler aux tâches ménagères et ne sachant ressentir d'autres émotions que la tristesse. La patiente évoque également des cauchemars à répétition en lien avec son agression. Outre sa détresse apparente, les conditions de vie de la patiente sont alarmantes. Incapable de tenir son rôle de paysanne et de mère, elle vit seule et ne s'alimente plus correctement. Ses enfants sont livrés à des voisins qui les nourrissent et veillent à leur scolarité.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

L'entretien avec le psychiatre est mené selon un canevas semi-directif visant à investiguer les symptômes anxieux, dépressifs et post-traumatiques. Un diagnostic de SSPT a été posé. Selon le DSM-IV-TR (1), différents critères doivent être rencontrés. Ceux-ci ont été confrontés aux informations décrites par la patiente et observées lors de la consultation.

- A) L'épisode traumatique est tel que décrit dans le DSM. Nous n'avons pas d'éléments précis sur le vécu immédiat de la patiente même si l'on peut raisonnablement postuler l'existence d'une peur intense, d'un sentiment d'impuissance ou d'horreur. Toutefois, ce dernier point n'est plus requis par le DSM-V (4) pour pouvoir poser le diagnostic.
- B) La patiente ne présente qu'un élément de reviviscence sous forme de cauchemars provoquant un sentiment de détresse. La réactivité physiologique à l'exposition reste à discuter. Peut-être est-ce une des raisons

de son impossibilité à emprunter le chemin où les événements se sont déroulés.

- C) Les critères d'évitement des stimuli liés au traumatisme et d'émoussement de la réactivité générale sont plus largement présents chez cette patiente.
- L'effort pour éviter les conversations et la pauvreté d'élaboration apparente de la patiente relèvent peut-être de ce mécanisme.
 - Elle refuse de fréquenter les lieux liés à l'évènement.
 - Elle ne peut plus assurer ses fonctions de maman et de paysanne.
 - Elle se dit incapable d'éprouver des sentiments et à vivre des émotions autres que le chagrin.
- D) Les troubles du sommeil ainsi que les difficultés de concentration sont deux symptômes persistants traduisant une activation neuro-végétative.
- E) Dans le cas présent, la perturbation dure depuis 18 mois, on peut donc parler d'un phénomène chronique.
- F) L'altération fonctionnelle est significative.

Il s'agit donc d'un SSPT avéré dont l'expression est toutefois plus manifeste en terme d'émoussement que de reviviscence. Par ailleurs, un bilan somatique a été réalisé et n'a heureusement révélé aucune infection sexuellement transmissible de type sida, hépatite ou syphilis, ni de séquelle gynécologique visible.

TRAITEMENT

La patiente est hospitalisée et peut ainsi bénéficier de la sécurité physique et alimentaire apportée par l'institution. Trois repas par jours sont assurés à l'HGR de Panzi ce qui est une exception dans le réseau hospitalier régional. En plus de cette sécurité, le lieu offre des moments de vie communautaire avec les autres femmes hospitalisées. Des entretiens réguliers sont organisés avec un psychiatre, un psychologue et un assistant social. Ces entretiens permettent de créer un espace d'écoute pour la patiente, d'évaluer son évolution et d'adapter son traitement. Un traitement médicamenteux consiste en :

- Citalopram 20mg 1co/jour
- Diazepam 5mg 1co/jour
- Paracetamol 500mg 3co/jour
- BuscopanR 10mg 3co/jour

Un traitement par neurofeedback est également promulgué à raison de quatre séances d'une demi heure à quelques jours d'écart. Lors de ces séances, la patiente écoute une sonorisation de son signal EEG. Ce procédé a pour but de l'aider à réguler son état cognitif et à diminuer ses symptômes somatiques (5).

ÉVOLUTION

Après trois semaines de séjour, les plaintes physiques ont diminué et la patiente est sortie à sa demande. Le réseau de soin ambulatoire étant encore pratiquement

inexistant en République Démocratique du Congo, il n'y a pas eu de suivi psycho-médico-social ni de traitement médicamenteux après la sortie.

DISCUSSION

La suite de cet article ouvre une réflexion sur les concordances et discordances entre, d'une part, la situation clinique observée et, d'autre part, les enseignements de l'« evidence based medicine ».

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION CLINIQUE ET DE LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

La situation est celle d'une paysanne veuve d'une quarantaine d'années souffrant de SSPT (diagnostic posé en respect des critères du DSM) à la suite d'un viol. La faible élaboration, l'absence de demande d'aide apparente et des plaintes exclusivement somatiques sont interpellantes et contrastent avec une grande détresse manifestée principalement par un épuisement généralisé et par une incapacité à assumer sa vie au quotidien.

La patiente est hospitalisée et bénéficie d'une prise en charge multidisciplinaire médico-psycho-sociale en plus de la sécurité physique et alimentaire apportée par l'hôpital. Son traitement médicamenteux consiste en une benzodiazépine, un SSRI et des analgésiques. Plusieurs séances de *neurofeedback* ont également été dispensées.

Après trois semaines de séjour, les plaintes physiques ont diminué et la patiente est sortie à sa demande. Il n'y a pas eu de suivi ambulatoire ni de traitement médicamenteux après la sortie.

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE SELON L'« EVIDENCE BASED MEDICINE » ET LA SITUATION PARTICULIÈRE DU PATIENT

• Étude de la prise en charge diagnostique

Actuellement, la classification et le diagnostic des maladies mentales relèvent principalement de critères comportementaux. Le DSM est la plus importante et la plus utilisée des classifications des maladies mentales. Les critères requis pour le diagnostic de SSPT ont été débattus plus haut et ne seront plus repris dans cette partie. Il est toutefois important de s'attarder sur les comorbidités de cette pathologie comme l'est le trouble dépressif majeur. Les plaintes somatoformes, le repli social, l'altération des relations à autrui et de la modulation des affects sont également cités dans les comorbidités et décrits comme particulièrement fréquents dans le décours des stress de nature interpersonnelle comme l'est le viol (1).

Si le diagnostic de SSPT semble irréfutable selon les critères du DSM, la prise en compte de données non comportementales tels que la génétique, certains marqueurs biologiques, l'activité cérébrale et les expériences de vie pourrait donner une vision plus objective et complète de la situation ce qui permettrait

une prise en charge plus adaptée (6). À défaut de disposer de moyens locaux d'étude de la génétique, de l'activité cérébrale et de marqueurs biologiques, le reste de ce chapitre tentera de développer le diagnostic en le particularisant dans ses dimensions culturelle et géopolitique ainsi que par la nature même de l'acte qui en est le déclencheur.

Le viol transforme fondamentalement l'image de la personne qui le subit. Au Sud-Kivu, cette transformation présente des particularités en ce sens que d'une part, culturellement, l'essence de la faute tient du fait qu'elle est publique parfois plus que de son intentionnalité ; et d'autre part parce que l'acte sexuel hors mariage, même s'il est subi, vient ébranler le lien du couple qui est la structure fondamentale et presque unique de la société. En effet, la personne violée semble « contaminée » par ce qu'elle a subi et est considérée par son conjoint comme potentiellement mortifère. Outre son caractère traumatique intrinsèque, le viol détruit donc la capacité d'appartenir à la société comme mère, femme et épouse potentielle (3).

Au-delà de ces particularités culturelles, le contexte géopolitique et économique vient également majorer le trauma. Le Sud-Kivu est une région politiquement instable où les violences de tous ordres et particulièrement sexuelles sont fréquentes et sans recours légal possible. L'omniprésence des bourreaux impunis ainsi que la précarité économique ambiante sont deux facteurs qui influencent négativement le processus de résilience et augmentent le risque de développement d'un SSPT (7).

Au sujet des violences extrêmes de nature interpersonnelle, Jacques Roisin (8) introduit le concept de déshumanisation qu'il définit comme le déni de la dignité d'homme. La dignité d'homme est « la considération de l'autre et de soi-même comme objet non violentable dans son intégrité ni destructible dans son être » (8). Du fait que la transgression est déniée par les bourreaux, par les autorités nationales, et même par de larges pans de la société civile, « l'individu victime voit [...] se détruire ses illusions sécurisantes sur la nature humaine et sa confiance vitale dans la non transgression des interdits fondamentaux. La souffrance qui s'ensuit débouche alors souvent sur une perte du sentiment d'appartenance à la communauté humaine » (9). Alexia Jacques et Noémie Girard (10) proposent de définir la déshumanisation comme « une action intentionnelle visant la réduction de l'humain à l'état de corps, et ce à un niveau paradoxal ». En effet, d'une part, la déshumanisation ayant attaqué les systèmes psychique, relationnel et familial, le corps, lieu d'entrée de la déshumanisation, semble porter seul le lourd fardeau traumatique. Il est source de honte et de culpabilité et témoigne des violences subies en répétant inlassablement le traumatisme. D'autre part le corps est ce qui reste debout après la destruction de l'appareil psychique et du système relationnel. Il génère le sentiment d'être en vie et donne une occasion de revanche. Il peut susciter l'empathie dans le regard de l'autre et ainsi faire lien (10).

- **Étude de la prise en charge thérapeutique**

Les traitements les plus pertinents actuellement proposés dans la prise en charge du SSPT sont (2 et 11) :

- » Un traitement pharmacologique : la première ligne est un antidépresseur SSRI (Fluoxétine, Paroxétine ou Sertraline) ou un SNRI (Venlafaxine).
- » Un suivi psychothérapeutique : les techniques les plus efficaces pour cette indication sont la thérapie cognitivo-comportementale basée sur le trauma, l'EMDR et le stress management therapy.

Malgré une efficacité prouvée de la psychothérapie, une méta-analyse suggère que, utilisée comme traitement unique, elle serait moins performante que la pharmacothérapie. L'intérêt de combiner les deux méthodes est quant à lui encore controversé et requiert d'autres études. Certaines méthodes semblent également pertinentes dans le cas de patients réfractaires aux traitements classiques comme l'acupuncture, l'hypnothérapie basée sur le symptôme ou la méditation (voir 11 pour revue).

Une autre revue de littérature concernant le neurofeedback met en exergue l'absence d'études fiables démontrant l'efficacité de cette méthode (5).

De manière générale pourtant, les patients présentant un SSPT dans ce type de contexte ne répondent qu'imparfaitement aux traitements actuellement proposés par les guidelines (3). Probablement en raison du manque d'intégration de l'implication des particularités culturelles et socio-économiques dans le processus thérapeutique.

Les recherches sur la résilience permettent de mieux appréhender les mécanismes qui sous-tendent la guérison après un trauma. Serge Tisseron (12) définit la résilience comme « la capacité de dépasser les effets d'une catastrophe en se reconstruisant autrement ». Selon Sylvie Rousseau (13), la qualité de la résilience dépend de caractéristiques individuelles, familiales et sociétales. Citons notamment, l'estime de soi, les croyances et les valeurs, la recherche de sens, la qualité des relations, des appartenances et de la vie communautaire. Rappelons que la sécurité alimentaire et physique sont nécessaires au processus de résilience. Elles ne sont pas répertoriées dans les critères de résilience, mais comme relevant des besoins fondamentaux de l'être humain selon Maslow (14).

Le rôle d'un soignant auprès d'une personne traumatisée est de promouvoir les différents facteurs de résilience et de protection face au SSPT. Cette aide relève globalement du soutien à la personne victime et de la mise en sens par elle des événements (12). On parle alors de « résilience assistée » (15). Dans cette optique, il est à noter que le *Narrative Exposure Therapy* (NET) semble faire ses preuves avec des réfugiés souffrant de SSPT en Afrique des grands lacs (16). Cette méthode consiste en une élaboration narrative qui permet de se réapproprier son histoire et d'y mettre du sens.

Toutes ces démarches concourent à réintégrer les personnes traumatisées dans le monde de l'humain et à sortir de l'horreur absolue et indicible qui induit ce clivage

corps-esprit qui semble au cœur de la problématique de notre patiente.

ÉTUDE DES CONCORDANCES ET DISCORDANCES ENTRE LE CAS CLINIQUE RAPPORTÉ ET LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

Toutes les réflexions au sujet de la **démarche diagnostique** permettent de mieux appréhender le vécu de la patiente en fonction des enjeux et difficultés propres à la culture et à la situation socio-économique de la région. Le concept de déshumanisation change également la manière d'interpréter le comportement de la patiente. Dans un premier temps, son attitude prostrée, ses plaintes exclusivement somatiques et sa faiblesse d'élaboration ne suscitent pas l'attention ni l'empathie du soignant qui pourrait croire à une absence de demande de soin de la part de la patiente. Avec le recul, il devient évident que ces signes concordent avec un processus de déshumanisation qu'on se doit d'interpréter justement afin d'accéder à la richesse de ce qu'elle dépose. Le corps est pour cette dame le seul lieu où la souffrance peut s'exprimer après avoir endommagé sa capacité d'élaboration psychique et de s'inscrire dans la société en tant que mère et paysanne. Il est également un des seuls témoins de la vie qui reste ancrée en elle.

L'effectivité de la **démarche thérapeutique** est difficilement évaluable chez cette patiente. Tout d'abord en raison de la faible élaboration dont elle fait preuve au sujet de son vécu, ensuite parce qu'aucun suivi n'est prévu après l'hospitalisation.

La prise en charge hospitalière de la patiente semble cohérente avec un processus d'aide à la résilience. En effet, la structure assure une sécurité financière et alimentaire indispensable à toute forme de guérison. La patiente est également reconnue comme une victime souffrante et digne de soins et les entretiens avec les différents intervenants offrent un lieu de témoignage et de quête de sens. De plus, la prise en charge multidisciplinaire intègre la victime dans un réseau de sollicitude qui soutient son sentiment d'appartenance à une communauté.

