

AVRIL 2017

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



Louvain édicale

**Bipressil[®], une nouvelle association
en cardiovasculaire**

Traitement de la Maladie de Dupuytren

Cas cliniques

- **maladie d'Osler-Rendu-Weber**
- **syndrome ALCAPA**

Dermatologie

- **actualités dans le mélanome**

Le 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. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 154,3 mg de lactose anhydre. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 107,4 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Jardiance 10 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INFORMATIONS CLINIQUES Indications thérapeutiques** Jardiance est indiquée chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique - en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. **Posologie et mode d'administration Posologie** La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous et rubrique 4.4). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8). **Populations particulières Insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population (voir rubrique 5.2). **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP 4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). Liste des effets indésirables Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Prix public
30 x 10 mg	49,29 €
30 x 25 mg	49,29 €
100 x 10 mg	146,44 €
100 x 25 mg	146,44 €

Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie*

LA MORTALITÉ CV A UN NOUVEL ENNEMI^{1*}

38%

RRR DE MORTALITÉ CV

EN PLUS DU TRAITEMENT STANDARD^{1,2}

HR=0.62
(95% IC: 0.49, 0.77)
P<0.001



38% de réduction du risque de mortalité cardiovasculaire^{1*}

Jardiance®
(empagliflozine)



Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales ^a Infection des voies urinaires ^a		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) ^a	Soif		Acidocétose diabétique ^b
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)		
Affections vasculaires			Hypovolémie ^a	
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions ^a	Dysurie	
Investigations			Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire ^a Augmentation de l'hématocrite ^a Augmentation des lipides sériques ^a	

^a Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires. ^b Issu des données après commercialisation. ^c Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont redevvenues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement. ^d Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 %, pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %.

¹ Voir rubrique 4.4

Description de certains effets indésirables Hypoglycémie La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %, et tout au long des 52 semaines de l'étude). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédefinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédefinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. **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: adversedreactions@afago-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 **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018 Jardiance 25 mg comprimés pelliculés EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006 EU/1/14/930/007 EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 22 mai 2014 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

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. LENGELÉ 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

Avril 2017

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE

Bisoprolol et perindopril une nouvelle association originale et utile pour de nombreux patients

Agnès Pasquet 225

ORTHOPÉDIE ET TRAUMATOLOGIE

Comparative study of collagenase injections versus fasciectomy in Dupuytren's contracture: a 1-year follow-up

Alexandre Hupez, Christine Detrembleur, Fernand Van Innis, Serge Troussel, Xavier Libouton, Thierry Lequent 231

MALADIE RARE

Cas clinique et revue de la littérature

Une complication inhabituelle de la maladie d'Osler-Rendu-Weber

Edeline Kaze, François D'heygere 238

PÉDIATRIE

Cas clinique

Quand l'insuffisance cardiaque se cache derrière la bronchiolite

Georges de Bilderling, Claire Geurten, Jean. Evrard, François Kanen, Laurent Houtekie, Alain Poncelet, Karlien Carbonez, Stéphane Moniotte 245

PEAU'SE DERMATO

Diagnostic et traitement du mélanome

Laurine Sacré, Isabelle Tromme, Jean-François Baurain, Benoit Lengelé, Marie Baeck 250

- **Détection du mélanome par dermoscopie optique et digitalisée : épidémiologie en Belgique**

Isabelle Tromme 251

SOMMAIRE

Avril 2017

- **Nouveaux traitements du mélanome : en route vers la guérison**
Jean-François Baurain 252
- **Electrochimiothérapie**
Benoit Lengelé 256

IMAGE

Dorsalgies atypiques associées à une granulomatose avec polyangéite

Alexandre Jacquerie, Elodie Georges, Charlotte Van Ende, Gabriela Migali, Benoit Ghaye,
Michel Lambert 259

ANNONCE LIVRE

« À l'école du bien-être »

Isy Pelc 263

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. DONNÉES 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 (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée: patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérese des LDL). **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

NEW

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Preterax[®]

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL[®]

perindopril arginine



BISOPROLOL ET PERINDOPRIL, UNE NOUVELLE ASSOCIATION ORIGINALE ET UTILE POUR DE NOMBREUX PATIENTS

Agnès Pasquet

Louvain Med 2017; 136 (4): 225-228

Cet article présente l'association bisoprolol/perindopril (Bipressil®), ses indications, son positionnement et ses avantages dans le cadre des pathologies cardiovasculaires.

COMPARATIVE STUDY OF COLLAGENASE INJECTIONS VERSUS FASCIECTOMY IN DUPUYTREN'S CONTRACTURE: A 1-YEAR FOLLOW-UP

Alexandre Hupez, M.D., Christine Detrembleur, Ph.D., Fernand Van Innis, M.D., Serge Troussel, M.D., Xavier Libouton, M.D, Ph.D., Thierry Lequint, M.D.

Louvain Med 2017; 136 (4): 231-237

This study sought to evaluate the use of collagenase injections for Dupuytren's contracture (19 compared to fasciectomy, with 19 patients assessed in each group. We measured loss of metacarpophalangeal (MCP) and proximal interphalangeal (PIP) joint extension at baseline and 12 months post-injection, along with its impact on patients' daily life, pain, and satisfaction.

Whereas there was no significant between-group difference observed for loss of MCP joint extension, PIP joint extension proved lower for the surgical group compared to the injection group. The injection group exhibited significant improvements in terms of pain, daily activities, and satisfaction regarding the MCP joints, with no between-group differences observed for the PIP joints.

UNE COMPLICATION INHABITUELLE DE LA MALADIE D'OSLER-RENDU-WEBER

Edeline Kaze, François D'heygere

Louvain Med 2017; 136 (4): 238-243

Le syndrome combiné polypose juvénile/télangiectasie hémorragique héréditaire (*combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia, JP-HHT Syndrome*) est un syndrome rare causé par des mutations dans le gène MADH4. Les individus atteints présentent les manifestations cliniques des deux pathologies et sont exposés à un risque augmenté de cancer gastro-intestinal (1).

Nous rapportons le cas d'une patiente de 41 ans atteinte de la maladie d'Osler-Rendu-Weber, ou télangiectasie hémorragique héréditaire, qui s'est présentée en raison d'une forte douleur à l'hypochondre droit. Le bilan a dévoilé un adénome hépatocellulaire, probablement induit par la prise prolongée d'oestro-progestatif. Plus tard, une analyse génétique a révélé que la patiente est porteuse d'une mutation dans le gène MADH4. La patiente a ensuite développé un adénocarcinome du côlon.

À partir de ce cas unique, nous décrivons cette entité rare et mettons l'accent sur le rôle de la génétique dans la prise en charge des patients atteints de la polypose juvénile ou de la maladie d'Osler-Rendu-Weber.

QUAND L'INSUFFISANCE CARDIAQUE SE CACHE DERRIÈRE LA BRONCHIOLITE

Georges de Bilderling, Claire Geurten, Jean Evrard, François Kanen, Laurent Houtekie, Alain Poncelet, Karlien Carbonez, Stéphane Moniotte

Louvain Med 2017; 136 (4): 245-249

Une enfant de 2 mois se présente avec un tableau de bronchiolite. Une symptomatologie prolongée, des troubles alimentaires prédominants et surtout l'apparition d'un souffle cardiaque conduisent à la réalisation d'une échocardiographie et à la découverte d'un syndrome ALCAPA (*Anomalous Left Coronary Artery from Pulmonary Artery*). L'ALCAPA est une pathologie cardiaque rare mais sévère dont le diagnostic et le traitement précoces sont indispensables au bon pronostic. Un épisode de bronchiolite peut favoriser une décompensation cardiaque, et l'insuffisance cardiaque peut aussi mimer la bronchiolite.

Ce cas souligne l'importance d'un examen clinique complet et d'examen complémentaires orientés devant tout tableau respiratoire, surtout en cas de sévérité ou d'évolution inhabituelles.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU MÉLANOME

Laurine Sacré, Isabelle Tromme, Jean-François Baurain, Benoit Lengelé, Marie Baeck

Louvain Med 2017; 136 (4): 250-256

Nous rapportons le contenu de la réunion « PEAU'se dermatologique » du 26 janvier 2016, organisée par le service de dermatologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc et consacrée au diagnostic et aux nouvelles formes de traitement du mélanome.

Le Docteur I. Tromme nous expose les résultats de sa thèse relative à la détection du mélanome par dermocopie optique et digitalisée. Le Professeur J.F. Baurain nous apporte un éclairage sur les nouvelles thérapies systémiques disponibles pour les mélanomes métastatiques. Enfin, le Professeur B. Lengelé nous fait part de son expérience de l'électrochimiothérapie pour le traitement de tumeurs cutanées primitives ou métastatiques.

DORSALGIES ATYPIQUES ASSOCIÉES À UNE GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE

Alexandre Jacquerie, Elodie Georges, Charlotte Van Ende, Gabriela Migali, Benoit Ghaye, Michel Lambert

Louvain Med 2017; 136 (4): 259-261

Nous rapportons le cas d'une patiente de 43 ans se présentant pour des dorsalgies atypiques causées par une masse pseudo-tumorale paravertébrale confirmée à la biopsie, présentation rare de granulomatose avec polyangéite (GPA).

Bisoprolol et perindopril, une nouvelle association originale et utile pour de nombreux patients

Agnès Pasquet

Combining bisoprolol and perindopril proves to be an original and useful novelty for numerous patients

This article presents the association bisoprolol/perindopril (Bipressil®), along with its indications and advantages, in the cardiovascular disease setting.

KEY WORDS

Bisoprolol, perindopril, coronary artery disease

Cet article présente l'association bisoprolol/perindopril (Bipressil®), ses indications, son positionnement et ses avantages dans le cadre des pathologies cardiovasculaires.

Que nous apporte cet article ?

Cet article présente une nouvelle association thérapeutique : bisoprolol/perindopril ses indications, son intérêt.

Même si la mortalité cardiovasculaire a diminué ces dernières années, le traitement optimal de la maladie coronaire stable reste un défi. Selon les recommandations européennes, il devrait comprendre d'une part un bêta-bloquant pour son rôle dans le traitement et la prévention des épisodes ischémiques ouverts ou occultes, ainsi que dans l'amélioration de la capacité physique. D'autre part, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (ACE inhibiteur), chez les patients avec des comorbidités comme l'hypertension, l'insuffisance rénale, le diabète ou encore une insuffisance cardiaque (1).

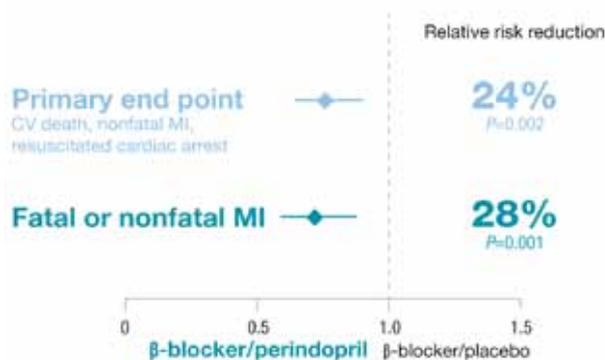
Y A-T-IL UN INTÉRÊT À ASSOCIER UN TRAITEMENT PAR UN ACE INHIBITEUR ET PAR UN BÊTA-BLOQUANT CHEZ UN PATIENT CORONARIEN ?

L'étude multicentrique EUROPA (2) avait démontré le bénéfice de la prise d'un ACE inhibiteur, le perindopril en l'occurrence, sur le devenir des patients coronariens à faible risque. Le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire, défini comme un décès cardiovasculaire, un infarctus ou un arrêt cardiaque, était réduit de 20% sur une période de 4 ans dans le groupe perindopril par rapport au groupe placebo. De même dans le groupe traité, le nombre d'infarctus mortels ou non mortels était réduit de 24% et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 41%.