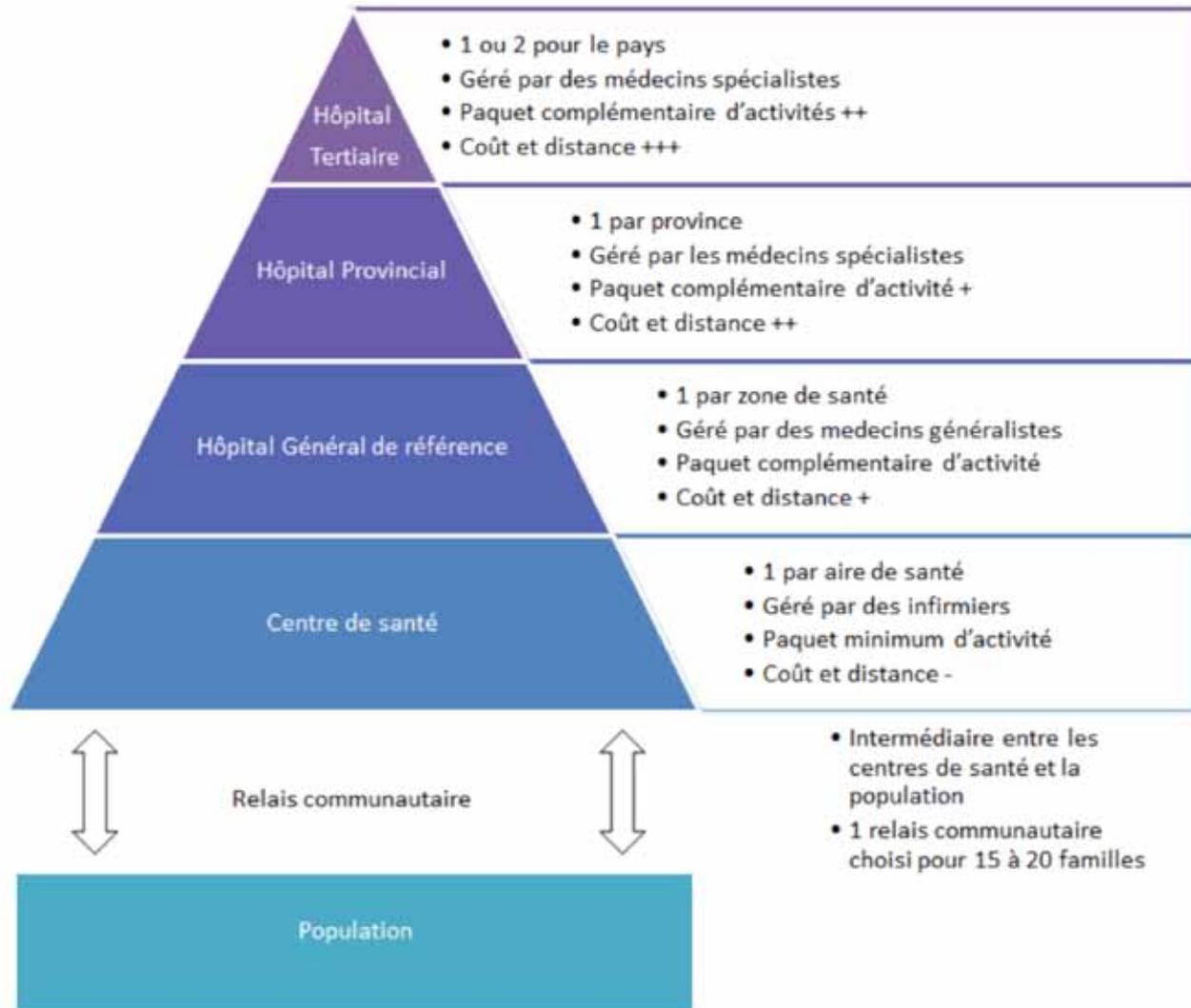
Le choix d'un traitement anti-douleur et du *neurofeedback* respecte l'expression initiale somatique des plaintes de la patiente. Le corps est pour elle la voie d'accès à sa souffrance, l'objet autour duquel l'empathie du soignant peut naître et à partir duquel un processus de guérison peut s'initier.

Certains aspects de la thérapeutique sont toutefois interpellants. D'abord, le choix d'initier un traitement antidépresseur qui ne pourra être poursuivi après la sortie semble injustifié. En effet, le bénéfice de ce type de traitement ne se manifeste qu'après trois à six semaines (17). De plus, le dispositif de soins hospitaliers contraste avec l'absence de suivi psychologique et de dispositif de soutien socio-économique après la sortie. Or le système des soins de santé au Kivu est organisé en pyramide ce qui assure un accès à l'ensemble de la population (Figure). Ce système semble remarquablement efficace dans de nombreuses problématiques médicales. Un réseau

semble donc être en place pour la création d'un suivi peu coûteux, consistant et déjà inscrit dans un système communautaire. Idéalement, il pourrait être utilisé pour

fournir à cette personne un soutien à la parentalité qui pourrait la restaurer dans une dignité et une pertinence de mère.

Figure 1 : Pyramide sanitaire en République Démocratique du Congo



Source : Marie Liégeois (2016)

CONCLUSION

Cette réflexion issue de l'observation d'une situation clinique met en exergue l'importance de rencontrer le patient comme il se présente et d'enrichir son diagnostic de données non comportementales nécessaires à une compréhension globale de la situation. La prise en charge d'un patient souffrant de SSPT dans ce contexte doit promouvoir les différents facteurs de résilience en incluant les spécificités personnelles, culturelles et socio-économiques.

RECOMMANDATIONS

Cette réflexion issue de l'observation d'une situation clinique met en exergue l'importance de rencontrer le patient comme il se présente et d'enrichir son diagnostic de données non comportementales nécessaires à une compréhension globale de la situation.

La prise en charge d'un patient souffrant de SSPT dans ce contexte doit promouvoir les différents facteurs de résilience en incluant les spécificités personnelles, culturelles et socio-économiques.

RÉFÉRENCES

- (1) American Psychiatric Association. (2004). *DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (Texte révisé). Elsevier Masson.
- (2) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2015). *Treatment for Post-Traumatic Stress Disorder, Operational Stress Injury, or Critical Incident Stress*, the Clinical Evidence and Guidelines.
- (3) Kwakya E, Ndiaye-Ndong ND, Renders X, Burquel C, Constant E. Approche théorico-clinique du traumatisme. À propos des viols au Sud-Kivu (République Démocratique du Congo, RDC). *Louvain Med* 2015; 134 (1) :39-42.
- (4) American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Dsm-5*. American Psychiatric Publishing.
- (5) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2014). *Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders*. The Clinical Evidence and Guidelines.
- (6) Insel T. and Cuthbert B. Brain disorders ? Precisely. Precision medicine comes to psychiatry. *Science*, 2015 ; 348:499-500.
- (7) Ionescu S, Rutembesa E, Ntete JM (2006). *Effets post-traumatiques du génocide rwandais. Psychopathologies et société, traumatismes, événements et situations de vie*. Vuibert.
- (8) Roisin J. (2003). *De la survivance à la vie : clinique et théorie psychanalytiques du traumatisme*, (thèse de doctorat), université catholique de Louvain, Louvain-La-Neuve.
- (9) Roisin J. (2010). *De la survivance à la vie. Essai sur le traumatisme psychique et sa guérison*. PUF, Paris.
- (10) Jacques A. et Girard N. Corps et souffrances génocidaires. Plongée dans l'univers de la déshumanisation. *Dialogue* 2012 ; 3(197):31-41.
- (11) Katzman A, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 14(Suppl 1):S1.
- (12) Tisseron S. (2010). *Il y a résilience et résilience*. En ligne <http://www.yapaka.be/video/il-y-a-resilience-et-resilience>, consulté le 02 juin 2015
- (13) Rousseau S. Les facteurs de protection individuels, familiaux et environnementaux qui favorisent la résilience. *Revue Développement humain, handicap et changement social* 2011 ; 19(1):61-68.
- (14) Maslow A. A Theory of Human Motivation. *Psychological Review* 1943 ; 50 :370-396.
- (15) Ionescu S, Rutembesa E, Boucon V. La résilience : perspective culturelle. *Bulletin de psychologie* 2010 ; 510 :463-468.
- (16) Neuner F, Schauer M, Klaschik C, Karunakara U, Elbert T. A comparison of narrative exposure therapy, supportive counseling, and psychoeducation for treating posttraumatic stress disorder in an african refugee settlement. *J Consult Clin Psychol* 2004 ; 72(4):579-587.
- (17) Centre belge d'information pharmacothérapeutique. (2015) *Répertoire commenté des médicaments*.

AFFILIATIONS

(*) Médecin, assistante candidate spécialiste en psychiatrie à orientation infanto-juvénile, Université catholique de Louvain, Belgique, marie.liegeois@student.uclouvain.be.

(**) Professeur, Service de psychiatrie adulte, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, Belgique.

CORRESPONDANCE

Dr MARIE LIÉGEOIS

Médecin, assistante candidate
spécialiste en psychiatrie à orientation infanto-juvénile,
Université catholique de Louvain - Belgique
marie.liegeois@student.uclouvain.be

La cardiomyopathie du péri-partum : une entité méconnue

Charlotte d'Odémont (1), Michel Henry (2), Pascale Grandjean (1)

Case report of a scarcely-known entity: peripartum cardiomyopathy

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is defined as a non-familial form of peripartum heart failure and described as an "idiopathic cardiomyopathy presenting with heart failure secondary to left-ventricular systolic dysfunction towards the end of pregnancy or in the months following delivery". We have here reported the case of a young woman suffering from peripartum cardiomyopathy 2 months after delivery.

This case provided us the opportunity to review etiology, diagnosis, and treatment of this little-known medical condition with occasionally serious outcome.

KEY WORDS

Cardiomyopathy, peripartum, postpartum, heart failure

La cardiomyopathie du péri-partum est définie comme une forme non-familiale d'insuffisance cardiaque et caractérisée comme une cardiomyopathie idiopathique présentant une insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction systolique du ventricule gauche en fin de grossesse ou dans les mois suivant l'accouchement. Nous rapportons le cas d'une jeune femme ayant présenté une cardiomyopathie du péri-partum deux mois après son accouchement.

Ce cas est l'occasion de revoir l'étiologie, le diagnostic et le traitement de cette pathologie peu connue, mais aux conséquences parfois redoutables.

Que savons-nous à ce propos ?

La CMPP est une maladie rare, pouvant avoir un impact important sur la qualité de vie des patientes. L'échographie cardiaque est l'examen permettant de poser un diagnostic et un pronostic, dépendant de la fraction d'éjection du ventricule gauche. La physiopathologie est à ce jour inconnue, mais plusieurs hypothèses sont soulevées. Le traitement est celui de l'insuffisance cardiaque.

Que nous apporte cet article ?

Ce cas nous permet de revenir sur nos connaissances de la CMPP. Il nous permet de faire le point sur la possibilité d'une grossesse ultérieure et sur de nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques.

What is already known about the topic?

While PPCM is a rare disease, it may exert a significant impact on the quality of life of female patients. Cardiac ultrasound is the examination of choice for diagnosis and prognosis, depending on the ejection fraction of the left ventricle. As of today, the pathophysiology remains unknown but several hypotheses have been raised. Therapy primarily consists in managing the heart failure.

What does this article bring up for us?

This case allowed us to refresh our knowledge of PPCM. Furthermore, it provided us the opportunity to discuss the possibility of a subsequent pregnancy and of new diagnostic and therapeutic perspectives

INTRODUCTION

La cardiomyopathie du péri-partum (CMPP) est une défaillance cardiaque rare, caractérisée comme une cardiomyopathie idiopathique présentant une insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction systolique du ventricule gauche affectant les femmes en fin de grossesse ou dans les mois suivant l'accouchement (1, 2).

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

Son incidence est en augmentation puisqu'elle est passée aux Etats-Unis de 1/4000 grossesse en 1993 à 1/2229 en 2002 (1, 2, 3, 4). Il existe cependant des variations de prévalence entre les pays ; elle concerne 1 /300 grossesse à Haïti et varie entre 1/100 et 1/1000 en Afrique (3, 4) (Tableau 1).

Les facteurs de risque sont repris dans le Tableau 2.

Tableau 1 : Sliwa K. et al (12)

Auteurs	Année	Pays	Rétrospective (R) ou prospective (P)	Nombre de CMPP	Incidence	Age	Race
Mielniczuk et al	1990-2002	USA	R	171	1990-2002 : 1/3189 2000-2002 : 1/2289	30	42% Blancs 32% Afro-Américains
Brar et al.	1996-2005	USA	R	60	Total : 1/4025 Blanc : 1/4075 Afro-américains : 1/1421 Hispanique : 1/9861 Asiatique : 1/2675	33	/
Fett et al.	2000-2005	Haïti	P	98	1/300	32	Afro-caribéen
Chapa et al.	1988- 2001	USA	P	32	1/1149	27	80 % Afro-américains, 20% Blancs
Desai et al.	1986- 1989	Afrique du Sud	P	97	1/1000	29	Africains noirs excepté 1 Asiatique
Witlin et al.	1986- 1994	USA	R	28	1/2406	/	21 Africains, 6 Blancs, 1 Asiatique

Tableau 2 :

Facteurs de risque identifiés :

Age maternel très jeune ou avancé

Multiparité

Grossesses multiples

Obésité

Hypertension artérielle gravidique

Pré-éclampsie

Ethnie (notamment africaine)

Milieu socio-économique défavorisé

Malnutrition

Tocolyse prolongée

Tabagisme

La tocolyse prolongée serait également un facteur de risque, quoique certains auteurs pensent qu'elle démasquerait en fait une cardiopathie sous-jacente.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une femme âgée de 35 ans, d'origine africaine, sans antécédents médico-chirurgicaux particuliers. D'un point de vue obstétrical, la patiente est G2P2. Au terme de sa grossesse, la patiente a accouché spontanément à 40 semaines 4/7, par voie basse d'un enfant pesant

3.110 kg. Les valeurs de tension artérielle, modérément élevées (130/90 - 140/80 mmHg) dès la 25ème semaine de grossesse, devinrent franchement pathologiques (150/100 mmHg) lors de l'accouchement et en période post-partum. Il n'y eut par ailleurs aucun autre élément notable en rapport avec cette grossesse qui s'accompagna d'une prise de poids de 14kg (93kg en fin de grossesse). La grossesse se déroule par ailleurs sans particularité. Deux mois après l'accouchement, et contre toute attente, la patiente fut hospitalisée aux soins intensifs pour une détresse respiratoire sur œdème aigu pulmonaire.

À l'examen clinique, la tension artérielle était de 150/100 mmHg, accompagnée d'une tachycardie régulière. L'auscultation cardio-pulmonaire était pathognomonique d'une surcharge pulmonaire avec de fins crépitants aux deux bases et avec une diminution du murmure vésiculaire à droite.

Les tests sanguins généraux furent sans particularité et les sérologies bactériennes, auto-immunes et virales furent non contributives. La BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) n'était alors pas encore dosée en routine.

Une radiographie du thorax objectiva un élargissement global du cœur, des signes de surcharge vasculaire pulmonaire, sans lésions pleuro-parenchymateuses. Un bloc de branche gauche complet fut diagnostiqué à l'ECG.

L'échographie cardiaque objective clairement une cardiopathie dilatée (hypo- et dyskinesie apicale de la paroi antérieure, antéro-septale et latérale s'étendant jusqu'au ventricule droit) et une altération sévère de la fonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection gauche abaissée à 24%) fut mise en évidence.

L'altération sévère de la fonction cardiaque fut confirmée par la scintigraphie du myocarde au repos qui montra aussi une hypofixation antéro-septale juxta-apicale avec dilatation du ventricule gauche.

On instaura immédiatement un traitement comprenant de la spironolactone, du bisoprolol, du lisinopril, de l'acide acétylsalicylique et de la molsidomine (interrompue en raison de céphalées).