Sur les 12.218 patients inclus dans Europa, près de 62%, soit 7.534 prenaient également des bêta-bloquants. Cette large population permet d'analyser l'effet de l'addition d'un ACE inhibiteur (le perindopril) à un traitement par bêta-bloquant sur le pronostic des patients. Le devenir des patients

avec bêta-bloquant et perindopril (3.789) est comparé à celui des 3.745 patients sous bêta-bloquant et placebo. Le traitement par l'association bêta-bloquant/perindopril permet de réduire de 24% le risque relatif d'un événement cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, infarctus non fatal, arrêt cardiaque ressuscité) par rapport au groupe bêta-bloquant/placebo. L'ajout de perindopril au bêta-bloquant réduit le risque d'infarctus mortel ou non mortel de 28% et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque de 45% (Figure 1). De même, les effets secondaires graves sont rares dans les deux groupes, les décès cardiovasculaires et les hospitalisations sont moins fréquents dans le groupe bêta-bloquant/perindopril. Les auteurs concluent que l'addition du perindopril à un traitement par bêta-bloquant ne s'accompagne pas d'une majoration des effets secondaires et entraîne une réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité par rapport à un traitement standard comprenant des bêta-bloquants (3).

Figure 1 : L'association de perindopril au bêta-bloquant permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires et d'infarctus du myocarde (2)



TRAITEMENTS MULTIPLES ET ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE

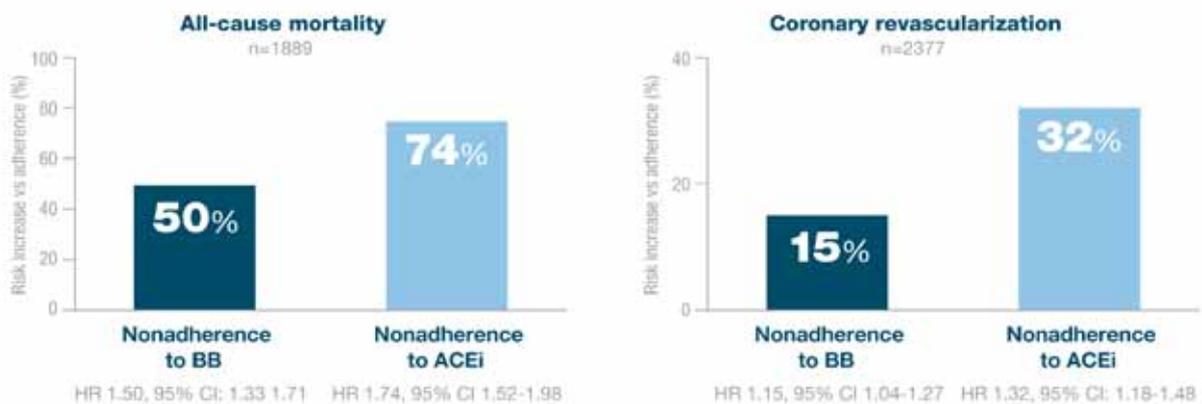
L'arsenal thérapeutique proposé aux patients coronariens comporte encore d'autres médicaments comme l'aspirine et un traitement hypolipémiant, auxquels s'ajoutent des traitements ciblant les facteurs de risque comme l'hypertension ou le diabète. Comme médecins, nous sommes tous convaincus que nos patients suivent les traitements prescrits. Malheureusement, la réalité est bien différente et la compliance thérapeutique ou la non-adhérence thérapeutique est un réel problème. Une étude réalisée par P.M. Ho chez des patients coronariens montrait un taux de non-observance au traitement prescrit de 28,8% pour les bêta-bloquants, de 21,6 % pour les ACE inhibiteurs et de 26% pour les statines. En clair, un patient coronarien sur cinq ne prend pas le traitement qui lui a été prescrit. Plus grave pour les patients, cette non-compliance au traitement s'accompagne d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, du nombre d'hospitalisations et de revascularisations myocardiques en comparaison avec les patients qui suivent leur traitement (4) (Figure 2).

Il n'y a pas que les patients coronariens qui « prennent quelques libertés avec le suivi de leur traitement ». Le problème de la compliance thérapeutique est un des problèmes majeurs dans le suivi de nombreux patients polymédiqués. C'est pourquoi l'amélioration de la compliance thérapeutique doit être une des cibles principales pour améliorer le devenir des patients. Une des solutions est de diminuer le nombre de médicaments « à avaler » par le patient chaque jour. Ceci peut être obtenu par l'utilisation de l'association de plusieurs substances actives dans le même comprimé.

BÊTA-BLOQUANT ET ACE INHIBITEUR UNE ASSOCIATION LOGIQUE !

Le rôle bénéfique des bêta-bloquants et en particulier du bisoprolol dans la maladie coronaire, dans l'hypertension et dans l'insuffisance cardiaque n'est plus à démontrer. Sa sélectivité (pas de modification de la résistance des voies

Figure 2 : Chez les patients coronariens la non-compliance au traitement s'accompagne d'une augmentation du risque d'événements (4)



aériennes, absence d'effets métaboliques liés à l'action sur les récepteurs bêta-2), l'absence d'effet inotrope négatif et sa longue durée d'action (une prise par jour est suffisante) en font un bêta-bloquant de premier choix. D'autre part, le perindopril et les ACE inhibiteurs ont également démontré un effet positif dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque, et l'étude EUROPA évoquée plus haut a confirmé l'intérêt du perindopril chez les patients coronariens stables. L'étude EUROASPIRE IV, qui reprend le traitement des patients coronariens dans 24 pays, montre que 86% reçoivent un traitement par bêta-bloquant et 65% un traitement par ACE inhibiteurs (5) (Figure 3).

Il existait déjà des associations fixes d'un bêta-bloquant et d'un diurétique thiazidé, mais celles-ci ne pouvaient être prescrites que dans l'hypertension artérielle. Bipressil® est la première association d'un bêta-bloquant, le bisoprolol, et d'un ACE inhibiteur, le perindopril (Figure 4).

Les deux molécules ont une longue durée d'action autorisant une seule prise quotidienne. Les 4 dosages disponibles associent bisoprolol 5mg ou 10mg avec perindopril 5mg ou 10mg. Les comprimés contenant bisoprolol 5mg sont sécables afin d'élargir les possibilités cliniques avec les dosages de 2,5mg/2,5mg et 2,5mg/5mg, soit 6 dosages au total.

L'utilisation d'une association en un seul comprimé, comme le Bipressil®, pourrait avoir les avantages suivants :

- une synergie entre les deux molécules donnant une efficacité plus élevée qu'en monothérapie ;
- les effets secondaires seraient moins importants puisque chaque molécule est utilisée à une dose plus faible qu'en monothérapie ;
- une meilleure compliance thérapeutique puisque le nombre de médicaments à prendre est moindre ;
- les préparations combinées sont moins chères.

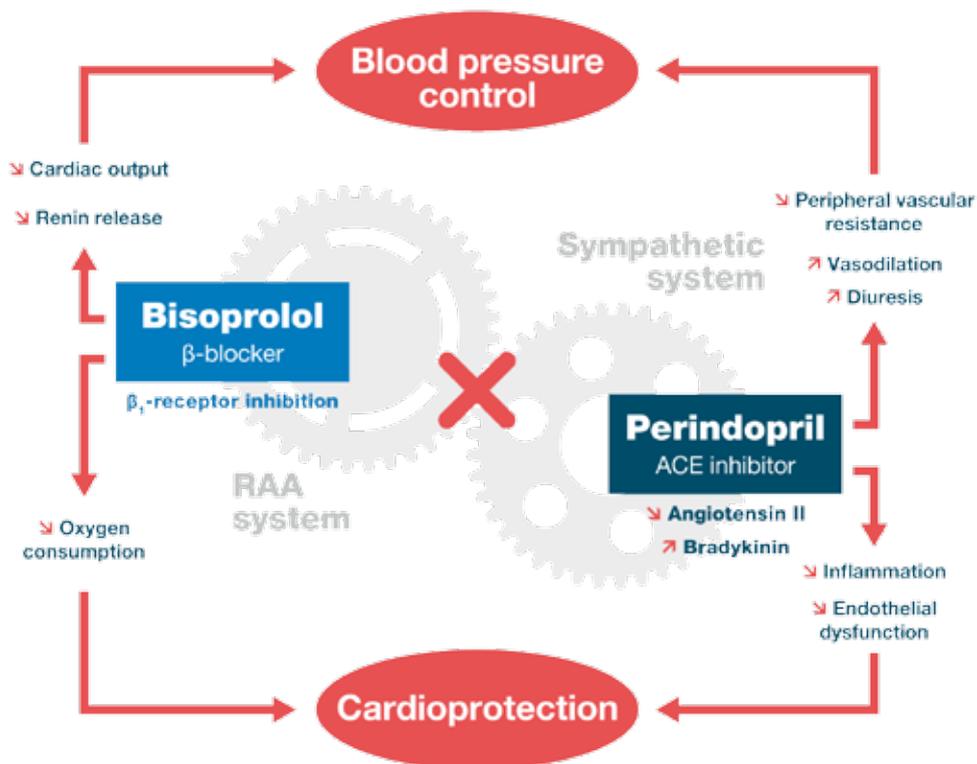
Figure 3 : Taux de traitement par bêta-bloquant et par ACE inhibiteurs chez les patients coronariens stables dans l'étude EUROASPIRE IV (5)



Figure 4 : Modes d'action complémentaires du bisoprolol et du perindopril

Graphe réalisé à partir des données de:

- Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd edition. Oxford, UK: OUP; 2009:395-396.
- Reiter MJ. Prog Cardiovasc Dis. 2004;47(1):11-33.
- Taddei S. Curr Med Res Opin. 2015;31(7):1245-1256.
- Ferrari R et al. Int J Cardiol. 2013;166:286-288.



AUSSI POUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE ...

Le traitement adéquat de l'hypertension artérielle est un autre défi. Or c'est l'un des facteurs de risque principaux de la maladie coronaire et de l'atteinte cardiovasculaire. Selon l'étude EUROASPIRE IV, 50% des patients coronariens n'atteindraient pas les objectifs thérapeutiques en matière de contrôle tensionnel (6). Plusieurs voies sont activées dans l'hypertension, dont le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. En cas de contrôle tensionnel imparfait, les recommandations européennes, proposent l'utilisation d'une bithérapie (7). Parmi celles-ci, l'association bêta-bloquant et ACE inhibiteur a été peu étudiée. Elle semble toutefois logique puisqu'elle crée une inhibition de deux voies impliquées dans l'hypertension et pourrait surtout être utile chez les patients coronariens et insuffisants cardiaques hypertendus.

Le traitement de l'insuffisance cardiaque est axé sur deux piliers importants : d'une part les bêta-bloquants pour freiner l'activation sympathique, et d'autre part les ACE inhibiteurs et la spironolactone pour bloquer le système rénine-angiotensine-aldostérone. Dès lors, dans les recommandations actuelles de l'ESC, les ACE inhibiteurs, la spironolactone et les bêta-bloquants sont considérés comme des traitements-clés dans le cadre de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (8). Dans ce cas également, chez les patients stables, l'association bisoprolol/perindopril pourrait être intéressante.

RÉFÉRENCES

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34:2949-3003.
2. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-788.
3. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons M, Fox KM : Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis *Am Heart J* 2015;170:1092-1098.
4. Ho MP, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox ThM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008 ; 155:772-779.
5. Kotseva K et al; EUROASPIRE Investigators. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(6):636-648.
6. Gyberg, V. et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14, 133.
7. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2013; 31, 1281-1357.
8. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC *Eur Heart J* 2016; 37 (27): 2129-2200.

CONCLUSION

Bisoprolol/perindopril (Bipressil®) est l'association originale d'un bêta-bloquant et d'un ACE inhibiteur à longues durées d'action autorisant une seule prise journalière. L'association de ces deux molécules dans le même comprimé est certainement un argument majeur pour favoriser la compliance des patients et maximaliser les bénéfices pour les patients. De nombreux patients pourraient en bénéficier car les indications de cette association sont : le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable (chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde et/ou de revascularisation), et/ou de l'insuffisance cardiaque chronique stable avec réduction de la fonction ventriculaire systolique gauche, chez les patients adultes déjà contrôlés par perindopril et bisoprolol. Bipressil® est donc indiqué tout au long du continuum cardiovasculaire : hypertension, maladie coronaire et insuffisance cardiaque.

RECOMMANDATION PRATIQUE

L'association bisoprolol/ perindopril (Bipressil®) est une nouvelle arme thérapeutique chez les patients coronariens, hypertendus et en insuffisance cardiaque stable. Sa formule « deux en un » devrait augmenter la compliance thérapeutique.

CORRESPONDANCE

Pr AGNÈS PASQUET

Cliniques universitaires Saint-Luc - Cardiologie
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
Agnes.pasquet@uclouvain.be

Comparative study of collagenase injections versus fasciectomy in Dupuytren's contracture: a 1-year follow-up

Alexandre Hupez^{a,b}, M.D., Christine Detrembleur^c, Ph.D, Fernand Van Innis^a, M.D., Serge Troussel^a, M.D., Xavier Libouton^{b,c}, M.D, Ph.D., Thierry Lequint^a, M.D.

Etude comparative de l'injection des collagénases et de l'aponévrectomie dans la maladie de Dupuytren : suivi à un an

Notre objectif était d'évaluer l'effet d'injections de collagénase dans la maladie de Dupuytren en comparaison avec la chirurgie d'aponévrectomie. 19 patients dans chaque groupe ont été évalués. Les gains de mobilité des patients opérés ou injectés au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes sont identiques, par contre il y a de moins bons résultats pour les patients injectés au niveau des articulations interphalangiennes. Les patients injectés au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes sont moins douloureux, plus satisfaits et ont de meilleurs scores aux AVJ. On n'observe pas de différence au niveau des articulations interphalangiennes.

MOTS-CLÉS

Aponévrectomie, collagénase, maladie de Dupuytren, évaluation fonctionnelle

This study sought to evaluate the use of collagenase injections for Dupuytren's contracture (19 compared to fasciectomy, with 19 patients assessed in each group. We measured loss of metacarpophalangeal (MCP) and proximal interphalangeal (PIP) joint extension at baseline and 12 months post-injection, along with its impact on patients' daily life, pain, and satisfaction.

Whereas there was no significant between-group difference observed for loss of MCP joint extension, PIP joint extension proved lower for the surgical group compared to the injection group. The injection group exhibited significant improvements in terms of pain, daily activities, and satisfaction regarding the MCP joints, with no between-group differences observed for the PIP joints.

What is already known about the topic?

Treatment for Dupuytren's contractures is mainly symptomatic, with fasciectomy being the reference surgical approach. As a new therapeutic alternative, collagenase injections are presently being proposed, although this new treatment option must still be validated by means of controlled trials.

What does this article bring up for us?

Our study findings allow us to better define, within the therapeutic arsenal available to date, the role of collagenase injections for MCP involvement in Dupuytren's disease. This novel treatment option is easy to use and quick in action, and can thus be applied at consultation.

Que savons-nous à ce propos ?

Le traitement des contractures dans la maladie de Dupuytren reste symptomatique. Le traitement de référence est la chirurgie par aponévrectomie. Les injections de collagénase commencent à être proposées comme traitement alternatif mais ce traitement doit encore être validé par plus d'études scientifiques.

Que nous apporte cet article ?

Nos résultats permettent de positionner l'utilisation des collagénases dans le paysage des thérapies existantes pour la maladie de Dupuytren au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes. Cette thérapeutique est facile à utiliser, rapide et peut se faire en consultation.

INTRODUCTION

Dupuytren's contracture (DC) is a connective tissue disorder caused by an excessive production of collagen in the palmar fascia. Advances in research over the last few decades have allowed for a better understanding of the cellular and molecular mechanisms that drive a healthy fascia to become a pathological fibrous tissue (1).

The process is progressive and begins with a proliferative phase during which fibroblasts transform into myofibroblasts. This phase is followed by the involution phase during which the myofibroblasts line up along tension lines. Finally, in the residual phase, myofibroblasts disappear, leaving thick bands of collagen. These different phases lead to the formation of nodules and contracted fibrous bands. As a result, irreducible flexion contractures occur at finger joints, with varying functional deficits that can sometimes be a severe handicap.

The prevalence of DC is estimated between 0.6 % and 31.6 % in Western countries (2). Its etiology is still uncertain. A genetic origin was considered base on research showing family cases and cases among twins, with an increased incidence of DC in Scandinavian countries (3). Factors contributing to the development of DC include the following: family history, age, weight or low BMI, diabetes, alcoholism, or repetitive strain injuries. The prevalence of Dupuytren's contracture is greater in men (2% of men after 40 years of age (8 to 9 men to 1 woman) and the age of disease onset is earlier in men (3). Evolution is slower in women (3), which explains why more men than women resort to therapy.

Treatment for DC remains symptomatic, as no cure currently exists. Therapeutic options are surgical fasciectomy or percutaneous needle fasciotomy. Choice of therapy depends on severity of the disease, patient age, comorbidities, the need for post-operative monitoring, or patient preferences (4). Open fasciectomy remains the most common technique. Regardless of the chosen

treatment modality, recurrence is very common given the progressively developing nature of Dupuytren's contracture. Numbers vary depending on the studies but frequency of recurrence after treatment is high in all cases.

Collagenase as a therapeutic alternative to surgery in Dupuytren's contracture seems like a promising option (1). Interest in this technique is growing, and the scientific literature has expanded (1,6). It was first approved in the USA by the Food and Drug Administration in 2010, and then in Europe by the European Medicines Agency. It arrived in Belgium in 2012 under the trade name Xiapex®.

The therapeutic principle of Xiapex® is based on an enzymatic process that associates two bacterial collagenases, AUX-I and AUX-II, isolated and purified from the anaerobic fermentation of the *Clostridium Histolyticum* strain. Administration of Xiapex® involves a single injection of the collagenase in a palpable pathological cord. Between 24-48 hours after injection, the finger is extended in order to facilitate cordal rupture (Figure 1A-B). Treatment effectiveness is evaluated by measuring the loss of extension with the help of a goniometer. A residual flexion of $\leq 5^\circ$ indicates treatment effectiveness.

The aim of this pilot study was to evaluate the use of collagenase as a new therapeutic technique in Dupuytren's contracture, and to compare it to fasciectomy, whose effectiveness is already well-established. Treatment impact was evaluated after one year on pain, daily activity and satisfaction to assess whether its introduction in the existing therapeutic landscape is justified.

MATERIAL/PATIENTS

We compared 19 patients who benefited from a collagenase injection (the Xiapex group) to 19 patients who benefited from the traditional open fasciectomy (the surgical group). All patients were treated by the same operator. The two groups were compared pre-treatment and post-treatment, both immediately following the

Figure 1A and 1B. Between 24-48 hours after injection of collagenase, the finger is extended in order to facilitate cordal rupture. : lupus érythémateux aigu



procedure and at 12 months. The study was approved by the local ethics committee (N° B40321523492) and the protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki. Our study is registered in clinical trial.gov PRS number NCT02355301.

The Xiapex group was made up of 17 men and 2 women with a mean age of 64 years (SD 8). No patient had previously received another type of treatment for Dupuytren's contracture. Fifteen patients benefited from a metacarpophalangeal (MCP) injection; the remaining four received proximal interphalangeal (PIP) injections. Injections took place at D5 for eight patients, D4 for seven patients, D3 for one patient and D2 for the last patient. Two patients had both D4 and D5 damage. Only one of the two digits was treated by injection.

The surgical group also consisted in 19 patients, made up of 15 men and 4 women. Mean age was 60.4 years (SD 12). Twelve MCPs and sixteen PIPs were treated. Multiple cords or multiple digits were therefore treated in the same patient in the same surgical time.

METHODS

We first conducted student's t-tests to verify homogeneity between groups (Xiapex and surgical) who benefited from an intervention at either the MCP or the PIP joint. That is, we examined whether groups were equal in terms of age and pre-treatment joint mobility in extension (variables were expressed in terms of loss of extension). Subsequently, we evaluated whether the different treatments resulted greater or less joint mobility by comparing loss of extension results both pre- and post-treatment (immediate post-treatment and at 12 months). We performed a two-way repeated measures ANOVA (time x treatment). The p-value of the interaction was interpreted. For each analysis, normality of distribution and equal variances were tested with the Shapiro-Wilk test. Variables are expressed as means with standard deviation.

Finally, we examined whether the two treatments differed in terms of pain (via the Visual Analogue Scale, or VAS score), daily life activities (via the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand, or DASH score), and satisfaction (via a scale ranging from 0 to 5). Data were recorded during the post-treatment period at 12 months. We conducted a rank sum tests for this data as distribution normality and equality of variances were not respected. In addition, given certain scores were expressed as ordinal data (satisfaction), we expressed results as medians and interquartile ranges. Significance level was set at 0.05.

RESULTS

LOSS OF EXTENSION BETWEEN THE XIAPEX GROUP AND THE SURGICAL GROUP, PRE- AND POST-TREATMENT

We first checked to see that both groups were homogenous pre-treatment. No significant differences were observed between the two cohorts (see Table 1). Regarding loss of extension immediate post-treatment for the MCP group (see Table 2), residual loss of extension was measured at $0.0^\circ (\pm 0.0)$ in operated patients, versus $4.9^\circ (\pm 15.5)$ for injected patients ($p = 0.36$). At 12 months post-treatment, residual extension was $13.4^\circ (\pm 12.9)$ in operated patients, versus $7.5^\circ (\pm 20.6)$ in injected patients ($p = 0.09$). Therefore, no significant difference was found between the two groups, both in the immediate post-treatment period and at 12 months.

As for loss of extension immediate post-treatment for the PIP group (see Table 2), residual loss of extension was measured at $5.0^\circ (\pm 7.9)$ in operated patients versus $10.0^\circ (\pm 20.0)$ for injected patients ($p = 0.42$). A 12 months post-treatment, residual loss of extension was $7.4^\circ (\pm 7.1)$ in operated patients, versus $48.5^\circ (\pm 25.4)$ in injected patients ($p = 0.01$). A non-significant difference was therefore observed between these two techniques in the immediate post-treatment period, while a significant difference was observed at 12 months post-treatment, with less extension deficit in the surgical group ($p < 0.05$).