Un cathétérisme droit et une coronographie confirmèrent la chute du débit cardiaque, l'élévation des pressions capillaires pulmonaires et l'absence de lésions coronaires. Les échographies cardiaques itératives objectivèrent la persistance d'une fonction cardiaque sévèrement altérée avec une fraction d'éjection estimée à 20-25% et un ventricule gauche dilaté (volume télédiastolique de 320ml et télésystolique de 255ml). Sur le plan symptomatique, la dyspnée persista lors des efforts physiques modérés (marche rapide ou en pente), mais pas pour ceux de la vie quotidienne (efforts ménagers). Vu la sévérité de l'insuffisance cardiaque, l'option d'une transplantation cardiaque et/ou l'implantation d'un pacemaker pour resynchronisation cardiaque (*Cardiac Resynchronization Therapy - CRT*) éventuellement associé à un défibrillateur fût discutée. L'existence d'un bloc de branche gauche complet a motivé l'implantation d'un pacemaker pour resynchronisation cardiaque (CRT).

Une amélioration clinique a été progressivement observée associée à une légère amélioration des paramètres échocardiographiques (fraction d'éjection passant à 30 % et réduction modérée du volume télédiastolique ventriculaire gauche à 200ml). Notons qu'une forte dégradation clinique a été constatée lors de l'épuisement de la batterie du CRT conduisant à son remplacement et upgrade en CRT-D (resynchronisateur-défibrillateur) en raison de la persistance de l'altération très sévère de la fonction ventriculaire. Cela nous montre l'efficacité du CRT.

DISCUSSION

Ce cas est très illustratif d'une pathologie peu connue, mais en parfaite concordance avec la littérature afférente.

La CMPP est une entité pathologique rare mais dont la gravité n'est pas anodine. Le diagnostic est difficile à poser dans sa phase initiale, alors que le pronostic vital est parfois engagé et qu'une prise en charge rapide est essentielle. Cette dernière exige l'action coordonnée d'un réanimateur, d'un cardiologue, d'un anesthésiste, d'un obstétricien et d'un néonatalogue.

L'évolution à moyen et long terme peut être très défavorable. En ce qui concerne la patiente dont le cas est rapporté, aucune amélioration de la fonction cardiaque n'a été constatée après 13 ans de suivi. Cette observation est en accord avec ce qui est décrit dans la littérature ; la récupération (souvent partielle) de la fonction cardiaque ne survient qu'au cours des 6 premiers mois, période au-delà de laquelle les dégâts deviennent permanents.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la CMPP reste inconnue à ce jour, bien que plusieurs hypothèses aient été avancées, aucune d'elles n'a été réellement vérifiée jusqu'à présent.

Une théorie inflammatoire et virale a été proposée compte tenu de l'analyse de biopsies myocardiques montrant dans 60 à 75% des cas des lésions de myocardite aiguë. Ainsi la réponse inflammatoire est perturbée durant la grossesse, avec une élévation du taux de cytokines pro-inflammatoires, qui pourrait rendre compte de ces lésions myocardiques. Certains auteurs, par ailleurs, avancent l'hypothèse d'un facteur infectieux déclenchant/aggravant la réponse inflammatoire, sur base d'une corrélation entre le taux d'anticorps anti-Chlamydia ou anti-viraux (EBV, CMV, parvovirus,) et la survenue d'une CMPP. La tolérance immunitaire qui survient durant la grossesse pourrait par ailleurs favoriser les infections (3, 5).

D'autres auteurs ont avancé une hypothèse de nature auto-immune, suite à la mise en évidence d'anticorps contre le tissu cardiaque. Leur taux est plus élevé dans les CMPP que dans les cardiomyopathies idiopathiques. Cela souligne le rôle potentiel du microchimérisme post-gestationnel, dû à la présence de cellules hématopoïétiques d'origine fœtale dans le sang maternel (3, 5).

Récemment une théorie hormonale a été avancée. La cathepsine D, une protéase activée suite à un stress oxydatif, cliverait la prolactine en 16kDa-prolactine. Celle-ci exerce une activité anti-angiogénèse et apoptotique. Chez l'animal, elle est responsable de dysfonction endothéliale, d'anomalies vasculaires myocardiques et de dysfonction des cardiomyocytes. Les œstrogènes étant cardioprotecteurs durant la grossesse, la chute des taux en fin de grossesse entraînerait un déséquilibre réduction-oxydation dans les cellules myocardiques (6).

Parmi d'autres théories, on peut citer celle relative à une déficience en sélénium qui augmenterait la probabilité d'infections virales. Et enfin l'intervention

d'un facteur génétique suite au lien éventuel entre la CMPP et la cardiomyopathie idiopathique familiale est actuellement discuté. D'après Ware *et al.* (7), il existerait une prédisposition génétique potentielle de développer une CMPP. Des variants tronqués sont en effet retrouvés chez 15% des femmes (26/172) présentant une cardiomyopathie du péripartum contre seulement 4.7% dans la population générale. Ces variants tronqués ont été identifiés sur 8 gènes différents. Une prévalence de 17 % de variants tronqué est également rapportée chez les sujets présentant une cardiomyopathie dilatée. 2/3 de ces variants tronqués concernent le gène de la titine (TTN). La présence de variants tronqués du gène TTN semble indiquer un moins bon pronostic. En effet, dans une cohorte de 83 patientes de fonction cardiaque similaire en début de grossesse et présentant une cardiomyopathie du péripartum, la fraction d'éjection est significativement abaissée après un an en cas de variant tronqué du gène TTN (44±17 versus 54±8%, P = 0.005).

À l'heure actuelle, un screening génétique systématique n'est pas recommandé en pratique courante.

ASPECT CLINIQUE

Les symptômes débutants de l'insuffisance cardiaque sont assez aspécifiques et souvent difficiles à distinguer des symptômes liés à la fin de grossesse ou à la période post-partum (3, 4, 8, 9).

Les symptômes classiques sont la fatigue, la dyspnée, l'orthopnée, la douleur thoracique et la toux chez une patiente par ailleurs parfois anémique.

Sur le plan clinique, on retrouve une tachycardie sinusale, un galop pré-systolique, parfois un souffle d'insuffisance mitrale, des râles pulmonaires crépitants, un œdème des membres inférieurs, une hépatomégalie et un reflux hépato-jugulaire.

Les accidents thrombo-emboliques sont la complication principale de la CMPP. Des arythmies sont également possibles, ainsi qu'une insuffisance rénale ou hépatique dans les cas sévères.

Notons que si la CMPP survient lors de la grossesse, le risque de décès fœtal, de prématurité et de retard de croissance intra-utérin augmente de manière significative.

ASPECT DIAGNOSTIC

La biologie est souvent très aspécifique. Néanmoins certains facteurs doivent être pris en considération : les troponines (témoin de lésions myocardiques) et le BNP (*Brain Natriuretic Peptide*, marqueur de l'insuffisance cardiaque), la CRP (évaluation du degré d'inflammation), les transaminases, les lactates et la créatinémie pour le retentissement systémique.

Le diagnostic peut être évoqué devant une **radiographie du thorax** certes aspécifique mais montrant une cardiomégalie et des signes d'insuffisance cardiaque.

L'ECG est le plus souvent banal.

L'échographie transthoracique est l'examen-clé qui est requis pour le diagnostic. (9, 10)

En effet, elle objective une altération de la fonction systolique (effondrement de la fraction d'éjection, inférieure à 45%), une dilatation du ventricule gauche et souvent une insuffisance mitrale restrictive par dilatation ventriculaire. Cet examen est essentiel pour le suivi et le pronostic en terme de récupération éventuelle de la fonction cardiaque.

L'IRM cardiaque est actuellement réservée pour les patientes avec atteinte très sévère, car elle renseigne sur la structure du myocarde et la fonction du ventricule droit. Pour rappel, il n'y a pas de contre-indication à l'usage de l'IRM durant la grossesse car cet examen est basé sur l'utilisation de champs magnétiques et non de radiations (10, 11, 12).

Le cathétérisme droit et la biopsie sont eux aussi réservés aux formes sévères. En cas de doute sur une éventuelle composante ischémique, **La coronographie** permet d'exclure une affection coronarienne. Parfois, **la biopsie transjugulaire** est proposée et met en évidence une myocardite non spécifique. Cette dernière permet dans certains cas de poser l'indication d'un éventuel traitement immunosuppresseur (10).

ASPECT THERAPEUTIQUE

Le traitement de la CMPP est globalement celui de l'insuffisance cardiaque (13). Il consiste en :

UN TRAITEMENT DE LA PHASE AIGÛE

- L'application de mesures hygiéno-diététiques : repos et restriction hydro-sodée
- Oxygène si nécessaire
- Anticoagulants, en cas de fibrillation auriculaire
- Diurétiques, β -bloquants, digoxine, vasodilatateurs, inotropes, inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Notons que certains médicaments ne peuvent être administrés durant la grossesse comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Immunosuppresseurs dans les cas graves, ne répondant pas au traitement conventionnel et/ou lorsque la biopsie prouve la présence d'une myocardite. Il en va de même pour le traitement par immunoglobulines, interféron et l'immunomodulation.
- Accouchement

UN TRAITEMENT DE LA PHASE CHRONIQUE

- Implantation d'un CRT en cas de bloc de branche gauche complet
- Implantation d'un défibrillateur en prévention primaire de la mort subite
- Greffe cardiaque dans les cas très sévères.

La bromocriptine est une alternative thérapeutique en cours d'investigation, au vu du rôle potentiel de la prolactine dans la physiopathologie de la maladie. Son utilisation et ses effets secondaires sont bien connus du fait de son emploi en obstétrique afin de stopper la lactation.

Plusieurs études-pilotes ont mis en évidence son efficacité en terme d'amélioration de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Il n'existe cependant aucun essai randomisé à grande échelle sur base duquel un traitement en routine par bromocriptine pourrait être libéralisé (5, 6, 13, 14).

D'un point de vue obstétrical, il n'existe pas de *consensus* sur le mode d'accouchement et le moment de celui-ci. Tout dépend en fait de l'état foetal et maternel. Si les deux sont stables, un accouchement en urgence n'est pas nécessaire.

Si la patiente est instable ou gravement atteinte, une césarienne est évidemment préconisée mais une voie basse reste possible dans un centre adapté, habitué à prendre en charge des patientes cardiaques. Les recommandations de prise en charge sont celles des patientes cardiaques. Un travail prolongé n'est pas recommandé et l'utilisation de forceps ou de ventouse est encouragée si celui-ci se prolonge (5, 13).

PRONOSTIC

Le pronostic de la CMPP est assez variable en fonction des études. .

Il n'existe cependant à l'heure actuelle aucune étude concernant la population européenne, mais un registre européen est actuellement en cours.

Plusieurs études ont montré une mortalité plus basse aux USA (1.36% à 6%, avec une seule étude montrant 15%) comparé à Haïti (15%) et à l'Afrique de Sud (10-15%) (5). On estime qu'environ 50% des patientes recouvrent à terme une fonction cardiaque normale, 25% présentent une insuffisance cardiaque modérée et les 25% restants une insuffisance cardiaque sévère (1, 5, 9, 13).

PROJET DE MATERNITE

Le risque de CMPP associé à une nouvelle grossesse est dépendant de la récupération de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Chez les patientes avec une fraction d'éjection anormale, on rapporte une détérioration de 50% lors d'une grossesse ultérieure, ainsi qu'une augmentation de la morbi-mortalité d'environ 25% (8, 13, 15). Le risque de prématurité et de fausse couche est aussi plus important.

Chez les patientes recouvrant une fraction d'éjection normale, environ 20% présentent une rechute lors de grossesses ultérieures. Cependant, le taux de récupération est plus élevé et le taux de mortalité plus bas. Une étude suggère qu'une amélioration de la fonction ventriculaire lors d'une échographie de stress est un facteur de bon pronostic (15).

Quoiqu'il n'y ait pas encore de recommandations claires, un suivi prudent est recommandé afin de diagnostiquer et traiter rapidement les récives et de prévenir les complications en cas de nouvelle grossesse. Chez les patientes n'ayant pas récupéré une fraction d'éjection normale, et en particulier si la fraction d'éjection est inférieure à 25%, une grossesse est fortement déconseillée. Toutes les patientes doivent être averties des risques d'une nouvelle grossesse sur la fonction cardiaque et la mortalité. De plus, une rechute cardiaque est possible malgré un arrêt précoce de la grossesse. Il est donc indispensable d'aborder le sujet de la contraception avec la patiente

Au vu du risque thromboembolique, les œstrogènes sont contre-indiqués. Une contraception à base de progestérone seule ou de dispositifs intra-utérins est recommandée.

CONCLUSION

La CMPP est une pathologie grave et rare dont le diagnostic initial peut être difficile.

L'échographie cardiaque reste l'examen de choix, permettant le diagnostic rapide et l'établissement d'un pronostic en fonction de la gravité de l'atteinte de la fraction d'éjection du ventricule gauche.

Avec la découverte de la cascade stress oxydatif – cathepsine D – prolactine 16kDa, une nouvelle hypothèse émerge avec, à la clé, un traitement possible par bromocriptine. Ce médicament, par ailleurs bien connu, doit cependant faire l'objet d'investigations cliniques par essais randomisés avant d'en faire une recommandation thérapeutique en cas de CMPP. Des études sont nécessaires afin de mieux en comprendre la physiopathologie, l'incidence, les marqueurs de pronostic et la stratégie thérapeutique.

L'absence de données précises relatives au risque lié à une grossesse ultérieure justifie que celle-ci soit déconseillée chez une patiente n'ayant pas récupéré une fraction d'éjection normale.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La prise en charge de la CMPP se doit d'être multi-disciplinaire et l'intervention de plusieurs spécialistes est nécessaire : obstétricien, néonatalogue, anesthésiste, réanimateur et cardiologue.

L'échographie cardiaque permet un diagnostic rapide et un pronostic lié à la FEVG.

En cas de nouvelle grossesse, il existe un risque de récive et/ou d'aggravation de la FEVG.

Une grossesse ultérieure est fortement déconseillée aux patientes avec une FEVG anormale et par conséquent la contraception est un sujet de discussion important. En cas de nouvelle grossesse, un suivi prudent est recommandé.