Tableau 1 : Results of Student's t-test on loss of extension and age in MCP and PIP groups in pre-treatment. Verification of the homogeneity of the groups

MCP	Surgery	Xiapex	P value
Loss of Extension (°)	38.9 ± 21.0	53.7 ± 22.5	0.09
Age (years)	60.1 ± 12.3	63.4 ± 8.0	0.41
PIP			
Loss of Extension (°)	55.3 ± 23.7	71.0 ± 24.2	0.25
Age (years)	60.4 ± 12.2	57.8 ± 7.2	0.69

Data are expressed as mean ± standard deviation

Tableau 2 : Results of two-way repeated measures ANOVA for interaction on loss of extension in MCP and PIP groups

MCP	Surgery		Xiapex		P value
Loss of Extension (°)	Pre	Post	Pre	Post	
Immediate	38.9 ± 21.0	0.0 ± 0.0	53.7 ± 22.5	4.9 ± 15.5	0.36
12 months	38.9 ± 21.0	13.4 ± 12.9	53.7 ± 22.5	7.5 ± 20.6	0.09
PIP					
Immediate	55.3 ± 23.7	5.0 ± 7.9	71.0 ± 24.2	10.0 ± 20.0	0.42
12 months	55.3 ± 23.7	7.4 ± 7.1	71.0 ± 24.2	48.5 ± 25.4	0.01

Significant values are in bold

Data are expressed as mean ± standard deviation

SUBJECTIVE DATA BETWEEN THE XIAPEX GROUP AND THE SURGICAL GROUP, POST-TREATMENT

Concerning subjective data in patients with MCP damage (see Table 3), the VAS scale showed a median score of 3 out of 10 [0.75-5.0] for operated patients and 0 out of 10 [0.0-2.0] for patients having received an injection. This difference was significantly different ($p = 0.02$), with less pain in the Xiapex group. The DASH score was also significantly lower in the Xiapex group (2.3 [0.0-14.7]) compared to the operated group (18.2 [9.4-38.2]), $p = 0.02$. Lastly, patient satisfaction, evaluated on a scale of 0 to 5, was significantly higher ($p = 0.0004$) in Xiapex patients (5 out of 5 [4.0-5.0]), compared to the operated group (2 out of 5 [1.0-4.0]).

Finally, regarding subjective data in patients with PIP damage (see Table 3), the VAS scale showed a median score of 0 out of 10 [0.0-1.25] for operated patients and 0 out of 10 [0.0-0.75] for Xiapex patients. This difference was not significantly different ($p = 0.91$); no significant difference was therefore observed between the two techniques in terms of pain for the PIP joint. The DASH score was 2.24 [0-20.4] for operated patients and 10.7 [2.5-23.3] for Xiapex patients, which was also non-significant ($p = 0.61$). Patient satisfaction was 3 out of 5 [1.5-5.0] for operated patients versus 2 out of 5 for the injected group [0.25-4.5], with no significant difference between these two groups ($p = 0.52$).

Tableau 3 : Results of rank sum test on functional scores for MCP and PIP groups in post-treatment at 12 months

Functional Scores	Surgery	Xiapex	P value
MCP			
VAS (cm)	3 [0.75-5.0]	0.0 [0.0-2.0]	0.02
DASH Score /100	18.2 [9.4-38.2]	2.3 [0.0-14.7]	0.02
Satisfaction /5	2 [1.0-4.0]	5.0 [4.0-5.0]	0.004
PIP			
VAS (cm)	0 [0-1.25]	0 [0-0.75]	0.91
DASH Score /100	2.25 [0-20.4]	10.7 [2.5-23.3]	0.61
Satisfaction /5	3 [1.5-5.0]	2 [0.25-4.5]	0.52

Significant values are in bold

Data are expressed in median ± interquartile range 25-75%

DISCUSSION

From this pilot study, our results show that collagenase injection is an effective treatment with which patients are satisfied and that has few major side-effects. It is important, however, to distinguish results at the MCP joint, which showed very favorable results, and the PIP joint, for which the gain in extension and patient satisfaction were less favorable. PIPs are generally more susceptible to joint stiffness, which could explain this difference.

COMPARISON WITH THE LITERATURE: COLLAGENASE, SURGERY AND NEEDLE FASCIOTOMY

Our results are encouraging and are consistent with other studies. The CORDLESS study (6) is a retrospective, multicenter study based on the follow-up at 2, 3, 4, and 5 years of patients who received a collagenase injection in various clinical studies. A loss of extension $\leq 5^\circ$ after injection was defined a successful treatment. Recurrence was defined as a contracture $> 20^\circ$ with a palpable cord, or a case requiring a secondary medical intervention or surgery to correct the new contracture or its aggravation. Results after 5 years have just been published, with a cohort of 644 patients for a total of 1081 treated digits. 623 digits were successfully treated. At 5 years, 47 % (291/623 digits) showed recurrence: 39% (178/451) of MCPs and 66 % (113/172) of PIPs. Of the cases that showed recurrence, 53 % of patients underwent additional treatment (fasciectomy, additional injection, or other). Only one complication attributable to the collagenase injection was observed (cutaneous atrophy at the injection site). The results of this study confirm that recurrence rates of collagenase injections are comparable to recurrence rates of surgical interventions published in the literature⁵. CORDLESS study concludes that effectiveness is comparable between the two treatments for MCP. It also highlights the less favorable results of collagenase injections at the PIP level.

When comparing to surgery, for patients with MCP damage, our results show that collagenase injections are just as effective in terms of increased extension, both in the immediate post-treatment period and at 12 months. Moreover, in terms of pain, functionality and patient satisfaction, the injection method showed favorable results. This could be explained by the fact that the intervention is generally less cumbersome for the patient. For patients with PIP damage, both treatments are equally effective during the immediate post-treatment period, but at 12 months, there is a sharp decline in extension increase, indicating the high recurrence rate of collagenase injections within this group (75%). This recurrence rate most likely had a negative effect on functionality and patient satisfaction for the injected group. Nonetheless, pain scores were identical for both groups.

These results lead us to conclude that collagenase injections are an appropriate alternative to surgery when treating Dupuytren's contracture at the MCP level. Results are much less encouraging at the PIP level, as previously described (6). Collagenase injections are advantageous in

terms of ease of use, reproducibility, and its simple post-intervention procedures. Although it was not the case in our study, injections can be carried out during consultations, under local anesthesia, without hospitalization. In most cases, no monitoring of wound or dressing needs to be organized. However, with some patients, it is necessary to remain cautious and to establish a regular monitoring of the wounds. Some studies even claim there is limited need for physical therapy and splints (5).

Collagenase injections are often compared to needle fasciotomy. This technique is uncommon in Belgium. Mostly used in France, it has a long term recurrence rate that ranges from 60 to 85 %. Both procedures are simple, reproducible and easily manageable for the patient. While they are considered competing options, studies comparing collagenase injections to needle fasciotomy are scant.

COMPARING TREATMENT OPTIONS IN TERMS OF FINANCIAL COST

As both treatments appear to have similar results with regards to effectiveness, it is important to evaluate the differences in terms of cost. Some studies have considered the budget impact of these two procedures. An American study (7) was conducted to compare cost-effectiveness between needle fasciotomy, fasciectomy and collagenase injections. Collagenase injections are financially advantageous when the price is less than \$945, given the recurrence rates previously reported in clinical results. If recurrence rates were to increase, collagenase injections would lose their financial value compared to needle fasciotomy.

In addition, a Spanish study (8) looked at the financial impact of collagenase injections compared to surgery, this time accounting for all costs relative to the overall care of the patient for both techniques (consultation, administration, hospitalization, post-procedure care, medications and rehabilitation). Average cost of collagenase injections was €1220 (including four consultations and 1.5 bottles for each treated digit), with a minimum of €898 (1.1 bottles/digit, and 3 visits). Average cost of fasciectomy was €2250 (€1703 for outpatient care and €2467 with hospitalization). The cumulative study over 3 years showed that budget impact was significantly less for collagenase injections. Let us note a potential conflict of interest by the authors considering sponsorship by a pharmaceutical company.

In Belgium, the amount charged to the patient for the product is €25. Health insurance covers €700. In order to obtain reimbursement, the surgeon measure with goniometer a retraction in flexum of 20° on one joint. Only two joints can be damaged per hand. A clinical report and a photograph must be included in the file. A maximum of 3 injections are reimbursed by hand every year with a cumulative maximum of 8 bottles by hand reached over the years. Injections must be performed by an orthopedic surgeon or a plastic surgeon experienced in treating Dupuytren's contracture, with specific training in Xiapex injections (9).

COMPARING TREATMENTS IN TERMS OF COMPLICATIONS

In terms of complications, when monitoring our patients, we observed minimal complications, namely self-limiting local edema and/or bruising. The extension maneuver of the finger, performed after 24-48 hours, caused a skin tear in four cases (21 %, see Figure 1A-B & 2). One case of algodystrophy was reported. No tendon ruptures were reported.

The literature has shown that in terms of risk, collagenase injections are top ranking (see Table 4) given their minor complications and short recovery time. Open fasciotomy

Figure 2 : Skin tears after extension procedure



has complications linked inherently to surgery and wound, such as nerve damage, infection, stiffness and a longer recovery time. Tendon rupture, nerve damage and bruising are also potential complications linked to needle fasciotomy. Nonetheless, needle fasciotomy remains a simple, reproducible and inexpensive technique that can be conducted on several digits simultaneously.

LIMITS

The results of this pilot study should be confirmed on a larger cohort of subjects especially concerning PIP patients. Moreover, the loss of extension is most important (but not significant) for Xiapex group. Most affected patients should be integrated at the outset in the surgery group. In addition, it would be interesting to evaluate the functional effect of treatment pre and post processing.

CONCLUSION

The collected data helped attain the goal of this study, which was to position the use of collagenase injections within the landscape of existing therapies for Dupuytren's contracture.

Collagenase injections show a similar effectiveness to the surgical alternative when treating symptomatic cords at the MCP joint. For the PIP joint, results were less promising but the collagenase injections remain quite acceptable with a noticeable improvement. This treatment is an alternative to consider compared with surgery, especially if wearing removable brace is prescribed for a long period after the injection to keep the result obtained after the finger stretch.

Collagenase injection may nevertheless be suggested to PIP patients with comorbidity. The technique is simple, minimally invasive, and is less cumbersome for the patient. It allows fast recovery and does not require wound monitoring. As such, collagenase injections seem to be a realistic alternative to open surgery.

Tableau 4 : Relative risk of complications in Dupuytren's contracture (10)

Complications	Needle Fasciotomy	Collagenase	Fasciotomy
Nerve damage	+	-	+++
Infection	-	-	+
Stiffness	-	-	++
Wound failure/split	++	+++	+
Blood blister	+	++	-
Recovery Time	+	+	+++
Tendon Rupture	+	+	-
Recurrence	++++	+++	+++

Current literature on collagenase injections is flourishing, which will allow for more and more long-term data with regards to recurrence rates, thus increasing the procedures' reliability, which may subsequently broaden its use. The budget component remains to be explored in order to determine the optimal treatment in terms of cost-effectiveness, especially when accounting for the inevitable recurrences within each treatment option.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les injections de collagénase montrent de bons résultats similaires à la chirurgie mais principalement pour les articulations métacarpo-phalangiennes. Cette technique est facile, peu invasive, rapide et peut se faire en consultation. Elle est trop peu utilisée dans notre pays.

RÉFÉRENCES

1. Hentz VR. Collagenase injections for treatment of Dupuytren disease. *Hand Clin* 2014; 30(1):25-32.
2. Lanting R, Broekstra DC, Werker PM, van den Heuvel ER. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of Dupuytren disease in the general population of Western countries. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:593-603.
3. Pajardi G. Dupuytren's disease. *Fessh International Course* 2015;82-170.
4. Denkler K. Surgical complications associated with fasciectomy for Dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. *Eplasty* 2010;10:116-33.
5. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J; CORD I Study Group. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009;361(10):968-79.
6. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg Am* 2015;40(8):1597-605.
7. Chen NC, Shauver MJ, Chung KC. Cost-effectiveness of open partial fasciectomy, needle fasciotomy, and collagenase injection for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am* 2011;36:1826-34.
8. De Salas-Cansado M, Cuadros M, Del Cerro M, Arandes JM. Budget impact analysis in Spanish patients with Dupuytren's contracture: Fasciectomy vs. collagenase *Clostridium histolyticum*. *Chirurgie de la main* 2013;32:68-73.
9. Warwick D. Dupuytren's Disease. *FESSH Instructional Course* 2015. Edizioni Medico Scientifiche, 2015.
10. Warwick D. Final Thoughts. In: Giorgio Pajardi. Dupuytren's disease. *FESSH International Course* 2015. Edizioni Medico Scientifiche. 2015, p. 238.

AFFILIATIONS

- a Grand Hôpital de Charleroi, Department of Orthopedics, Grand Rue 3, 6000 Charleroi, Belgium. Email : Email fernand.van.innis@skynet.be; serge.troussel@gmail.com and Tleq@hotmail.com ;
- b Cliniques universitaires Saint-Luc, Department of Orthopedics and Traumatology, Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussels, Belgium. Email : alexandre.hupez@student.uclouvain.be; Xavier.Libouton@uclouvain.be
- c Université catholique de Louvain, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique IREC, Pôle Computer Assisted Robotic Surgery pole CARS, avenue Mounier 53, B15307, 1200 Brussels, Belgium. Email : christine.detrembleur@uclouvain.be

CORRESPONDANCE

Pr CHRISTINE DETREMBLEUR

Université catholique de Louvain, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique IREC, Pôle Computer Assisted Robotic Surgery pole CARS, avenue Mounier 53, B15307, 1200 Brussels, Belgium.
Email : christine.detrembleur@uclouvain.be

Une complication inhabituelle de la maladie d'Osler-Rendu-Weber

Edeline Kaze¹, François D'heygere²

Unusual complication of Osler-Weber-Rendu disease

The combined syndrome of juvenile polyposis / inherited hemorrhagic telangiectasia (JD-HHT Syndrome) is rare, caused by mutations in the MADH4 gene. Affected individuals exhibit the clinical manifestations of both pathologies and are at increased risk of gastrointestinal cancer (1).

We report the case of a 41-year-old woman with Osler-Weber-Rendu disease, or hereditary hemorrhagic telangiectasia, who presented with severe pain in the right hypochondrium. The clinical investigations showed the presence of a hepatocellular adenoma, probably induced by prolonged estrogen-progestogen intake. At a later time, genetic analysis revealed that the patient carried a mutation in the MADH4 gene. Afterwards, the patient was found to suffer from colon adenocarcinoma.

Based on this unique case, we describe the features of this rare clinical entity and focus on the role of genetics in the management of patients with juvenile polyposis or Osler-Weber-Rendu disease.

KEY WORDS

Hereditary hemorrhagic telangiectasia, juvenile polyposis, MADH4, SMAD4, colon adenocarcinoma

Le syndrome combiné polypose juvénile/télangiectasie hémorragique héréditaire (*combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia, JP-HHT Syndrome*) est un syndrome rare causé par des mutations dans le gène MADH4. Les individus atteints présentent les manifestations cliniques des deux pathologies et sont exposés à un risque augmenté de cancer gastro-intestinal (1).

Nous rapportons le cas d'une patiente de 41 ans atteinte de la maladie d'Osler-Rendu-Weber, ou télangiectasie hémorragique héréditaire, qui s'est présentée en raison d'une forte douleur à l'hypochondre droit. Le bilan a dévoilé un adénome hépatocellulaire, probablement induit par la prise prolongée d'oestro-progestatif. Plus tard, une analyse génétique a révélé que la patiente est porteuse d'une mutation dans le gène MADH4. La patiente a ensuite développé un adénocarcinome du côlon.

À partir de ce cas unique, nous décrivons cette entité rare et mettons l'accent sur le rôle de la génétique dans la prise en charge des patients atteints de la polypose juvénile ou de la maladie d'Osler-Rendu-Weber.

Que savons-nous à ce propos ?

La polypose juvénile et la télangiectasie hémorragique héréditaire font partie d'un syndrome combiné chez certains individus porteurs d'une mutation dans le gène MADH4.

Que nous apporte cet article ?

À partir d'une revue de la littérature, cet article nous informe sur cette entité rare et confronte les données publiées avec les données observées.

What is already known about the topic?

Juvenile polyposis and inherited hemorrhagic telangiectasia may be part of a combined syndrome in individuals carrying a mutation in the MADH4 gene.

What does this article bring up for us?

Based on a review of the literature, this article provides us with information on this rare clinical entity, while comparing published data and our own observations.

INTRODUCTION

Le syndrome combiné polypose juvénile/télangiectasie hémorragique héréditaire (*combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia, JP-HHT Syndrome*) est décrit pour la première fois en 2004 par Gallione *et al.* (1). Les individus atteints présentent les manifestations cliniques des deux pathologies et sont exposés à un risque augmenté de cancer gastro-intestinal.

Cette entité rare est causée par des mutations dans le gène MADH4, qui code pour une protéine, SMAD4, impliquée dans la voie de signalisation TGF- β (1). La prévalence de ce syndrome n'est pas connue. Toutefois, approximativement 20% des individus atteints de la polypose juvénile sont mutés pour ce gène (2). Et seuls 1 à 2% des patients avec la maladie d'Osler-Rendu-Weber sont mutés pour MADH4 (3).

Le but de cet article est de présenter ce syndrome peu connu et de souligner les implications qui en découlent dans la prise en charge des patients atteints de la polypose juvénile ou de la maladie d'Osler-Rendu-Weber.

CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 41 ans, et atteinte de la HHT, est suivie en gastro-entérologie pour anémie ferriprive chronique. Depuis l'âge de 16 ans, elle présente des télangiectasies au niveau de la langue, des lèvres et des gencives (Figures 1 et 2) ainsi que des épistaxis

Figure 1 : Télangiectasies au niveau de la cavité buccale



Figure 2 : Télangiectasies au niveau de la cavité buccale

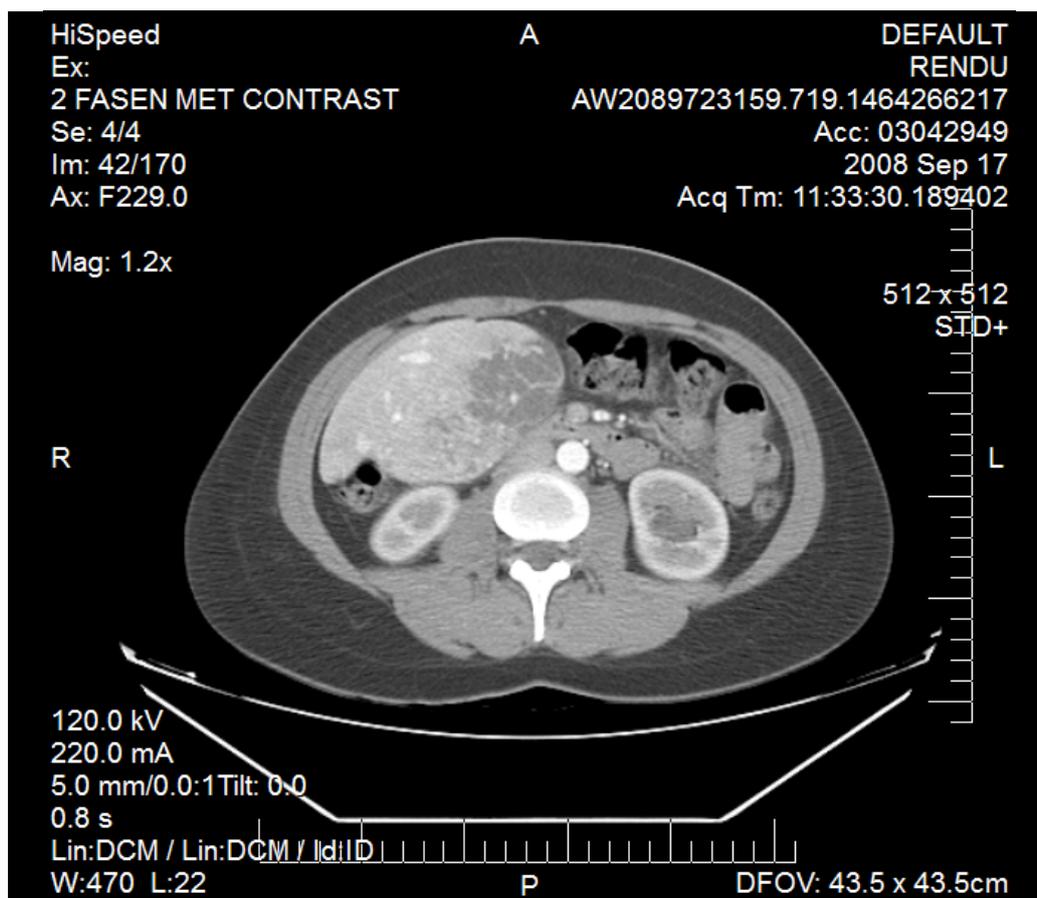


quotidiennes et des gingivorragies. La patiente a subi plusieurs cautérisations électriques pour ses épistaxis, une pilule à base d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel (Microgynon 50[®]) a également été instaurée. Malgré ces mesures, les saignements ne sont pas contrôlés et sont responsables d'une anémie ferriprive chronique qui justifie des injections intraveineuses de fer mensuellement. Le taux d'hémoglobine est maintenu entre 9 et 10g/dl.

En 2008, la patiente se présente à la consultation pour une douleur brutale à l'hypochondre droit. Cliniquement, on note une masse palpable au niveau du lobe droit du foie. La biologie montre une anémie ferriprive : Hb 9,8 g/dl, Ferritine 4 $\mu\text{g/l}$ (normale : 10-270 $\mu\text{g/l}$) Volume globulaire moyen 75 μm^3 (normale : 85-95 μm^3) avec des GGT augmentées à 177 U/L (normale : 11-50 U/L). Face à ce tableau, une IRM hépatique et un scanner abdominal sont réalisés. Ceux-ci objectivent une masse appendue au lobe droit du foie avec un contenu inhomogène en son centre (Figure 3). En outre, on visualise des vaisseaux hépatiques tortueux et des malformations artério-veineuses, témoins de la HHT. Un adénome compliqué, une thrombose d'une malformation artério-veineuse ou encore une pathologie tumorale sont suspectés. Une résection laparoscopique a lieu et l'analyse histologique confirme un adénome hépatocellulaire. En raison de cette découverte, la pilule oestro-progestative est arrêtée.

En 2010, une exploration digestive est réalisée. La gastro-duodénoscopie montre des lésions angiodysplasiques

Figure 3 : CT abdominal avec injection de produit de contraste montrant une volumineuse masse inhomogène au contenu hypodense appendue au segment 6 du foie



au niveau de l'estomac et du duodénum. Celles-ci sont traitées par coagulation au plasma d'argon (APC). La colonoscopie est sans particularité. Aucune hémorragie n'est visualisée.

Un an plus tard, la patiente est référée au Centre de Référence pour la maladie d'Osler-Rendu à Lyon où une analyse génétique à la recherche d'une mutation dans le gène MADH4 est effectuée. L'analyse révèle que la patiente est porteuse d'une mutation dans ce gène. Les experts recommandent une surveillance régulière du tractus digestif. L'examen endoscopique de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon réalisé cette année-là s'avère négatif.

En 2014, on procède à un nouveau dépistage. La gastro-duodénoscopie montre plusieurs polypes d'aspect bénin localisés dans le duodénum. Le plus gros est biopsié et se révèle être un polype hyperplasique. La colonoscopie quant à elle, met en évidence deux polypes au niveau du côlon transverse qui sont enlevés ainsi qu'une troisième lésion polypoïde de plusieurs centimètres, non résecable, à hauteur de la valvule iléo-caecale. L'analyse anatomopathologique montre que les polypes coliques sont des hamartomes, la biopsie du caecum met en évidence un adénocarcinome.