RÉFÉRENCES

1. Bhakta P, Biswas B, Banerjee B. Peripartum Cardiomyopathy: Review of the Literature. *Yonsei Med J* 2007; 48(5): 731-747.
2. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J. and Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1090-1097.
3. Vanzetto G, Martin A, Bouvaist H, Marlière S, Durand M, Chavanon O. Cardiomyopathie du péripartum : une entité multiple. *La Presse Médicale* juin 2012 ;41, N°6P1 : 613-620.
4. Wang M. Peripartum Cardiomyopathy: Case Reports. *The Permanente Journal* 2009; 13:4.
5. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E *et al*; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010 Aug; 12(8):767-78.
6. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K *et al*. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007 Feb 9; 128(3):589-600.
7. Ware J *et al*. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016; 374:233-41.
8. Horsager R, Roberts S, Rogers V, Santiago-Muñoz P, Worley K, Hoffman B. Chapitre 49: Cardiovascular Disorder in *Williams Obstetrics 24e*, 973-1000. Mc Graw Hill Education, USA, 2014, 24ème édition.
9. Nelson-Piercy Catherine (2010). Heart Disease in *Handbook of Obstetric Medicine*, 19-38. Informa Healthcare, New-York, USA, 2010, 4ème édition.
10. Committee Opinion No. 656 Summary: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2016 Feb;127(2):418.Abstract.
11. Centre de référence sur les agents pathogènes (2015), Gadolinium. En ligne http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=746, consulté le 16/03/2016.
12. Centre de référence sur les agents pathogènes (2014), IRM. En ligne http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=744, consulté le 16/03/2016.
13. Givertz M. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation* 2013; e622-e627.
14. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A *et al*. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010 Apr; 121(13):1465-73.
15. Uri Elkayam. Risk of Subsequent Pregnancy in Women With a History of Peripartum Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(15): 1629-1636.

AFFILIATIONS

CHR Mons Hainaut.

- (1) Service de Gynécologie
- (2) Service de Cardiologie

CORRESPONDANCE

Dr CHARLOTTE D'ODÉMONT

Service de Gynécologie
CHR Mons Hainaut

8h40: Accueil

9h10: **Introduction**

Pr D. Maïter (CUSL Bruxelles)

Session d'Endocrinologie: Pathologie surrénalienne (partie I)

Modérateur: Dr O. Alexopoulos

9h15: Dosage du cortisol plasmatique: utilité et pièges diagnostiques

Pr D. Gruson (Service de biochimie médicale - CUSL Bruxelles)

9h40: Pilosité précoce chez l'enfant: quand faut-il s'inquiéter?

Pr V. Beauloye (Unité d'endocrinologie pédiatrique - CUSL Bruxelles)

Grande conférence d'endocrinologie

Modérateur: Pr D. Maïter

10h05: Nouveaux mécanismes dans le syndrome de Cushing d'origine surrénalienne

Pr H. Lefebvre (CHU de Rouen, France)

10h45: Pause café et visite de l'exhibition

Session d'Endocrinologie: Pathologie surrénalienne (partie II)

Modérateur: Dr A. Loumaye

11h15: Du bon usage des glucocorticoïdes en pratique clinique

Pr M. Maïter (Service d'endocrinologie et nutrition - CUSL Bruxelles)

11h40: L'Association francophone belge des patients avec maladie d'Addison: pour un meilleur vécu de la maladie

Mr Y. Lattenist (Responsable de l'Association)

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

Modérateur: Dr V. Preumont

11h55: Le pancréas artificiel à portée de main: mythe ou réalité?

Pr E. Renard (CHRU de Montpellier, France)

12h45: Lunch & visite de l'exhibition

Grande Conférence de diabétologie

Modérateur: Pr MP. Hermans

14h00: Traitement du diabète de type 2 par pompe à insuline: pour quels bénéfices?

Pr Y. Reznik (CHU de Caen, France)

Session de diabétologie: Actualités diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge du pied diabétique

Modérateur: Pr B. Vandeleene

14h40: Introduction. Le pied diabétique: de la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire

Dr L. Orioli (Service d'endocrinologie et nutrition - CUSL Bruxelles)

14h55: Infectiologie et microbiologie

- L'écologie du pied diabétique: vieux et nouveaux pathogènes

Pr H. Rodriguez-Villalobos (Service de microbiologie - CUSL Bruxelles)

- De bons prélèvements bactériologiques pour un choix correct d'antibiotiques
Pr J. C. Yombi (Service de médecine interne - CUSL Bruxelles)

15h25: Radiologie osseuse: règles de prescription des examens radiologiques

Pr B. Vande Berg (Service de radiologie - CUSL Bruxelles)

15h40: Radiologie vasculaire: démarche

diagnostique de l'artérite des membres inférieurs

Pr F. Hammer (Service de radiologie - CUSL Bruxelles)

15h55: La chirurgie orthopédique conservatrice: possibilités et limites

Dr D. Putineau (Service d'orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur - CUSL Bruxelles)

16h10: Table ronde - Questions/réponses

16h30: **Clôture**

Informations: Roxane Lecocq - Secrétaire du

Congrès UCL d'Endocrino-diabétologie

Avenue Hippocrate 10 - 1200 Bruxelles

☎ 02/764 54 74 📠 02/764 54 18

✉ roxane.lecocq@uclouvain.be

Inscription: 40,00 € livre des conférences et lunch inclus; gratuit pour les étudiants, MACCS et infirmier(e)s



Insuffisance hépatique aigüe sur traitement antidépresseur par phénelzine

Véronique Delugeau, Julian Muguerza, Alain Cohen, Serge Goffinet

Hepatic insufficiency under antidepressant therapy with phenelzine

Depression is a major public health concern, with an increasing proportion of the population under antidepressants. Depending on depression severity, different drug regimens are proposed. Among them, monoamine oxidase inhibitors are indicated in the event of resistance to other treatments. We report a case of drug-induced subfulminant hepatitis occurring 2 months after the first use of phenelzine.

KEY WORDS

IMAO, antidépresseur, acute hepatic insufficiency

La dépression représente un problème de santé publique majeur, et une proportion croissante de la population consomme des antidépresseurs. En fonction de la gravité des troubles, différentes classes médicamenteuses sont proposées. Parmi celles-ci, les inhibiteurs de la monoamine oxydase constituent une indication en cas de résistance aux autres traitements. Nous rapportons un cas d'hépatite médicamenteuse subfulminante survenant deux mois après le début de la prise de phénelzine.

Que savons-nous à ce propos ?

De nombreux antidépresseurs peuvent être responsables d'une hépatite toxique mais cette complication reste heureusement rare. À ce jour, seuls trois cas d'insuffisance hépatique aigüe en rapport avec la phénelzine ont été décrits.

Que nous apporte cet article ?

Les atteintes hépatiques liées aux antidépresseurs sont de diagnostic difficile car les symptômes initiaux que sont la fatigue, l'asthénie, l'anorexie et les nausées peuvent être confondues avec une recrudescence dépressive et conduire erronément à une escalade thérapeutique. Il est prudent de suivre l'évolution des transaminases tous les mois durant les 6 premiers mois après l'instauration d'un traitement antidépresseur.

What is already known about the topic?

While many antidepressants may induce toxic hepatitis, this complication is a relatively rare occurrence. Only three cases of acute hepatic insufficiency related to the use of phenelzine have been reported.

What does this article tell us?

Liver damages associated with antidepressants are difficult to diagnose, because the initial symptoms of fatigue, asthenia, anorexia, and nausea can be mistaken for a depression upsurge, erroneously leading to therapeutic escalation. It is thus recommended to monitor transaminase levels every month for the first 6 months after initiating antidepressant therapy.

INTRODUCTION

La dépression résistante représente un problème de santé publique majeur avec ses multiples répercussions durables sur le fonctionnement social, professionnel et affectif du patient.

Elle se définit par l'absence d'amélioration thymique de deux médicaments de classes différentes à des doses appropriées **poursuivis pendant une période de 6 à 8 semaines** (1).

Dès lors, la résistance aux traitements devient véritablement une épine dans le pied du soignant qui doit recourir à d'autres thérapies.

La mise en route d'un traitement par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) peut constituer un traitement de deuxième ligne pour les dépressions réfractaires. Il comporte cependant des risques, le plus connu étant la crise hypertensive en cas de prise concomitante d'aliments riches en tyramine ou de sympathomimétiques. Cependant de rares cas d'hépatotoxicité sévère ont conduit au retrait de l'iproniazide dans de nombreux pays. En Belgique la phénelzine reste l'unique IMAO commercialisé et seuls **trois cas** d'hépatite aigüe ont été décrits à ce jour (2,3). Nous rapportons un quatrième cas chez une patiente ayant

présenté une hépatite subfulminante requérant une greffe hépatique deux mois après l'instauration d'un traitement par phénelzine.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 46 ans a été hospitalisée dans le service de psychiatrie en février 2015 pour un épisode dépressif sévère.

Ses antécédents médico-chirurgicaux sont sans particularité et son traitement comportait de la venlafaxine exel 2 x 150 mg par jour, lormetazepam 2mg au coucher, trazodone 100mg par jour et sporadiquement alprazolam 0,5mg.

La clinique tant somatique que psychiatrique ainsi que les potentiels évoqués, confirment l'importance du syndrome dépressif et une majoration du traitement à 375mg de venlafaxine a été décidée. La survenue d'effets secondaires invalidants (**nausées, vertiges, asthénie**) pour la patiente ainsi que l'absence de réponse thérapeutique nous amèneront à envisager une alternative médicamenteuse. En raison de l'absence de contre-indications (absence d'hypertension artérielle, pas de consommation de toxiques, drogues ou alcool, âge jeune et bon état général, biologie hépatique et rénale normales, absence d'idéation suicidaire), un traitement par IMAO est proposé à la patiente.

Après une fenêtre thérapeutique de deux semaines et l'instauration d'un régime pauvre en tyramine, la phénelzine (Nardelzine®) est commencée le 8 avril, à raison de 15mg trois fois par jour.

L'efficacité du traitement s'est rapidement manifestée par une disparition de la fatigue et de l'anxiété, l'amélioration de la concentration et la reprise d'activités sociales et familiales.

La patiente a quitté la clinique le 12 mai.

Mi-juin, soit deux mois après le début du traitement par IMAO, la patiente se plaint à nouveau d'asthénie avec quelques nausées sans vomissements et de vagues douleurs épigastriques. Une prise de sang réalisée le 19 juin montrera une cytolyse hépatique sévère (GOT =875 u/l, GPT = 1034 u/l, **LDH=423**, ph alc =155 u/l) et une hyperbilirubinémie totale à 8,5mg/dl prédominant dans sa forme conjuguée (7,7mg/dl), motivant son admission au service d'urgences proche de son domicile. L'anamnèse et l'hétéroanamnèse de son compagnon ne révèle pas d'exposition à d'autres substances hépatotoxiques et il n'y a pas d'argument en faveur d'une tentative de suicide.

La patiente présente un ictère conjonctivo-cutané mais ne montre pas de signe d'encéphalopathie. L'examen abdominal retrouve une sensibilité à l'épigastre et à l'hypocondre droit à la palpation. Il n'y a pas de signes d'hépatopathie chronique ni d'ascite. À noter l'absence de fièvre, d'éruption cutanée ou d'hyperéosinophilie pouvant évoquer une origine immuno-allergique.

Un nouveau contrôle biologique le 23 juin montre une aggravation de la cytolyse (GOT = 1621 u/l, GPT =1871 u/l) et de l'hyperbilirubinémie (totale : 18mg/dl, directe :

15mg/dl), et un temps de prothrombine diminué à 44%.

Les sérologies d'hépatite A, B, C, cytomégalovirus et virus Epstein-Barr sont négatives de même que les **anticorps antimuscles lisses**. Le facteur antinucléaire est au titre de 1/320 de type moucheté.

La radiographie de thorax est sans particularité.

L'échographie abdominale montre une discrète hépatomégalie, homogène à contours réguliers avec une vésicule biliaire alithiasique et collabée. Le cholédoque a un diamètre normal de 7 mm, les voies biliaires sont libres. Les vaisseaux hépatiques sont perméables. Il n'y a pas de dilatation des veines sus-hépatiques pouvant évoquer une éventuelle décompensation cardiaque droite ou un syndrome de Budd-Chiari. Il n'y a pas d'ascite.

Une hépatite toxique aiguë sévère de forme cytolitique est suspectée et la patiente est transférée en milieu universitaire.

À son entrée à l'unité de gastro-entérologie, son état clinique et biologique se dégrade avec apparition d'une encéphalopathie suivie d'un coma 14 jours après l'apparition de l'ictère. **La patiente répond aux critères du King's College et Clichy pour la transplantation en urgence** et bénéficiera d'une transplantation orthotopique de foie deux jours après sa mise sur liste.

Le foie explanté est atrophique, pesant 700g. Son analyse histologique montre une nécrose hépatique sévère et diffuse de 90% compatible avec une hépatite aigue d'origine toxique.

Les suites opératoires seront compliquées d'une cytolyse et d'un épisode de rejet du greffon et la patiente quittera l'hôpital après 1 mois.

Le lien entre l'hépatite subfulminante et la prise de phénelzine reste hautement probable mais non certain vu l'impossibilité de remplir tous les critères de l'échelle de Rucam (4). La Roussel Uclaf Causality Assessment Method prend en compte le délai de survenue de la cytolyse, l'évolution à l'arrêt du traitement, les facteurs de risque, les traitements administrés concomitamment, les causes non médicamenteuses et la réaction à la réadministration en cas de récupération spontanée, ce qui n'a bien évidemment pas pu être réalisé dans le cas présent !

DISCUSSION

Les dépressions réfractaires au traitement représentent une proportion non négligeable de patients. En effet d'après l'étude STAR*D (5) portant sur 2876 patients, une rémission des symptômes n'a pu être obtenue que chez 30% des patients suivis en ambulatoire pour dépression modérée à sévère.

Chez les patients résistants, une alternative thérapeutique est représentée par les inhibiteurs de la monoamine oxydase qui sont particulièrement indiqués dans les formes anxieuses des dépressions résistantes, les troubles

paniques, les états de stress post-traumatiques et la phobie sociale.

Les IMAO, irréversibles et non-spécifiques, agissent sur les trois neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, noradrénaline, dopamine) en inhibant la monoamine oxydase. Leur effet clinique repose principalement sur leur action dopaminergique.

De nombreux antidépresseurs peuvent être responsables d'une atteinte hépatique toxique mais cette complication reste heureusement rare (6). Il s'agit habituellement d'une réaction idiosyncrasique non dose-dépendante à caractère plus volontiers cytolytique que cholestatique. Celle-ci survient entre quelques jours et 6 mois après le début du traitement. Une élévation asymptomatique des transaminases est observée chez 0,5-1% des patients sous antidépresseurs de seconde génération tels les 'selective serotonin reuptake inhibitors' (SSRI) et 'serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors' (SNRI) et 3% des patients sous IMAO, tricycliques ou tétracycliques.

Les antidépresseurs présentant le plus haut risque d'hépatotoxicité, pouvant aller jusqu'à l'hépatite fulminante, sont l'iproniazide, nefazodone, phénelzine, imipramine, amitriptyline, duloxetine, bupropion, trazodone, tianeptine et l'agomélatine.

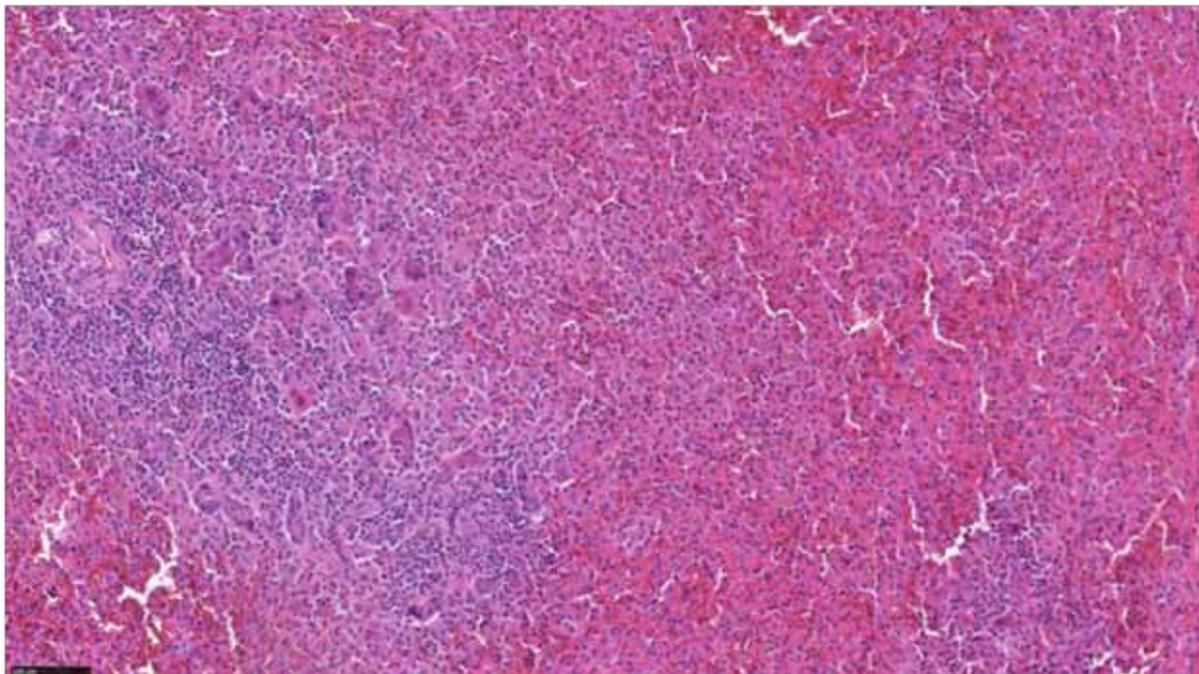
Une atteinte hépatique se manifestant par une élévation modérée des transaminases était observée chez 20% des patients sous iproniazide, un IMAO employé depuis les années 50. Un ictère se produisait chez 1% des patients et 20% des hépatites ictériques évoluaient vers une

insuffisance hépatocellulaire grave dont l'issue était presque toujours fatale, motivant le retrait de l'iproniazide à la fin des années 90. (7) La physiopathologie de l'atteinte hépatique semble reposer sur la liaison du métabolite réactif de l'iproniazide, l'isopropyl-hydrazine, avec la monoamine oxydase hépatique. Ce néoantigène conduit à la formation d'anticorps antimitochondries de type M6 capables de précipiter la MAO-B hépatique (8).

À ce jour, seuls **trois cas** d'insuffisance hépatique aigüe en rapport avec la phénelzine ont été décrits. Deux patients recevaient 45 et 120mg par jour de phénelzine en deux prises pendant 4 mois avant de nécessiter une transplantation hépatique pour hépatite aigüe (2). Un troisième patient prenant 45mg de phénelzine durant 2 mois, augmenté ensuite à 60mg a développé quelques jours plus tard une hépatite aigüe à prédominance cholestatique suivie endéans l'année d'une cirrhose (3).

Les atteintes hépatiques liées aux antidépresseurs sont de diagnostic difficile car leurs symptômes tels fatigue, asthénie, anorexie et nausée peuvent facilement donner le change pour des manifestations de dépression et conduire erronément à une escalade thérapeutique. Avant d'augmenter la dose de l'antidépresseur il convient d'exclure une hépatite médicamenteuse, avant que ne s'installe un ictère, souvent annonciateur d'une insuffisance hépatique sévère. Il nous semble par ailleurs prudent de suivre l'évolution des transaminases **tous les mois** durant les 6 premiers mois après l'instauration d'un traitement antidépresseur.

Figure 1 : Nécrose hémorragique massive et inflammation périportale du foie (document aimablement mis à notre disposition par Dr Komuta M.)



RÉFÉRENCES

1. Vieta E, Colom F Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med* 2011; 43:512-530.
2. Gomez-Gil E, Salmeron J, Mas A. Phenezine-induced fulminant hepatic failure. *Ann Int Med* 1996; 124:692-693.
3. Bonkovsky H, Blanchette P, Schned A. Severe liver injury due to phenelzine with unique hepatic deposition of extracellular material. *Am J Med* 1986; 80:689-692.
4. Bénichou C, Danan G, Flahaut AA. Causality assessment of adverse reaction to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993, 46, 1323-1330.
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-1917.
6. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury : A review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171:404-415.
7. Maille F, Duvoux C, Cherqui D, Radier C, Zafrani E, Dhumeaux D. Auxiliary liver transplantation for subfulminant iproniazid-related hepatitis. Should iproniazid still be sold in France ? *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:1083-1085.
8. Pons C, Dansette PM, Gregeois J, Homberg JC, Billett EE, Mansuy D. Human anti-mitochondria antibodies appearing in iproniazid-induced immunoallergic hepatitis recognize human liver monoamine oxidase B. *Biochem Biophys Res Commun* 1996 ;218 :118-124.

CORRESPONDANCE

Dr VÉRONIQUE DELUGEAU

Médecin Généraliste

EPSYLON asbl

Réseau de soins psychiatriques

Bruxelles

Tel +32(0)2 431 76 00/+32(0)2 431 77 00

v.delugeau@epsylon.be

www.epsylon.be

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 - LIXIANA 15 MG - LIXIANA 30 MG - LIXIANA 60 MG, COMPRIMÉS PELLICULES - COMPOSITION : Lixiana 15 mg : chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 30 mg : chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 60 mg : chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate) - FORME PHARMACÉUTIQUE : Comprimé pelliculé - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. POSOLOGIE : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETE) : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice/risque par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (traumatisme, chirurgie, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr] de 15 à 50 ml/min) ; poids faible < 60 kg ; traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) suivants : colospirine, dronedarone, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEV (TVP et EP) : Dose recommandée : 60 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : Insuffisance rénale : Modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min) 30 mg en 1 seule prise par jour ; Poids faible (< 60 kg) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Inhibiteurs de la P gp (Colospirine, dronedarone, érythromycine, kétoconazole) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Oubli d'une dose : En cas d'oubli d'une dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre de la dose oubliée le lendemain. Si la dose oubliée est prise le même jour pour compenser une dose oubliée. Retards du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Pendant le traitement par Lixiana, les patients doivent être informés de l'importance de ne pas interrompre le traitement par Lixiana. Arrêter l'AVK et commencer le traitement par Lixiana lorsque l'INR (International Normalised Ratio) est < 2,0. De Anticoagulants oraux autres que les AVK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) à Lixiana : Arrêter le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban et commencer le traitement par Lixiana au moment prévu de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous cutané. Héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse : arrêter la perfusion et commencer le traitement par Lixiana 4 heures plus tard. Retards du traitement de Lixiana : De Lixiana à Antivitamine K (AVK) : Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de Lixiana par un AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Option par voie orale : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose de Lixiana de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg (en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère [ClCr de 15 à 50 ml/min], poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P gp), administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient reçoit ou non antérieurement un AVK ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale. Une fois un INR > 2,0 atteint, le traitement par Lixiana doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR > 2,0 doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par Lixiana et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter Lixiana et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet de Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Arrêter l'AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable > 2,0 atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana.

Évaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une ClCr de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une ClCr > 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de Lixiana chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en µmol/l : $1,23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times 0,85$ pour les femmes ; $1,23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} \times 0,85$ pour les hommes ; $(72 \times \text{créatininémie [mg/dl]})$. Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la ClCr des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. L'utilisation de Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (RT) (ClCr < 15 ml/min) ou sous dialyse. Insuffisance hépatique : L'utilisation de Lixiana est contre indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Lixiana a été étudié avec succès chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN) ou de la bilirubine totale > 1,5 x LSN étaient exclus des études cliniques.

Lixiana doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant < 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire.

	Prix Public	VIPO	Actif	Supplément
LIXIANA® 15mg 10cp	31,91	5,10	8,58	0,00
LIXIANA® 30mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 30mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00
LIXIANA® 60mg 28cp	77,69	7,80	11,80	0,00
LIXIANA® 60mg 98cp	249,47	9,70	14,70	0,00

prix valables à partir du 1er octobre 2016

Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P gp suivants : colospirine, dronedarone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'antidote, de quinine ou de vérapamil. L'utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : lésion gastrique intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou orthopédique récente, hémorragie intracranienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracranienues ou intracérébrales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement. - **EFFETS INDESIRABLES :** La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez les 4 118 patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et de 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusai VTE. Des effets indésirables ont été observés chez 2 250 patients (52,2 %) traités par l'edoxaban 60 mg et à la dose réduite de 30 mg dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et 1 249 patients (30,3 %) dans l'étude Hokusai VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes saignements par un comité d'évaluation étaient l'hémorragie des tissus mous sous cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusai VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organs et peuvent être sévères, voire fatals. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. La liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pivots de phase III menées chez des patients présentant un ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) combinés pour les deux études sont les suivants : Anémie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie buccale/pharyngée, nausées, élévation de la bilirubine, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urinaire, hémorragie vaginale, hémorragie au site de ponction, anomalies du bilan hépatique. Peu fréquent : Hypersensibilité, hémorragie intracranienne (HIC), hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intraoculaire, autres hémorragies, hémoptysie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, urticaire, hémorragie du site opératoire. Rare : Réaction anaphylactique, Cédème allergique, hémorragie sous arachnoïdienne, hémorragie péricardique, hémorragie rétroptérienne, hémorragie intrasusculaire (sans syndrome de compression des loges), hémorragie, hémorragie sous durale, hémorragie périorbitaire. (1) Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans. Description de certains effets indésirables : En raison du mode d'action, 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 de l'hémorragie et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.4). Les saignements menés sur la base des données disponibles. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/ 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 exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menés sur la base des données disponibles. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de étourdissements ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypotension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40 40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, adverse.drug.reports@afmps.be ou TRIPALIC. DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Ziehlstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne – SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016

NOUVEAU en anticoagulation LIXIANA®

INDIQUÉ* DANS :

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque
- Traitement de la TVP et de l'EP**
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP**

Seul LIXIANA® combine :

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³



* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjudiqués par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TEV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-TEV était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjudiqués (comportant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.

Références :

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104. 2. The Hokusai-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415. 3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, 12 août 2016.

FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire; EP : embolie pulmonaire; TVP : thrombose veineuse profonde; TEV : Thrombo-Embolie Veineuse.



Tuberculose épididymaire révélée par des ganglions rétropéritonéaux

Félix Kwizera (1), Stéphanie Hublet (1), Antoine Bufkens (1), Jean-Pierre Chami (2), Stéphane Rysselink (1).

Retroperitoneal lymph nodes revealing a tuberculous epididymitis: a case report

Genito-urinary tuberculosis (GUTB) is a severe form of extra-pulmonary tuberculosis (EPTB). The most commonly affected organs are the epididymis and testis. GUTB diagnosis may prove difficult and is often delayed given that symptoms are non-specific. We have here reported the case of a patient with no history of pulmonary TB, who presented with acute right scrotal pain mimicking an epididymo-orchitis. After failure of antibacterial therapy, we completed the patient's work-up by means of a CT scan that showed progressive retro-peritoneal lymph nodes. Correct diagnosis was made using laparoscopic lymphadenectomy (histology: granulomatous necrotizing lymphadenitis, culture: *M. Tuberculosis*). A tuberculosis treatment was initiated after diagnosis.

KEY WORDS

uro-genital tuberculosis, tuberculous epididymitis, abdominal tuberculosis

La tuberculose uro-génitale est une forme sévère de tuberculose extra-pulmonaire. Les organes les plus fréquemment atteints sont l'épididyme et le testicule. Le diagnostic de la tuberculose uro-génitale est difficile et souvent tardif car les symptômes sont aspécifiques.

Nous rapportons le cas clinique d'un patient sans antécédent tuberculeux, présentant des douleurs scrotales droites mimant une orchio-épididymite. Après échec du traitement antibactérien, la mise au point par scanner a révélé des ganglions rétropéritonéaux évolutifs. Le diagnostic a été fait par lymphadenectomie laparoscopique (histologie : adénite granulomateuse nécrosante, culture : *M. Tuberculosis*). Un traitement antituberculeux a été prescrit par la suite.

Que savons-nous à ce propos ?

La tuberculose est la première cause de mortalité par maladie infectieuse avec des implications sur la santé publique. La tuberculose uro-génitale est une forme sévère de tuberculose extra-pulmonaire. Les facteurs de risque sont les jeunes adultes, le SIDA, la cirrhose, la dialyse péritonéale, l'IRC, le diabète type II, l'instillation de BCG. Le diagnostic de la tuberculose uro-génitale est difficile et souvent tardif car les symptômes sont aspécifiques.

Que nous apporte cet article ?

Attirer l'attention sur cette entité qu'est la tuberculose uro-génitale.

What is already known about the topic?

Tuberculosis (TB) is a world public health concern and the first cause of mortality from infectious disease. Genito-urinary TB is a severe form of extra-pulmonary TB. Risks factors are: young adults, AIDS, cirrhosis, peritoneal dialysis, chronic renal failure, diabetes mellitus Type 2, and BCG instillations. The diagnosis of genito-urinary TB is difficult and often delayed because signs and symptoms are non-specific.

What does this article bring up for us?

This article presents the particular case of a tuberculous epididymitis with retroperitoneal adenopathies. The purpose of this article is to raise awareness about genito-urinary TB.

INTRODUCTION

Nearly one third of the world population is infected by *Mycobacterium Tuberculosis*. Tuberculosis remains a public health concern especially in the developing world. It tends to affect people from 15 to 50 years old.

Extra pulmonary tuberculosis (EPTB) develops in a variety of localizations (skeletal, genito-urinary, abdominal, gastro-intestinal, central nervous system).

Genito-urinary tuberculosis (GUTB) is a severe form of EPTB, reported to account for 20 to 73% of all EPTB (1,2). The infecting *Mycobacterium tuberculosis* bacilli reach the kidney through, hematogenous spread from the lungs and then spread down the ureter, bladder and/or prostate. The most common genital sites are the epididymis, prostate, and seminal vesicles; the testes being the least commonly infected (2). Tuberculous epididymitis is a rare condition, difficult to diagnose by its insidious nature often mimicking chronic orchido-epididymitis. The diagnosis is confirmed by culture, Ziehl-Neelson staining and/or histopathology.