Le bilan d'extension confirme la présence d'un processus tumoral au niveau du caecum, sans métastase à distance. Le dosage du CEA est normal.

Une hémicolectomie droite par coelioscopie est alors décidée. L'examen histologique de la pièce opératoire décèle un adénocarcinome intra-muqueux de 3,5 cm de diamètre. Les marges de résection sont saines. 25 ganglions sont réséqués, aucun d'entre eux n'est envahi. Il n'y a pas de perméation lymphatique. Le stade tumoral établi est pTisN0M0.

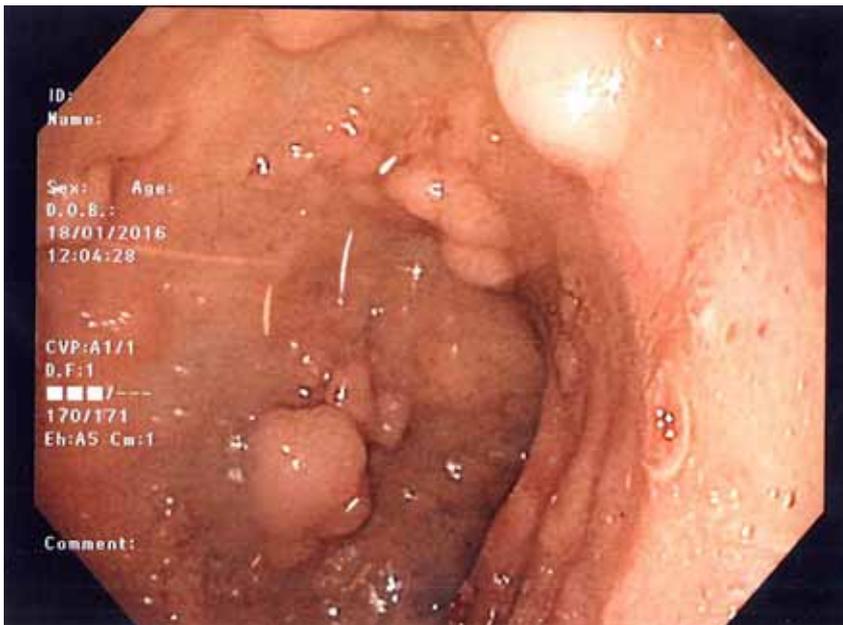
En janvier 2016, un premier contrôle post-opératoire ne montre pas de récurrence de polypes à la colonoscopie. La gastro-duodénoscopie révèle plusieurs polypes duodénaux sans malignité (figure 4). Un second contrôle, un an plus tard, se révèle rassurant.

DISCUSSION ET CONCLUSION

La HHT est une dysplasie vasculaire à transmission autosomique dominante qui affecte une personne sur 5000 à 8000 (4-5). Elle se caractérise par des épistaxis, des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artério-veineuses (MAV) viscérales. Son expressivité est variable et sa pénétrance est liée à l'âge (6).

L'épistaxis est la manifestation la plus fréquente et atteint la grande majorité des patients. Elle est spontanée, récidivante et est due aux télangiectasies présentes dans la muqueuse nasale. Ces saignements peuvent

Figure 4 : Polypes duodénaux



mener, comme dans le cas présenté, à une anémie chronique nécessitant une supplémentation en fer ou des transfusions (7).

Les tégangiectasies sont multiples et typiquement localisées sur la face, les lèvres, la cavité buccale, le nez et les doigts (6). Elles peuvent également être localisées tout au long du tractus gastro-intestinal où elles peuvent causer des hémorragies se manifestant en général à partir de 50-60 ans (8). L'atteinte gastro-intestinale se manifeste moins fréquemment par des angiodysplasies, ce qui fut le cas pour notre patiente, ou des MAV (7).

Les malformations artério-veineuses sont présentes principalement dans le poumon, le foie, le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal (3).

Le diagnostic de HHT est un diagnostic clinique basé sur les critères de consensus international de Curaçao (9).

- (i) Épistaxis récurrentes et spontanées.
- (ii) Tégangiectasies multiples localisées à des endroits typiques (lèvres, cavité orale, doigts, nez).
- (iii) Lésions viscérales (tégangiectasies gastro-intestinales avec ou sans saignements, mav pulmonaire, hépatique, cérébral, spinal).
- (iv) Histoire familiale positive d'HHT (un apparenté du premier degré avec HHT).

Le diagnostic est certain lorsqu'au moins trois critères sont remplis. Il est possible ou suspecté en présence de deux critères et improbable lorsque moins de deux critères sont présents.

Le dépistage des MAV pulmonaires et cérébrales est recommandé chez tous les patients avec un diagnostic possible ou confirmé d'HHT étant donné les complications mortelles qu'elles peuvent engendrer (10).

Notre patiente présente une HHT avec épistaxis, tégangiectasies cutanéomuqueuses et atteintes viscérales.

Notons que l'anamnèse familiale est négative pour la HHT.

L'atteinte hépatique reste asymptomatique chez la grande majorité des patients (11) et se caractérise par des shunts intra hépatiques (12) : trois types de shunts peuvent être observés: shunt artério-veineux (entre l'artère hépatique et les veines hépatiques) shunt artério-portal (entre l'artère hépatique et la veine porte) et shunt porto-veineux (entre le tronc porte et les veines hépatiques). Ces shunts peuvent se manifester par une insuffisance cardiaque à haut débit, une hypertension portale, une cholangiopathie ischémique ou encore une encéphalopathie. L'atteinte hépatique peut également causer une hyperplasie nodulaire régénérative ou hyperplasie nodulaire focale (12).

L'adénome hépatocellulaire n'a pas été associé à la HHT dans la littérature. Nous pensons donc que cet adénome a été induit par la pilule oestro-progestative (Microgynon 50[®]) que notre patiente a prise pendant une quinzaine d'années. En effet, l'adénome hépatocellulaire est fortement lié à la prise de contraceptifs oraux et le risque de développer un adénome hépatocellulaire dépend de la dose et la durée d'utilisation (13). L'incidence de l'adénome hépatocellulaire chez les femmes prenant une contraception orale hautement dosé en œstrogène a été estimée dans les années 70 à 3,4 pour 100 000 (13). Toutefois, ce chiffre est sans doute diminué depuis l'introduction de pilules plus faiblement dosées en œstrogène (14).

Jameson et Cave (15) recommandent l'emploi d'un traitement oral oestro-progestatif aux doses contraceptives pour les épistaxis chez la femme en âge de fertilité. Certes, un essai contrôlé randomisé en double aveugle (16) a montré une diminution significative des hémorragies gastro-intestinales sévères chez les patients traités par oestro-progestatif. Cependant, concernant les épistaxis, seul un essai clinique non contrôlé (17) a

montré une amélioration après traitement. Remarquons que l'hormonothérapie n'a pas été efficace pour notre patiente.

Trois gènes responsables ont été identifiés dans la HHT : ENG (18), ACVRL1 (19), MADH4 (1). Ces gènes codent tous pour des protéines impliquées dans la voie de signalisation TGF- β . Les mutations dans le gène MADH4, qui code pour le facteur de transcription SMAD4, sont retrouvées chez 1 à 2% des individus avec HHT. Les mutations de novo sont plus fréquentes (3).

La polypose juvénile (*Juvenile polyposis*, JP) est aussi une maladie autosomique dominante qui touche une personne sur 100 000 (20). Elle se présente habituellement durant l'enfance et est caractérisée par des polypes hamartomateux dans le tractus gastro-intestinal. Ces polypes sont principalement localisés dans le côlon. Signalons qu'on peut retrouver des polypes hyperplasiques dans l'intestin grêle (21-22).

Leur nombre varie entre cinq et plusieurs centaines (23). La polypose juvénile se manifeste par des rectorragies, de l'anémie, des douleurs abdominales, de la diarrhée, une invagination ou encore une obstruction intestinale ou un prolapsus (24). Deux gènes causaux ont été identifiés : MADH4 (25) et BMPR1A (26).

Le diagnostic de la polypose juvénile est établi si l'un des critères suivants est rempli (27) :

- (i) au moins 5 polypes juvéniles au niveau colorectal ;
- (ii) multiples polypes juvéniles répartis à travers le tractus gastro-intestinal ;
- (iii) polype(s) juvénile(s) chez un individu avec une histoire familiale de polypose juvénile.

La polypose juvénile est associée à un risque accru de cancer gastro-intestinal (28) et une surveillance par colonoscopie et endoscopie haute est recommandée (29).

Plusieurs cas ont rapporté l'association de la HHT et de la polypose juvénile chez un même patient (30-32) mais ce n'est qu'en 2004 que Gallione *et al.* (1) ont démontré

que certaines mutations de SMAD4 produisent un syndrome combinant polypose juvénile et télangiectasie hémorragique héréditaire. Plus tard, Gallione *et al.* (32) rapportèrent que n'importe quelle mutation dans le gène MADH4 pouvait causer ce syndrome. Les patients avec JP/HHT ont les symptômes des deux maladies mais des critères diagnostiques précis n'ont pas été définis. Cette découverte a motivé les experts de Lyon à rechercher une mutation dans ce gène chez notre patiente, ce qui a permis de détecter précocement un adénocarcinome du côlon.

La génétique a une implication directe pour la prise en charge des patients atteints de la JP ou de la HHT (33). En effet, les patients HHT avec la mutation SMAD4 courent un risque de syndrome JP-HHT et de cancer colorectal. Ils nécessitent une surveillance endoscopique. De même, seuls les patients atteints de la polypose juvénile et mutés pour SMAD4 doivent être dépistés pour les MAV viscérales associées à HHT. Gallione *et al.* (33) recommandent donc de procéder à une analyse génétique pour chaque patient atteint de la polypose juvénile ou de la télangiectasie hémorragique héréditaire.

Signalons que récemment, plusieurs cas ont rapporté la présence de pathologies aortiques chez des patients JP-HHT (34-35).

En conclusion, ce cas clinique illustre un syndrome rare et souligne l'importance de référer les patients atteints d'une maladie rare à un centre de référence pour une prise en charge optimisée.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

En cas de pathologie rare, nous recommandons de référer le patient à un centre de référence pour sa maladie.

Chez tout patient atteint de la polypose juvénile ou de la maladie d'Osler-Rendu-Weber, il est important de disposer d'une analyse génétique afin d'identifier ceux qui sont susceptibles de développer le syndrome JP-HHT.

RÉFÉRENCES

- (1) Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, *et al.* A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 2004; 363 (9412): 852-859.
- (2) Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, Ringold J, Larsen-Haidle J, Merg A, *et al.* The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet* 2004; 41 (7):484-491.
- (3) Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG, Rushlow D, Prigoda NL, Leedom TP, *et al.* SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet* 2006; 43 (10):793-797.
- (4) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, *et al.* Genetic epidemiology of hereditary haemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 2002; 19 (2): 140-148.
- (5) Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999; 245 (1): 31-39.
- (6) Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989; 32 (3):291-297.
- (7) Guttmacher AE, Marchuk DA, White RL, Jr Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333 (14):918-924.
- (8) Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J* 2003; 79 (927):18-24.
- (9) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ *et al.* Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000; 91 (1): 66-67.