We report a case of a patient, with no history of pulmonary TB, who presented with right scrotal pain as an acute presentation mimicking an acute bacterial epididymo-orchitis. As the anti-bacterial therapy didn't succeed, we completed the work-up as for a testicular tumor. CT showed retro-peritoneal lymph nodes. The diagnosis was made by laparoscopic lymphadenectomy.

CASE REPORT

A 40-year-old Iraqi male living in Europe, with a medical history of renal stones, anal abscess and circumcision, presented himself to the urology department with a chief complain of right testicular pain, when returning from holidays in his motherland.

4 months before, the patient had been seen previously in the vascular surgery department for leg edema and inguinal lymph nodes. The work-up by abdominal Ct scan had shown lumbo-aortic (10mm) and heterogeneous ilio-obturator lymph nodes (10-14mm).

During the urology consultation, the patient indicated that the pain was present for 3 weeks despite antibiotics (Quinolones) treatment by his GP. There were no lower urinary tract (LUTS) associated symptoms. The pain irradiated toward the right inguinal region. No fever, no weight loss. He had no history of STD (sexually transmitted disease).

On clinical examination, the scrotal skin was reddish; the right scrotum was swollen and tender. The right testis was bigger in volume, painful, multiples small nodules were present. On the left side the epididymis was sensible but with no palpated nodules.

Blood tests including hemoglobin, white blood cells count, liver tests, ions and C-reactive Protein (CRP) were normal. The prostate specific antigen (PSA) was normal. Urinary analysis showed no red or white blood cells. 4

cultures for bacteria and Mycobacteria were all negative. Semen culture was also negative.

Scrotal ultrasound showed a slightly inflamed right epididymis, non-suspect hypoechoic lesions in both testes. He was treated with antibiotics (Betalactames) plus NSAID for epididymo-orchitis (7 days).

Follow-up consultation showed no improvement of symptoms with a persistent enlarged and tender right scrotum. On clinical examination there were three firm nodules in the right testis and one in the left epididymis. A second scrotal ultrasound showed an enlargement of the hypoechoic lesions in the testicles with a hypervascular peripheral zone. Urinary tract ultrasound was normal. The tumor markers Alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin and LDH were normal.

An internal medicine review for Tuberculosis was negative (chest X-ray, QuantiFeron-TB interferon-gamma). The PCR for *Mycobacterium Tuberculosis* remained negative. The Ct scan showed progressive retroperitoneal lymph nodes with a 20mm common iliac lymph node with a necrotic center (Figure 1). There were no signs of TB on the urinary tract.

Figure 1 : Ct scan showing retroperitoneal lymph nodes (arrows)



With the persistent clinical symptoms and no clear diagnosis, a surgical exploration was warranted. We performed a right inguinal biopsy of the testicular parenchyma and a distal epididymectomy. The pathology report showed no tumor, only signs of granulomatous inflammation (related by the pathology report to a ruptured spermatocele).

With regard to the lymph node and no certain diagnosis, a fine needle aspiration was performed. The pathology report showed pattern of granulomatosis compatible with TB but culture could not be performed because of insufficient material.

During the work-up the patient started to complain of weight loss, night sweats and intermittent fever (up to 39°). With the evidence of a probable TB but no positive culture and a negative QuantiFeron-TB test, a lymph node macrobiopsy seemed mandatory before starting any treatment. A laparoscopic intervention was done, the abdominal cavity exploration showed: no ascites, no nodules on the bowels neither on the peritoneum. The left common iliac lymph node was dissected. The samples were sent for culture and pathology.

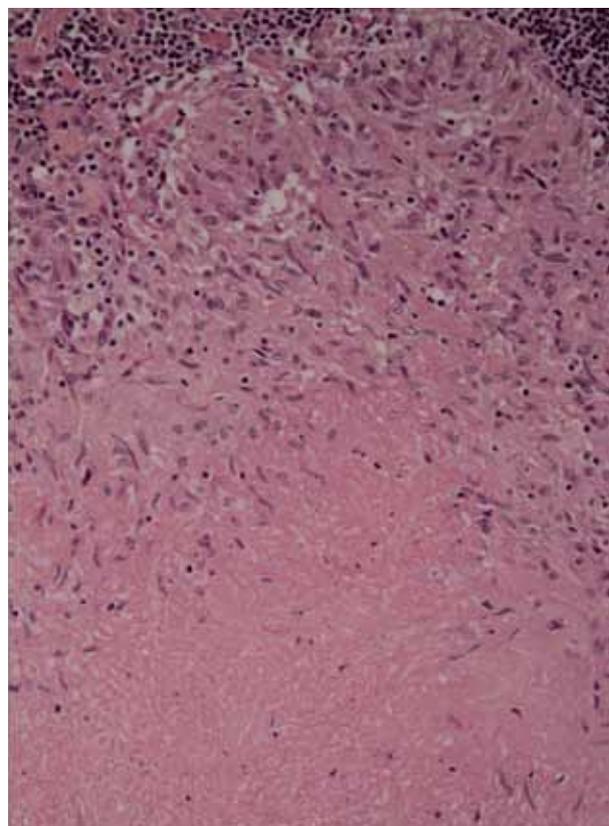
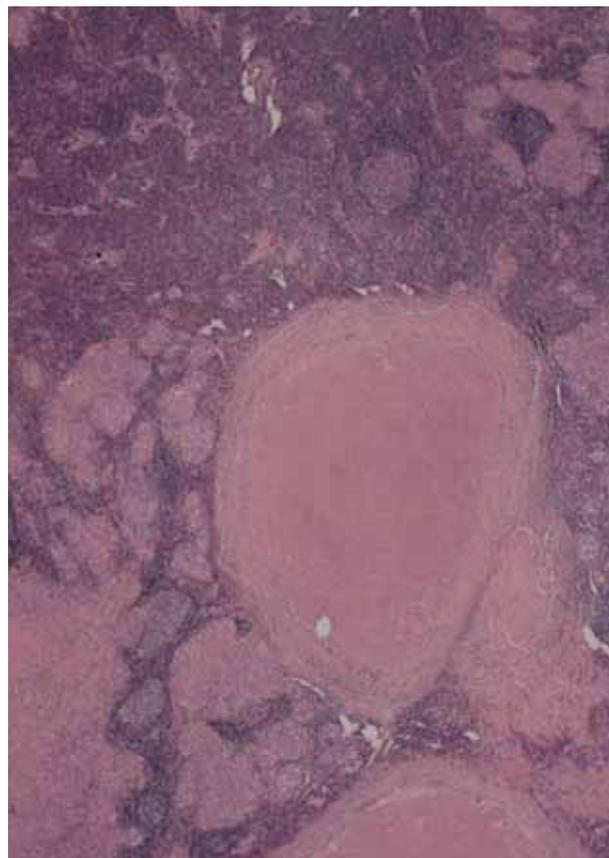
Macroscopic aspect (Figure 2) showed whitish necrotic center surrounded by nodal tissue suggestive of TB. Ziehl-Neelsen staining showed alcohol-acid resistant bacteria (Figure 3). The cultures were rapidly (2 weeks) positive for *M. tuberculosis*. On antibiogram the *M. Tuberculosis* strain was sensitive. A medical therapy was started. The treatment lasted for 12 months in total; 6 months of quadritherapy (Isoniazide, Myambutol, Rifampicine and Tebrazid) and 6 months of bitherapy (Isoniazide + Rifampicine. On follow-

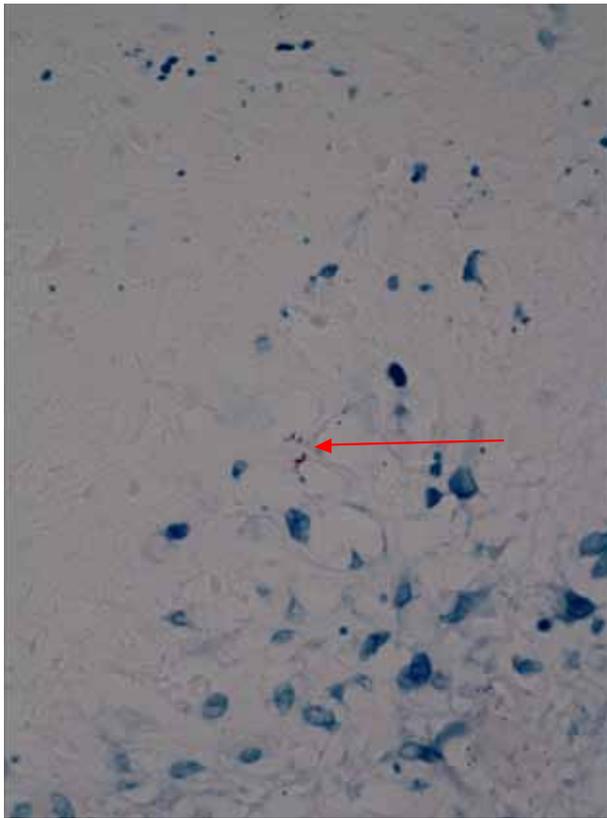
Figure 2 : Macroscopy of the lymph node (dissected after removal)



up the patient no longer had fever, nocturnal sweats, and had regained weight. Sedimentation rate became normal (from 110 mm/h to 6 mm/h). CT showed a diminution of the enlarged nodes, from 25 mm for the largest to 13 mm. CRP became normal also at the end of treatment.

Figure 3 : microscopy of lymph node, on the right Ziehl-Neelsen staining (arrow)





DISCUSSION

Tuberculosis remains a world public health concern even with drug therapy available. It remains the most common cause of mortality from infectious disease (1). Genito-urinary tuberculosis (GUTB) is a severe form of extra pulmonary TB (EPTB) and accounts for 20-73% of cases (2). The most commonly affected organs being the epididymis (22%) and the testis followed by the bladder, the ureter, the prostate and the penis.

TB epididymitis may be the first and only manifestation of GUTB in cases in which upper urinary tract studies are normal and urine cultures are negative (3). Clinical features are flexible and variable and GUTB mimics numerous other diseases which results in often delayed diagnosis (2,4).

The spread of tuberculosis to the epididymis occurs hematogenously, lymphatic or through a retrocanalicular pathway (2,5). The epididymis is affected in 10-55% of men with GUTB and can be the only clinical manifestation of the TB disease. In case of the infection reaches the scrotal wall a skin fistula may form. TB epididymitis reaches predominantly the caudal part of the epididymis due to its vascularity. Rarely TB epididymitis occurs from a venereal transmission.

Risks factors for GUTB include sexually active young men, immunocompromised patients, AIDS, cirrhosis, peritoneal dialysis, chronic renal failure, diabetes mellitus, use of systemic corticosteroids, adverse infectious events

associated with the instillation therapy with Bacille Calmette-Guerin (BCG) used in non-muscle invasive bladder cancer (1,3).

Clinically, tuberculous epididymitis can be a difficult diagnosis because of the variability of symptoms. Hematuria, lower urinary tract symptoms, scrotal swelling are the most common present features (6,7,8). Irritative voiding symptoms seen in acute bacterial epididymitis can be absent as was in our patient.

On clinical examination, there can be lumps, painless scrotal swelling, epididymis hardening/beading or scrotal fistula.

This patient had no history of TB. The evaluation: Chest X-ray, Quanti-FERON-TB was negative. There were no radiologic signs of TB on the urinary tract. Histopathology only showed granuloma inflammation. Fine needle specimen didn't yield enough material for culture. The presence of retroperitoneal lymph posed the indication for a surgical approach for a definitive diagnosis.

The diagnosis of GUTB can be difficult as the symptoms are non-specific. Urinalysis and culture are often negative. Persisting "sterile pyuria" on urinalysis should raise suspicion. Three to five early morning samples should be cultured with a Ziehl-Neelsen acid-fast staining technique. Its specificity is of 96.7% and sensitivity of 42-51% (1,3). Results can take up to 6 weeks to be obtained.

Today Polymerase Chain Reaction (PCR) has replaced urinalysis, as results are available in 48 hours with a sensitivity of 95% and specificity of 85.7% (1).

The provocation test with intradermal tuberculin injection has value only if positive. False positive results can be obtained if there is prior BCG vaccination or BCG bladder instillation in superficial bladder cancer (3).

Fine needle aspiration (FNAC) has been used although most authors refrain from it, as the risk of an underlying tumor is present. QuantiFeron-TB is an IFN releasing test, it measures the IFN released by sensitized white blood cells after whole blood is incubated with TB antigens. It's an aid for diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) and tuberculosis infection. Its negative predictive value (NPV) is of 99.8%.

Radiologically, tuberculous epididymitis is difficult to distinguish from bacterial epididymo-orchitis. The ultrasound (US) findings include an enlarged epididymis predominantly the tail portion and a marked heterogeneity. If there is associated testicular involvement, the US shows a diffusely enlarged testis or ill-defined focal intra-testicular hypoechoic areas or irregular margins between the testis and epididymis. On computed tomography the lesion appears hyperenhanced with the use of contrast medium, necrotic areas and peripheral calcifications.

The particularities of this case are: the negative culture of the urine samples, epididymectomy and internal medicine work-up. The corner-stone for diagnosis being by laparoscopic abdominal nodal sampling.

Few articles exist on TB epididymitis with retroperitoneal lymph nodes involvement. T Oben and al (9), reported

a case of TB epididymitis with retroperitoneal and mediastinal lymph nodes involvement managed with medical therapy. De Backer *et al* (10) described a similar case. Blumental *et al* (11) recommended drainage of large collections followed by antituberculous therapy.

Abdominal TB is uncommon in the western world although its frequency is increasing with immigration, multi-resistant TB and AIDS. Several authors have reported on TB diagnosed by laparotomy or laparoscopy (12,13).

Studies showed the difficulty of diagnosis including non-specific features, unhelpful laboratory tests and non-specific findings on ultrasound or CT scan. Surgery unfortunately tend to be used as a last resort, and has shown its specificity as a diagnostic tool for abdominal TB (14).

The treatment of GUTB consist of a short-course antituberculous regimen which is based on an initial 2-month intensive phase of treatment with three or four drugs daily Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol (or Streptomycin), followed by a 4-month continuation phase with only two drugs mostly Rifampicin and Isoniazid (15).

About 55% (3) of patients with GUTB will require surgery. This is due to the fact that the diagnosis is often late. There is consensus for surgery in cases of absence of evolution within 2 months of medical therapy, severe urinary tract infection with sepsis. In case of progressive disease (as in our case) with unspecific diagnostic, surgery permitted the start of the appropriate treatment.

CONCLUSION

The insidious progression, paucity or non-specificity of symptoms, render the diagnosis of GUTB often difficult and late.

Therefore, urologists should always consider the diagnosis of genitourinary TB in a patient presenting with vague, long-standing urinary symptoms for which there is no obvious cause.