RÉFÉRENCES

- (10) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, *et al.* International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011 ; 48 (2):73–87.
- (11) Ianora AA, Memeo M, Sabba C, Cirulli A, Rotondo A, Angelelli G. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: multi-detector row helical CT assessment of hepatic involvement. *Radiology* 2004; 230 (1):250–259.
- (12) G. Garcia-Tsao, Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Hepatol* 2007; 46 (3): 499–507.
- (13) Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP *et al.* . Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242 (7):644–648
- (14) Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089:228–236.
- (15) Jameson JJ, Cave DR. Hormonal and antihormonal therapy for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 2004; 114 (4):705–709.
- (16) van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G. Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformations with oestrogen–progesterone. *Lancet* 1990; 335 (8695):953–955.
- (17) Flessa HC, Glueck HI. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): management of epistaxis in nine patients using systemic hormone therapy. *Arch Otolaryngol* 1977; 103 (3):148–151.
- (18) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, *et al.* Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8 (4): 345–351.
- (19) Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ *et al.* Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; 13 (2):189–195.
- (20) Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, Rozen P, Winawer SJ. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68 (5): 655–665.
- (21) Järvinen HJ, Sipponen P. Gastroduodenal polyps in familial adenomatous and juvenile polyposis. *Endoscopy* 1986; 18 (6): 230–234.
- (22) Lodewijk AA Brosens, Danielle Langeveld, W Arnout van Hattem, Francis M Giardiello, G Johan A Offerhaus. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol* 2011 ; 17 (44): 4839–4844.
- (23) Desai DC, Neale KF, Talbot IC, Hodgson SV, Phillips RK. Juvenile polyposis. *Br J Surg* Jan 1995; 82 (1):14–17.
- (24) Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6 (3): 185–196.
- (25) Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Järvinen HJ, Sistonen P *et al.* Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* 1998; 280 (5366): 1086–1088.
- (26) Howe JR, Bair JL, Sayed MG, Anderson ME, Mitros FA, Petersen GM *et al.* Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nat Genet* 2001; 28 (2):184–187.
- (27) Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis - a precancerous condition. *Histopathology* 1988; 13 (6): 619–630.
- (28) Merg A, Howe JR. Genetic conditions associated with intestinal juvenile polyps. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 129C(1): 44–55.
- (29) Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW *et al.* ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110 (2): 223–262.
- (30) Cox KL, Frates RC Jr, Wong A, Gandhi G. Hereditary generalized juvenile polyposis associated with pulmonary arteriovenous malformation. *Gastroenterology*. 1980; 78 (6):1566–15670.
- (31) Inoue S, Matsumoto T, Iida M, Hoshika K, Shimizu M, Hisamoto N, *et al.* Juvenile polyposis occurring in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Sci* 1999; 317 (1): 59–62.
- (32) Prieto G, Polanco I, Sarria J, Larrauri J, Lassaletta L. Association of juvenile and adenomatous polyposis with pulmonary arteriovenous malformation and hypertrophic osteoarthropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11 (1): 133–137.
- (33) Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, Berk T, Bernhardt B, Clark RD *et al.* Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP–HHT syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152A (2):333–339.
- (34) Teekakirikul P, Milewicz DM, Miller DT, Lacro RV, Regalado ES, Rosales AM *et al.* Thoracic aortic disease in two patients with juvenile polyposis syndrome and SMAD4 mutations. *Am J Med Genet A* 2013; 161A (1):185–191.
- (35) Andrabi S, Bekheirnia MR, Robbins-Furman P, Lewis RA, Prior TW, Potocki L. SMAD4 mutation segregating in a family with juvenile polyposis, aortopathy, and mitral valve dysfunction. *Am J Med Genet A* 2011; 155A (5): 1165–1169.

AFFILIATIONS

1. Étudiante en Master 4, Université catholique de Louvain.
2. Chef de service, service de gastro-entérologie, AZ Groeninge, 8500 Kortrijk.

CORRESPONDANCE

EDELINE KAZE

edeline.kaze@student.uclouvain.be



Xarelto®

rivaroxaban

Quand l'insuffisance cardiaque se cache derrière la bronchiolite

Georges de Bilderling (1), Claire Geurten (1), Jean Evrard (1), François Kanen (1), Laurent Houtekie (2), Alain Poncelet (3), Karlien Carbonez (4), Stéphane Moniotte (4)

When heart failure reveals itself as bronchiolitis

A 2-month-old baby is admitted to our unit for bronchiolitis. Due to the infant's prolonged symptoms with predominant feeding difficulties and because of a heart murmur noted on auscultation, cardiac ultrasound is performed, resulting in the diagnosis of ALCAPA syndrome (*Anomalous Left Coronary Artery from Pulmonary Artery*). ALCAPA is a rare but severe cardiac malformation, with early diagnosis and treatment being key to a good prognosis. Bronchiolitis can provoke heart failure, whereas clinical features of heart failure may mimic bronchiolitis. This clinical case underlines the need for performing a complete clinical examination, along with oriented diagnostic investigations, when confronted with a baby suffering from a respiratory condition whose severity or evolution appears unusual.

KEY WORDS

ALCAPA, coronary malformation, cardiac failure, bronchiolitis, infant

Une enfant de 2 mois se présente avec un tableau de bronchiolite. Une symptomatologie prolongée, des troubles alimentaires prédominants et surtout l'apparition d'un souffle cardiaque conduisent à la réalisation d'une échocardiographie et à la découverte d'un syndrome ALCAPA (*Anomalous Left Coronary Artery from Pulmonary Artery*). L'ALCAPA est une pathologie cardiaque rare mais sévère dont le diagnostic et le traitement précoces sont indispensables au bon pronostic. Un épisode de bronchiolite peut favoriser une décompensation cardiaque, et l'insuffisance cardiaque peut aussi mimer la bronchiolite.

Ce cas souligne l'importance d'un examen clinique complet et d'examen complémentaires orientés devant tout tableau respiratoire, surtout en cas de sévérité ou d'évolution inhabituelles.

Que savons-nous à ce propos ?

L'ALCAPA (*Anomalous Left Coronary Artery from Pulmonary Artery*) est une malformation cardiaque rare caractérisée par une origine anormale de l'artère coronaire gauche naissant de l'artère pulmonaire, responsable du développement d'une insuffisance cardiaque, le plus souvent à un âge précoce.

Que nous apporte cet article ?

Le cas clinique suivant souligne l'importance d'un examen clinique complet et la nécessité d'évoquer une pathologie sous-jacente telle une insuffisance cardiaque devant tout tableau de détresse respiratoire d'évolution inhabituelle chez un nourrisson.

What is already known about the topic?

ALCAPA (*Anomalous Left Coronary Artery from Pulmonary Artery*) is a rare cardiac malformation characterized by the left coronary artery abnormally originating from the pulmonary artery, contributing to the development of heart failure, usually at a precocious age.

What does this article bring up for us?

The following clinical case emphasizes the relevance of performing a complete clinical examination, when confronted with an infant suffering from any respiratory distress of unusual development, in addition to considering an underlying pathology like heart failure.

CAS CLINIQUE

ME est une petite fille de 2 mois et demi sans antécédent particulier qui se présente aux urgences pour un premier épisode de toux dans un contexte afébrile. L'examen clinique met en évidence de fins crépitations de fin d'inspiration et d'expiration dans les deux champs antérieurs et aux bases, ainsi que de fines sibilances polyphoniques à prédominance expiratoire. L'entrée d'air est correcte et symétrique. Elle présente un tirage intercostal léger. La saturation pulsée en oxygène (SpO_2) est normale (98%). L'examen cardiovasculaire est sans particularité. Un diagnostic de bronchiolite est posé et un traitement par aérosols de NaCl 3% est instauré. Le papa la présente à nouveau 48 heures plus tard suite à l'impression d'une aggravation de sa détresse respiratoire. L'examen clinique est cependant inchangé et la SpO_2 reste normale. Le traitement n'est pas modifié. Deux semaines plus tard, la patiente se présente à nouveau en raison de la persistance de la toux, accompagnée de difficultés alimentaires. L'examen clinique objective alors des signes de détresse respiratoire, sous forme de polypnée avec tirage sous-costal. L'auscultation pulmonaire est caractérisée par la présence de fines sibilances antérieures. La SpO_2 est toujours normale, de même que les autres paramètres hémodynamiques. Une hospitalisation de 48h est préconisée, pendant laquelle le traitement par soins de nez au sérum physiologique et par aérosols de NaCl 3% est poursuivi. L'appétit se corrige peu à peu et la SpO_2 à l'air ambiant reste normale tout au long du nyctémère.

La patiente est revue une semaine après sa sortie en consultation de suivi. La prise alimentaire est normalisée mais elle garde une détresse respiratoire. L'état général est par ailleurs préservé. L'examen clinique objective toutefois la persistance de crépitations aux deux bases et permet d'entendre pour la première fois un souffle

cardiaque systolique 1 à 2/6^{ème} au 2^{ème} espace parasternal gauche. Les pouls fémoraux sont palpés, il n'y a pas d'hépatomégalie. La radiographie du thorax objective une cardiomégalie avec pléthore vasculaire (figure 1). Une mise au point échocardiographique est réalisée dans le décours, mettant en évidence, outre un foramen ovale perméable, une insuffisance mitrale majeure avec dilatation auriculaire gauche ainsi qu'une altération importante de la contractilité ventriculaire gauche (figure 2). La fraction d'éjection est réduite à 45%. L'électrocardiogramme montre des ondes q suggestives de nécrose dans les dérivations latérales.

L'enfant est transféré dans un service universitaire de soins intensifs.

L'échocardiographie avec Doppler couleur y confirme l'insuffisance mitrale (figure 3) et démontre la présence d'un flux rétrograde au niveau de l'ostium coronaire gauche, raison pour laquelle un cathétérisme cardiaque est réalisé. Ce dernier met en évidence une coronaire droite dominante, perfusant à contre sens l'artère interventriculaire antérieure, dont l'origine est située au sein du sinus pulmonaire postérieur (figure 4), correspondant à l'entité nosologique dénommée ALCAPA soit l'acronyme anglais pour Anomalie de Naissance de l'Artère Coronaire Gauche à partir de l'Artère Pulmonaire (*Anomalous Left Coronary Artery from Pulmonary Artery*). Un traitement par diurétiques et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est instauré vu l'insuffisance cardiaque. Un traitement antiagrégant prophylactique par aspirine est également mis en place. La réimplantation chirurgicale de la coronaire gauche est effectuée quelques jours plus tard. Les suites opératoires sont simples, la détresse respiratoire cède rapidement, et l'enfant est autorisée à regagner son domicile après quelques jours. Lors de la consultation de contrôle réalisée 6 mois plus tard, l'évolution clinique et échographique de la patiente