This case is of particular interest as the genital tuberculosis had extended into the retroperitoneal lymph nodes. The diagnosis was done by laparoscopic lymph node dissection.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

- Genital infections resisting antibiotics therapy should raise suspicion of a possible TB infection
- Diagnosis is made by positive culture or histology analysis of biopsy specimen, PCR is a rapid method
- TB treatment is a 2 months quadri-therapy followed by 4 months bi-therapy
- Surgery is considered for cases when symptoms have failed to respond to medical treatment or non-resolving abscesses. Sometimes it's the diagnostic tool.

RÉFÉRENCES

1. Ekaterine Kuchavenya. Best practice in the diagnosis and management of urogenital tuberculosis. *Ther adv Urol* 2013;5(3): 143-145.
2. Viswaroop BS. Isolated tuberculous epididymitis: A review of forty cases. *J Postgrad Med* 2005; 51 :109-11.
3. André A. Figueiredo, MD, PhD, Antônio M. Lucon, MD, PhD. Urogenital Tuberculosis: Update and Review of 8961 Cases from the World Literature. *Rev Urol* 2008;10(3):207-217
4. Victor Ka-Siong Kho, Pei-Hui Chan. Isolated tuberculous epididymitis presenting as a painless scrotal tumor. *J Chinese Med Assoc* 2012; 75 292e295.
5. Thaddaeus Zajackowski. Genitourinary tuberculosis: historical and basic science review: past and present. *Centr Eur J Urol* 2012;65:4.
6. Vishnu Prasad Shenoy *and al.* Isolated tuberculous epididymo-orchitis: an unusual presentation of tuberculosis. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(1):92-94.
7. Young Sam Cho *and al.* Tuberculosis of testis and prostate that mimicked testicular cancer in young male soccer player. *J Exerc Rehabil* 2013 Jun; 9(3): 389–393.
8. Allen Yu-Hung Lai, Shing-Hwa Lu, Hong-Jen Yu, Yuh-Chen Kuo, and Chao-Yuan Huang. Tuberculous Epididymitis Presenting as Huge Scrotal Tumor. *Urology* 2009; 73: 1163.e5–1163.e.
9. Oben FT, Wright RD. Tuberculous epididymitis with extensive retroperitoneal and mediastinal involvement. *Urology* 2004 Jul 64: 156-8.
10. De Backer AI et al. Tuberculous epididymitis associated with abdominal lymphadenopathy (2004:1b). *Eur Radiol* 2004 Apr;14(4):748-51.
11. Blumenthal *and al.* A giant tuberculous lymphangioma extending from the mediastinum to the inguinal region. *Chest* 1994 Apr ;105(4) :1279-80.
12. Semenovskii AV, Barinov VS, Kochorova MN. Laparoscopy in the complex diagnosis of abdominal and genital tuberculosis. *Problemy Tuberkuleza* 1999; 3: 36-9.
13. Mohamed A, Bhat N, Abukhater M, Riaz M. Role of Laparoscopy in Diagnosis of Abdominal Tuberculosis. *Internet J Infectious Dis* 2009;8(2):12-5.
14. RAI S. Diagnosis of abdominal tuberculosis: the importance of laparoscopy. *J R Soc Med* 2003; 96: 586-588.
15. Mete Cek *et al.* EAU Guidelines for the management of genitourinary Tuberculosis. *Eur Urol* 2005; 48: 353-362.

AFFILIATIONS

Centre Hospitalier Jolimont, La Louvière, Belgium

1. Department of Urology
2. Department of Internal Medicine

Conflict of interest: none

CORRESPONDANCE

Dr STÉPHANE RYSSELINCK

Centre Hospitalier Jolimont
Department of Urology
Rue Ferrer, 159
B-7100 Haine-Saint-Paul
srysselinck@skynet.be



CONFERENCES DE L'ACADEMIE ROYALE DE MEDECINE DE BELGIQUE

Palais des Académies - 1^{er} étage
Rue Ducale 1, 1000 Bruxelles

Les séances débutent à 10h15. Entrée libre

SAMEDI 28 JANVIER 2017

Mme Sophie LUCAS (UCL)
« L'immunosuppression par les lymphocytes T régulateurs : aspects fondamentaux et perspectives cliniques »

M. Baudouin BYL (ULB)
« Risques infectieux associés aux soins de santé : du fatalisme à la pugnacité »

SAMEDI 18 FEVRIER 2017 (10H00)

Séance conjointe avec la « Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België »
Thème : *« Rôle du pharmacien dans les soins de santé publique »*

SAMEDI 25 MARS 2017

Mme Cécile CLERCX (ULg)
« Maladies du système respiratoire chez le chien : « modèles » spontanés de maladies chez l'homme ? »

M. François FUKS (ULB)
« Cancer epigenetics is coming of age »

SAMEDI 29 AVRIL 2017 (9H00)

Séance conjointe avec la « Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België »
Thème : *« Dopage dans le sport »*

SAMEDI 20 MAI 2017

M. Olivier BRUYERE (ULg)
« Contribution de la sarcopénie aux limitations fonctionnelles de la personne âgée »

M. Philippe ROMBAUX (UCL)
« Perception chémosensitive et odorat clinique »

Mme Laurence BOON (UCL)
« Première thérapie moléculaire pour les malformations veineuses »

SAMEDI 17 JUIN 2017

M. Yves BEGUIN (ULg)
« Rôle de l'hepcidine dans le métabolisme du fer et l'érythropoïèse »

M. Bernard LAUWERYS (UCL)
« Mécanismes pathogéniques dans la néphrite lupique »

M. Philippe DE WALS (Université Laval – Québec)
« Taxer les boissons sucrées : pour quelles finalités ? »

Les séances de l'Académie sont retenues par l'INAMI en vue de l'accréditation



REMISE
DES PRIX ET
BOURSES
2016

Le professeur Vincent Blondel,
recteur de l'Université catholique de Louvain,
le professeur Jacques Melin,
vice-recteur du Secteur des sciences de la santé,
le professeur Pierre Gianello,
coordinateur à la recherche du Secteur des sciences de la santé
le professeur Jean-Louis Vanoverschelde,
directeur médical des Cliniques universitaires Saint-Luc,
Monsieur Renaud Mazy,
administrateur délégué des Cliniques universitaires Saint-Luc,
Monsieur Benoît Libert,
directeur général du CHU UCL Namur,
le professeur Patrick De Coster,
directeur général associé du CHU UCL Namur

Remise des prix décernés par le Secteur des sciences de la santé
le jeudi 1 décembre 2016

La bourse de la Fondation Salus Sanguinis
à monsieur **Ilyas CHACHOUA**
La bourse de la Fondation médicale M. Harlait-Dapsens
au docteur **Bernard HANSEEUW**
Le prix Maes au professeur **Bénédicte JORDAN**
La bourse Damman au docteur **Clotilde ROY**
Le Fonds Maisin
Le Fonds de Recherche Clinique
Les bourses du patrimoine

Remise des Prix et bourses 2016

C'est avec honneur et plaisir que j'ai relevé le défi que m'a lancé le Professeur P. Gianello, coordinateur de la Recherche au sein du Secteur Santé, de présider cette cérémonie de remise des prix et bourses de recherche 2016.

Il s'agit de couronner la qualité de travaux de recherche clinique et de recherche fondamentale, recherche qui a pour objectif de comprendre, à l'échelle moléculaire, cellulaire, et tissulaire les processus physiopathologiques impliqués dans telle ou telle maladie. Comprendre est le fondement de toute avancée qu'elle soit scientifique ou intellectuelle et dans le domaine de la santé, la compréhension est souvent la pierre angulaire pour proposer des approches thérapeutiques toujours plus performantes comme celles développées dans nos cliniques universitaires.

Chaque année les autorités de l'UCL ont le plaisir de remettre différents Prix et Bourses, qui sont pour la plupart issus de généreux donateurs. Ces donateurs, souvent proposent une thématique de recherche qu'ils souhaiteraient voir récompensée, mais en laissant aux autorités la responsabilité d'analyser les dossiers de candidature. C'est aux membres du Conseil de Recherche du Secteur accompagnés ou non d'experts dans les thématiques abordés ou membres des fondations que revient cette responsabilité d'évaluer, sur base de critères scientifiques, la qualité du projet de recherche soumis, sa pertinence, son impact potentiel.

Six prix et bourses ont été décernés et 54 candidats se sont vus récompensés par le Fonds Maisin, le Fonds de Recherche clinique ou par une bourse du patrimoine.

Chaque prix et bourse est une aventure en soit. Quel beau clin d'œil au thème de l'année 2016-2017 de notre Université qui se trouve être : les zaventuriers ?

Ces prix ont été attribués à des chercheurs jeunes, à l'aube d'une carrière qui s'annonce brillante. C'est un encouragement, un signe de soutien par rapport à leur engagement, par rapport à leur projet de recherche et parfois même à leur projet de vie.

Pr Marie-Paule Mingeot
Maître de cérémonie



LA BOURSE SALUS SANGUINIS



Depuis 1975, la **Fondation Salus sanguinis** a pour mission de stimuler la recherche dans le domaine des maladies du sang, de la moelle osseuse et des ganglions. Année après année, Salus sanguinis participe au financement de programmes de recherche qui ont comme objectif de promouvoir et de soutenir toute action scientifique dans le domaine de la recherche fondamentale ou clinique, utile à la lutte contre les maladies du sang et leurs conséquences. L'ensemble des recherches soutenues veut améliorer la qualité des traitements hématologiques actuels et accroître les chances de guérison.

Membres jury : V. Grégoire, N. Delzenne, Ph. Gailly, J. Melin, P. Gianello et Conseil scientifique de la Fondation

THÈME : p53-STAT5 Cross-Talk in Myeloproliferative Neoplasms: Relevance for Transformation to Secondary Acute Myeloid Leukemia

Cette année la bourse Salus Sanguinis a été attribuée à Monsieur **ILYAS CHACHOUA**

D'origine algérienne, Monsieur ILYAS CHACHOUA a obtenu un DES en biochimie, en 2008, à l'Université de Sétif en Algérie puis un Master en Biochimie en 2010, à l'Université V.I. Vernadsky Taurida National University en Ukraine.

En 2011 et 2012, Monsieur ILYAS CHACHOUA se forme à la biologie moléculaire à l'Université de Mons sous la direction du Professeur Belayew.

En 2012, il rejoint l'équipe du Professeur Constantinescu à l'institut de Duve afin de démarrer une thèse de doctorat. Quatre ans plus tard, au terme de celle-ci, Monsieur ILYAS CHACHOUA est auteur ou co-auteur de pas moins de 6 publications scientifiques dans de prestigieux journaux (Blood, Oncogene, Leukemia).

LA BOURSE DE LA FONDATION MÉDICALE M. HORLAIT-DAPSENS



Sortir de son environnement, voir, écouter, travailler avec d'autres chercheurs et mentors est source d'apprentissage, d'idées nouvelles. Dans ce cadre la Fondation médicale HORLAIT-DAPSENS finance des bourses de perfectionnement pour jeunes médecins. L'objectif de la bourse est de permettre au bénéficiaire de poursuivre sa formation ou sa recherche dans un centre spécialisé du pays ou à l'étranger.

Membres jury : V. Grégoire, N. Delzenne, Ph. Gailly, J. Melin et P. Gianello + donateurs

THÈME : Maladie d'Alzheimer

Le Docteur **HANSEEUW Bernard** est né en Belgique en 1983.

Il a obtenu son diplôme de médecin à l'UCL en 2007 et a réalisé une thèse de doctorat de 2007 à 2011. Celle-ci portait sur le dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer au moyen de tests de mémoire et d'imagerie cérébrale.

Après avoir terminé sa formation clinique en neurologie en 2014, le Docteur Bernard HANSEEUW est parti au Massachusetts General Hospital (Harvard Medical School) se former aux techniques d'imagerie moléculaire (PET-scan des protéines tau et amyloïde) pour dépister les lésions typiques de la maladie d'Alzheimer et ce avant que les premiers symptômes n'apparaissent.

Il partage actuellement son temps entre des projets qu'il développe à Boston comme Instructeur en Radiologie à la prestigieuse Harvard Medical School et ceux qu'il mène à Bruxelles comme médecin résident en Neurologie aux Cliniques Universitaires Saint-Luc sous un mandat de Spécialiste Post-Doctorant, FNRS.

La bourse de la Fondation Horlait-Dapsens lui permettra de poursuivre cette collaboration (Harvard Medical School / Cliniques universitaires Saint-luc) en 2017-2018 et ce au profit de tous les patients qui souffrent de la maladie d'Alzheimer afin de pouvoir diagnostiquer et instaurer un traitement le plus précocement possible.

LE PRIX MAES



Le prix triennal « Docteur Jean-Oscar MAES » est destiné à couronner un travail de recherche sur le cancer.

Membres jury : V. Grégoire, N. Delzenne, Ph. Gailly,
J. Melin et P. Gianello

THÈME : Imagerie du cancer : vers une thérapie individualisée

Le **Professeur Bénédicte JORDAN** est Pharmacienne et Docteur en sciences pharmaceutiques, diplôme qu'elle a obtenu en 2002

De 2003-2004, elle réalise un séjour postdoctoral à l'University of Arizona, Arizona Cancer Center sous la direction du Prof. Robert Gillies dans le domaine de l'imagerie tumorale.

En 2007 elle est nommée chercheur qualifié du FNRS En 2012, elle réalise un bref séjour au « Moffitt Cancer Center », USA afin d'améliorer son expertise et de revenir ici implémenter les dernières avancées dans le domaine spécifique de l'imagerie du métabolisme tumoral

En 2015, elle est nommée maître de recherches du FNRS

Domaine de recherche : imagerie du micro-environnement et du métabolisme tumoral, application dans l'étude de la réponse aux traitements anti-cancéreux au sein du LDRI.

LA BOURSE DE LA FONDATION DAMMAN



La bourse Fondation Camille et Germaine Damman vise à promouvoir la recherche de cardiologie à l'UCL

Membres jury : J. Melin, P. Gianello, J-L. Balligand, Ch. Beauloye,
G. Elkhoury, Th. Sluysmans, J-L. Vanoverschelde
et Ph. Noirhomme

THÈME : Relationship between LV and RV functions, their structure and fibrosis biomarkers in controls and patients with preserved ejection fraction.

Née en 1986 à Tournai, **CLOTIDE ROY** a réalisé ses Baccalauréats, à la Faculté de médecine, FUNDP (faculté universitaire Notre-Dame de la Paix) et ses Masters, à la faculté de médecine, UCL (Université catholique de Louvain-La-Neuve). CLOTIDE ROY est diplômée Docteur en médecine de l'Université catholique de Louvain en 2011. Elle réalise actuellement une recherche en cardiologie sous un statut de MACSS (1/2 temps).

LE FONDS JOSEPH MAISIN



Le Fonds MAISIN subsidie la recherche en cancérologie et spécialement les travaux ayant une orientation à la fois fondamentale et clinique et pouvant conduire à des applications thérapeutiques. Cette année ce ne sont pas moins de 8 projets qui sont soutenus par ce fonds.

Membres jury : J. Melin, P. Gianello, P. Coulie, M. Hamoir, L. Knoops, J-P. Machiels, V. Grégoire, D. Maisin, J. Maisin et A. Maisin

Les promoteurs de ces projets sont :

1. **Olivier FERON**
2. **Raphael FREDERICK**
3. **Marc VAN den EYNDE**
4. **WEN-HUI LIEN**
5. **Jacques VAN SNICK**
6. **Violaine HAVELANGE**
7. **Pierre VAN den BRUGGEN**
8. **Guido Bommer**

THÈME : Métabolisme du cancer

Né en 1973 en Allemagne, GUIDO BOMMER a étudié la médecine à Heidelberg et à Munich. Après avoir travaillé comme médecin à Munich (2001-2004) et comme chercheur à l'université de Michigan, Ann Arbor, USA (2004- 2008), il a rejoint l'université catholique de Louvain à la fin de l'année 2009. Depuis octobre 2011, il est chercheur qualifié du FNRS et chargé de cours à temps partiel à l'UCL. Il dirige un groupe au sein de l'Institut de Duvé qui étudie divers aspects du métabolisme intermédiaire, en particulier en relation avec le cancer.

FONDS DE RECHERCHE CLINIQUE



Le fonds de Recherche clinique vise à favoriser la recherche clinique aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

26 Candidatures ont été retenues en 2016-2017 (sur 42 candidatures reçues) dont :

- 13 mandats de cliniciens chercheurs
- 9 mandats de chercheurs
- 4 crédits de recherche

Membres jury : E. Sokal, V. Grégoire, J-M. Maloteaux, M. Jadoul, J-L. Balligand, Ph. Dehaspe, X. Banse, J-L. Vanoverschelde, J. Melin et P. Gianello

THÈME : Aquaporins in peritoneal dialysis: from microvascular permeability to angiogenesis and visceral fat accumulation.

Né le 13 mars 1979, **JOHANN MORELLE** est diplômé Docteur en médecine de l'Université catholique de Louvain en 2004, et néphrologue aux Cliniques universitaires Saint-Luc depuis 2010.

Grâce au soutien de la Fondation Saint-Luc et du Fonds National pour la Recherche Scientifique, il travaille comme clinicien-chercheur à l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, dans le laboratoire du Professeur Olivier Devuyst.

Johann Morelle est également Professeur de néphrologie à la Faculté de Médecine de l'UCL, et membre du collège scientifique de Louvain4Water.

LES BOURSES DU PATRIMOINE

Les bourses du patrimoine sont destinées à terminer un programme de recherches (en particulier un doctorat) dans un laboratoire du secteur des sciences de la santé.

Pas moins de 36 candidatures ont été reçues en 2016, dont 16 ont été retenues

Membres jury : V. Grégoire, N. Delzenne, Ph. Gailly, J. Melin et P. Gianello

Les lauréats des Bourses du patrimoine 2016 sont :

PRÉNOM	NOM	INSTITUTS	PROMOTEUR	TITRE THÈSE
Maxime	BEYAERT	Institut de Duve	Françoise BONTEMPS et Eric VAN DEN NESTE	Réévaluation de la voie ATR-p53 dans la leucémie lymphoïde chronique.
Hussein	CHALHOUB	Louvain drug reseach institute	Françoise VAN BAMBEKE	Impact of efflux mechanism on susceptibility and resistance to beta-lactam antibiotics in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : beyond the usual concepts.
Noémie	EMERIAU	institute of neuroscience	Nicolas TAJEDDINE	Deciphering the mechanism of action of Trastuzumab.
Camille	GOEMANS	Institut de Duve	Jean-François COLLET	Unraveling the reducing pathways in the cytoplasm of <i>Caulobacter crescentus</i> .
Gisueppina	GRIECO	Institut de Duve	Pierre COURTOY et Christophe PIERREUX	Type III-PI3-kinase/Vps34 is crucial for apical membrane targeting and function in kidney proximal tubules and thyroid.
Owein	GUILLEMOT-LEGRIS	Louvain drug reseach institute	Giulio MUCCIOLI	Etude du tonus inflammatoire au sein du système nerveux central et périphérique dans le cadre de l'obésité et du syndrome métabolique : rôle des lipides bioactifs.
Marc	HENNEQUART	Institut de Duve	Etienne DE PLAEN et Benoît VAN DEN EYNDE	Study of the different signalling pathways that lead to the constitutive expression of IDO in human cancer cells.
Manuel	JOHANNNS	Institut de Duve	Mark RIDER	Le composé '991', un activateur direct de l'AMPK, dans le contrôle de la gluconéogenèse hépatique.
Valentina	KALICHUK	Louvain drug reseach institute	Véronique PREAT	Design and selection of new targeting agents for delivering lipid nanocapsules to colorectal tumours.
Saikrishna	KANDALAM	Louvain drug reseach institute	Anne DES RIEUX	Pharmacologically active microcarriers (PAMs) and hydrogel combined to adult stem cells for spinal cord injury repair.
Elisabeth	LOSDYCK	Institut de Duve	Jean-Christophe RENAULD	Caractérisation fonctionnelle de mutants de la tyrosine kinase JAK3 impliqués dans le développement de leucémies lymphoblastiques aiguës et présentant différentes sensibilités aux inhibiteurs de JAKs.
Thomas	METZINGER	institut de recherche expérimentale et clinique	Chantal DESSY et Sandrine HORMAN	Etude des modifications du tonus vasculaire dans les artères de résistance et de conductance en réponse à l'hypertrophie cardiaque, et identification du rôle de l'AMPK dans la contractilité micro-vasculaire.
Marie-Aline	NEVEU	Louvain drug reseach institute	Bernard GALLEZ	Validation des méthodes d'imagerie non invasives 1) comme outils d'identification de profils métaboliques tumoraux; 2) comme biomarqueurs de réponses aux traitements ciblant le métabolisme tumoral
Michael	PEETERS	Institut de Duve	Thomas MICHIELS	Modulation de l'activité des kinases RSK par la protéine L du virus de Theiler et influence de ces kinases sur l'infection virale.
Vincent	VAN HEE	institut de recherche expérimentale et clinique	Pierre SONVEAUX	Validation of a tracer of lactate uptake for PET imaging : prediction and early assessment of tumor response to monocarboxylate transporter (MCT) inhibition.
Aiswarya	VISWANATH	Louvain drug reseach institute	Anne DES RIEUX	Dental stem cell delivery through new injectable matrices for spinal cord regeneration.



1. Manuel JOHANNES
2. Thomas METZINGER
3. Professeur Pierre GIANELLO
4. Marie-Aline NEVEU
5. Hussein CHALHOUB
6. Noémie EMERIAU

7. Owein GUILLEMOT-LEGRIS
8. Marc HENNEQUART
9. Elisabeth LOSDYCK
10. Michael PEETERS
11. Maxime BEYAERT
12. Vincent VAN HEE



Remise des Prix et Bourses 2017

L'appel à candidature pour les prix 2017 sera lancé le 18/04.

Les dossiers devront être introduits pour le **31 mai 2017**.

Réunion de Chirurgie Thoracique

24 Mars 2017 - Programme

Thème de la matinée Médiastin

- 08.00 Accueil des participants**
Docteur J. Lemaitre
CHU Ambroise Paré, Mons - Belgium
- 08.25 Introduction**
- Modérateurs :** **Professeur P. De Leyn**
KU Leuven - Belgium
Professeur M. Radermecker
CHU Sart-Tilman - ULg - Belgium
- 08.30 Anatomie du médiastin, relation entre topographie et nature de la lésion**
Professeur J. Deslauriers
Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Sainte-Foy, Canada
- 09.30 Le médiastin en radiologie : du plus simple au plus compliqué**
Professeur S. Alard
CHU Saint-Pierre - Belgium
- 10.00 Tumeurs germinales malignes du médiastin : diagnostic et traitement**
Professeur G. Massard
CHU Strasbourg - France
- 10.30 Pause - Visite des stands**
- 11.00 Kystes bronchogéniques : quand opérer ?**
Professeur P. Thomas
CHU Marseille - France
- 11.30 Les kystes du médiastin**
Professeur F. Le Pimpec-Barthes
CH Georges Pompidou, Paris - France
- 12.00 Traitement chirurgical des médiastinites aiguës de l'adulte**
Professeur D. Lardinois
CHU Bâle - Suisse

Thème de l'après-midi Thymus

- 12.30 Lunch**
- Modérateurs :** **Professeur M. Cappello**
CU Erasme - Belgium
Professeur D. Van Raemdonck
KUL Leuven - Belgium
- 14.00 Les classifications des thymomes**
Professeur P. Van Schil
UZ Antwerpen - Belgium
- 14.30 La myasthénie : «neurologue»**
Docteur M. Dagonnier
CHU Ambroise Paré, Mons - Belgium
- 14.45 Myasthénie et anesthésie**
Docteur A. Ducart
CHU Ambroise Paré, Mons - Belgium
- 15.00 Thymectomie : pratique au sein ESTS**
Professeur E. Ruffini
University of Torino - Italy
- 15.15 Thymectomie et myasthénie : où en est-on ?**
Professeur M. de Perrot
University of Toronto - Canada
- 15.30 Thymus : techniques chirurgicales**
Professeur S. Cassivi
Mayo Clinic - Rochester - USA
- 15.45 Stratégie et résultats en présence d'un carcinome thymique et récidive**
Professeur L. Brouchet
CHU Toulouse - France
- 16.00 Discussions & conclusions**

Renseignements pratiques

Accréditation demandée

Cette réunion scientifique est **gratuite sous réserve d'une inscription obligatoire**. Veuillez vous inscrire en envoyant vos coordonnées à Madame Hirsch :

- par e-mail - info@acta-medica-belgica.be
- par téléphone - 02/ 374.51.58
- par fax - 02/ 374.96.28

Votre réponse est souhaitée avant le vendredi 03 mars 2017

Adresse du jour

Le Val-Fayt
Rue de la Croycere, 21 // B - 7170 Fayt-lez-Manage

Organisateurs

Docteur P. Carlier (CHU Ambroise Paré) Docteur J. Lemaitre (CHU Ambroise Paré) Docteur A. Therasse (CHU Ambroise Paré) & Docteur I. Lardinois (CHU Saint Pierre).

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

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clefs et « key words »** et sera suivi du **prénom et du nom 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 ?
What is already known about the topic?
 2. Que nous apporte cet article ?
What does this article bring up for us?
- 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

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 authors' first-name 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?
Que savons-nous à ce propos ?
 2. What does this article bring up for us?
Que nous apporte cet article ?
- 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: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

Citing chapters: Buysschaert 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



Duloxetine Apotex[®]



Lorazetop[®] | lorazepam



Alpratop[®] | alprazolam



Celecoxib Apotex[®]



Diclofenac Apotex[®]



Diclotopic[®] | diclofenac gel



Simvastatine Apotex[®]



Atorvastatin Apotex[®]



Pravastatine Apotex[®]



Amlodipine Apotex[®]



Clopidogrel Apotex[®]



Sildenafil Apotex[®]



Ranomax[®] | tamsulosine



Donepezil Apotex[®]



Memantine Apotex[®]



Omeprazol Apotex[®]



Pantoprazol Apotex[®]



Movolax[®] | macrogol

APOTEX

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

Forxiga®	Prix public TVA incluse
Forxiga® 10 mg 28 compr.	45,76 €
Forxiga® 10 mg 98 compr.	141,51 €



forxiga
(dapagliflozine)

UNE NOUVELLE FAÇON DE
CONTRÔLER L'HYPERGLYCÉMIE
AVEC DES BÉNÉFICES ADDITIONNELS*, 1-5



Réduction puissante
de l'HbA_{1c}^{1,2}

Bénéfices additionnels*



Perte de poids¹



Diminution de
la pression artérielle¹

> 1.000.000
AVEC
forxiga
(dapagliflozine)
de patients traités

NS-Approval ID 1.008.840, Rev. date 09/2016

▼ 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. 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés; Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Forxiga 5 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec «5» gravé sur une face et «1427» gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec «10» gravé sur une face et «1428» gravé sur l'autre face. 4. DONNÉES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques: Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en Monothérapie: Lorsqu'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. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant 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 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). 4.2. Posologie et mode d'administration: Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). Populations particulières: Insuffisance rénale. L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité: Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun n'est révélé dosépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo*. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{1,2,3}; Infection des voies urinaires^{3,4,5}; Peu fréquent: Infection fongique. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline); Peu fréquent: Déplétion volumique^{6,7}; Soif⁸. Rare: Acidocétose diabétique; Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastrointestinales: Peu fréquent: Constipation; Sécheresse buccale. Classe de systèmes d'organes: Affections musculosquelettiques et systémiques: Fréquent: Douleur dorsale. Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: Dysurie; Polyurie⁹. Peu fréquent: Nycturie; Altération de la fonction rénale¹⁰. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent: Prurit vulvo vaginal¹¹; Prurit génital. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent: Augmentation de l'hématocrite¹²; Diminution de la clairance rénale de la créatinine¹³; Dyslipidémie. Peu fréquent: Élévation de la créatininémie¹⁴; Élévation de l'urémie¹⁵; Perte de poids. *Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés pré-définis: infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ¹Infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. ²La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés pré-définis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. ³La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ⁴Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo. ⁵La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5% versus 0,0%; HDL cholestérol 6,0% versus 2,7%; LDL cholestérol 2,9% versus -1,0%; triglycérides -2,7% versus -0,7%. Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. ⁶Rapportés chez > 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ⁷Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez > 0,2% des sujets et > 0,1% chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association avec le glibépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et le glibépiride (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glibépiride (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Déplétion volumique: Des effets associés à une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves survenues chez < 0,2% des patients, et se sont séparées de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Infections des voies urinaires: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Augmentation de la créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe >= 60 ml/min/1,73m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe >= 30 et < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Hormone parathyroïdienne (PTH): De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. Tumeurs malignes: Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50%) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50%), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagenicité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans): Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7% des patients traités par dapagliflozine et 3,8% des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volumique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7% et 0,8% des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). 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@afg-afmps.be; Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny - 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 MARCHÉ: AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Forxiga 5 mg; EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg; EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



Références: 1. RCP Forxiga®, dernière version. - 2. Inzucchi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015; 38:140-149. - 3. Bailey C, Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends in Pharmacological Sciences, February 2011, Vol. 32, No. 2. - 4. Wright EM, Am J Physiol Renal Physiol 2001; 280:F10-18. - 5. Gerich, JE, Diabetes Obes Metab 2000; 2:345-50. - 6. IMS Health data, March 2016. Forxiga® n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. ¹ versus placebo.

AstraZeneca