figure 1 : Radiographie du thorax de face démontrant la cardiomégalie

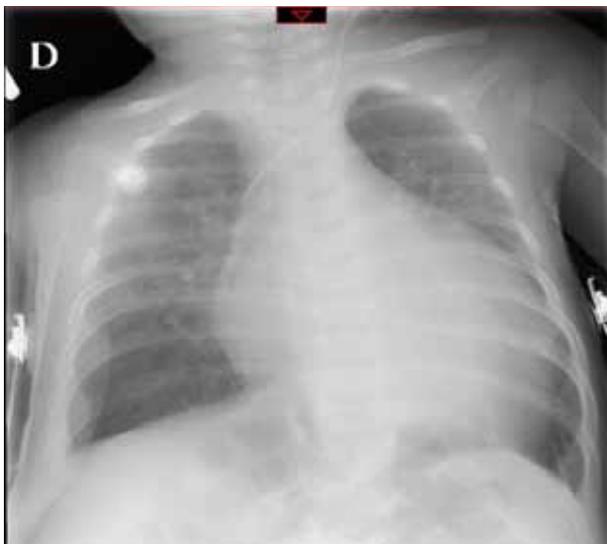


figure 2 : Échographie cardiaque : dilatation marquée du ventricule gauche

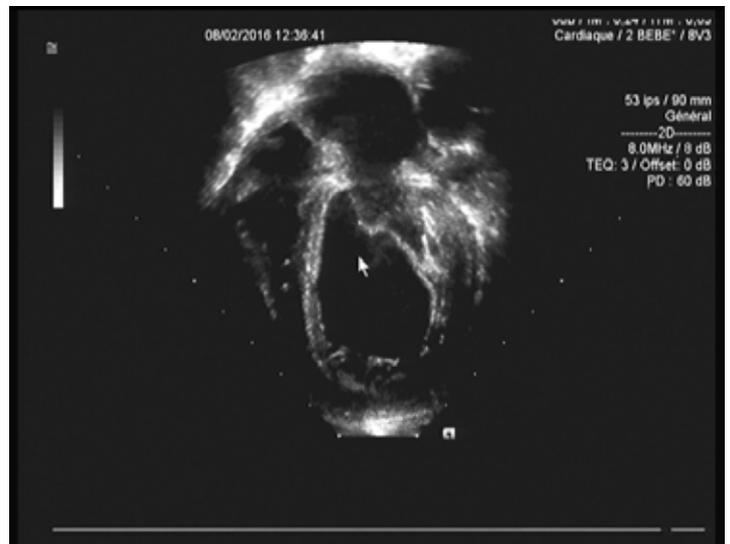


figure 3 : Doppler couleur : insuffisance mitrale majeure

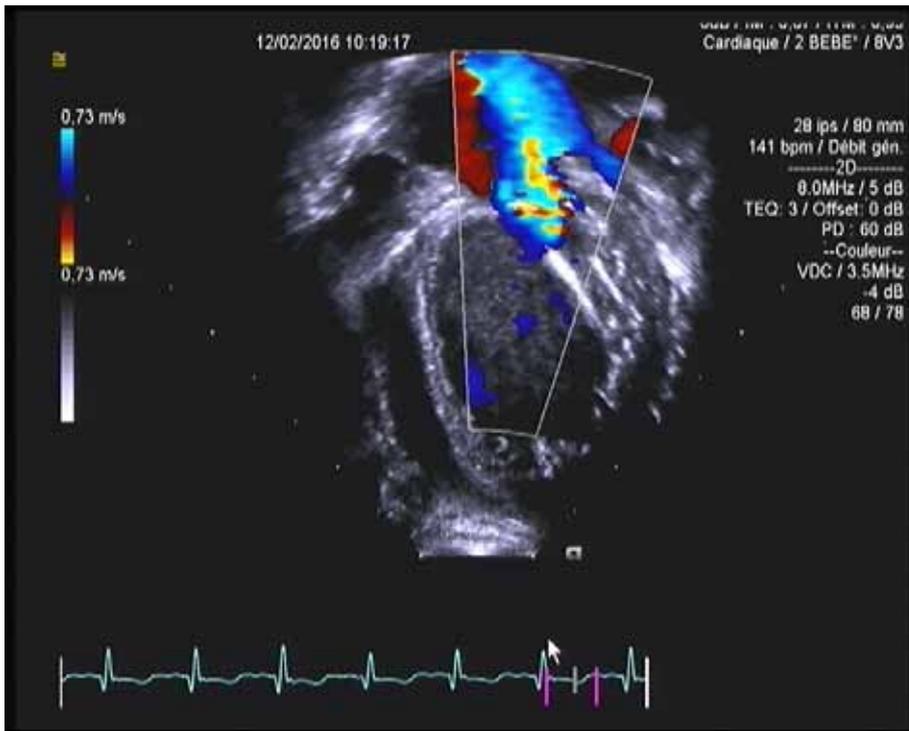
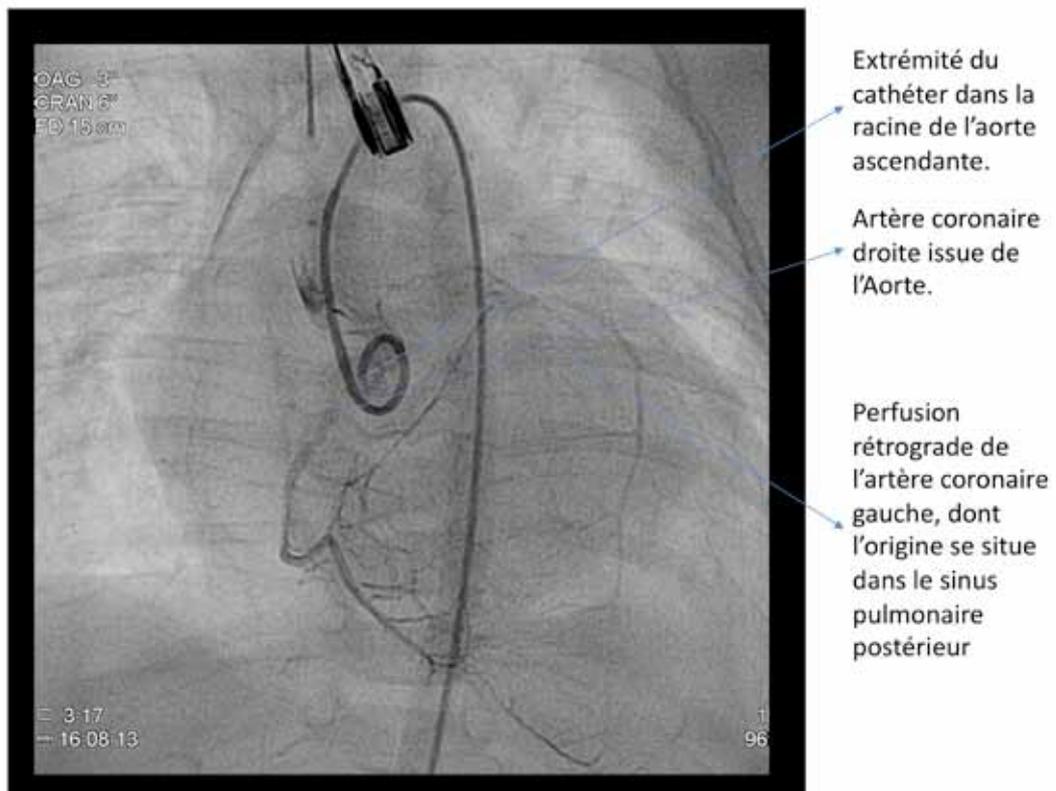


figure 4 : Cathétérisme cardiaque : artère coronaire droite dominante, perfusant à contre-sens l'artère interventriculaire antérieure, dont l'origine est située au sein du sinus pulmonaire postérieur.



est favorable. En particulier, la contractilité myocardique s'est améliorée avec une fraction d'éjection du ventricule gauche mesurée à 65 %.

Le cas ci-dessus illustre l'importance d'un examen clinique complet devant toute détresse respiratoire, en particulier chez le nourrisson. Il souligne également la nécessité de rechercher une pathologie sous-jacente, en particulier cardiaque, devant une évolution inhabituelle ou un signe d'appel (souffle cardiaque).

DISCUSSION

L'ALCAPA, aussi connu sous le nom de syndrome de Bland-White-Garland (1), est une malformation cardiaque rare, affectant un enfant sur 300.000 (2). Elle représente 0,25% à 0,5% des atteintes cardiaques congénitales, mais est néanmoins l'anomalie coronaire congénitale la plus fréquente. L'anomalie est souvent isolée mais peut être associée dans 5% des cas à d'autres anomalies cardiaques. Elle se caractérise par une perfusion cardiaque dépendant de manière prépondérante de l'artère coronaire droite. La coronaire gauche naissant de l'artère pulmonaire, soit vascularise le myocarde ventriculaire gauche par du sang pauvre en oxygène susceptible dès lors d'induire des lésions d'ischémie à l'effort (3), soit est perfusée de façon rétrograde à partir de la coronaire droite et se vide dans l'artère pulmonaire lorsque les pressions pulmonaires baissent, entraînant un vol coronaire.

Il existe deux formes d'ALCAPA.

La première se caractérise par l'absence de circulation collatérale entre la coronaire droite et la coronaire gauche, et est responsable dans les premiers mois de vie d'une ischémie myocardique engendrant une insuffisance cardiaque, qui, en l'absence de correction chirurgicale, donne lieu au décès dans 90% des cas (4).

Cette malformation, bien que congénitale, est asymptomatique in utero et dans les premières heures de vie. Elle se manifeste plus tard, du fait de la diminution post-natale des pressions pulmonaires, qui a pour effet d'engendrer un flux rétrograde au sein de l'artère coronaire gauche et favorise donc l'ischémie myocardique (5). L'âge lors du diagnostic se situe le plus fréquemment aux alentours de 2 mois de vie. Les infections des voies respiratoires peuvent jouer le rôle de facteur déclenchant, via une majoration des besoins myocardiques en oxygène (6).

Le mode de présentation le plus fréquent (75% des cas) est la décompensation cardiaque dans la petite enfance, évoquée par des signes tels l'irritabilité, la polypnée au biberon, et l'altération de la perfusion périphérique. Ces symptômes peuvent être pris à tort pour des coliques, du reflux ou un épisode de bronchiolite (6-7)

Le tableau clinique de détresse respiratoire peut être dès lors lié à une infection respiratoire (type bronchiolite) qui entraîne une augmentation du travail cardiaque et une décompensation aiguë de la fonction cardiaque ou être la manifestation clinique de la décompensation cardiaque elle-même (8-10). Dans notre cas clinique, la durée de

la symptomatologie et l'absence de souffle au début de la pathologie plaident plus pour une bronchiolite initiale ayant entraîné une décompensation du problème cardiaque.

La deuxième forme, modérée, d'ALCAPA, où le réseau collatéral entre les coronaires est suffisant, est souvent diagnostiquée à l'adolescence ou à l'âge adulte, par la mise en évidence d'un souffle, d'un angor d'effort ou, dans le pire des cas, par mort subite (5).

Sur le plan paraclinique, l'électrocardiogramme (ECG) montre des signes d'ischémie au repos. L'échocardiographie peut montrer une insuffisance mitrale (par lésion ischémique des muscles papillaires) souvent pathognomonique. Toute insuffisance mitrale significative qui n'est pas associée à une anomalie congénitale de la valve ou à des antécédents de maladie cardiaque rhumatismale (RAA) doit entraîner la recherche spécifique de l'ALCAPA (11). À l'aide du Doppler couleur, on peut mettre en évidence une structure émergeant de la racine pulmonaire dans laquelle on n'observe soit aucun flux, soit un flux rétrograde. Cette image, combinée à une coronaire droite dilatée et à un flux rétrograde au site d'insertion de l'artère coronaire gauche au niveau de l'artère pulmonaire, sont les signes cardinaux de cette pathologie.

Dans les formes les plus sévères, les signes échocardiographiques, en l'absence de circulation collatérale, se résument à une insuffisance mitrale avec visualisation d'une seule coronaire et à des signes d'ischémie à l'ECG (2). Le diagnostic échographique est souvent difficile et le cathétérisme cardiaque permet de confirmer la suspicion clinique. La résonance magnétique a également été proposée et elle permet en outre de préciser l'existence ou non d'ischémie ou de fibrose sous-endocardique.

La prise en charge optimale consiste en la réimplantation de la coronaire gauche au sein de la racine aortique, ou, à défaut, en créant un tunnel intrapulmonaire dérivant le flux de l'artère coronaire gauche vers une fenêtre aortopulmonaire artificielle, selon la procédure dite de Takeuchi. Dans les cas où de telles procédures sont anatomiquement impossibles, ou proscrites par les comorbidités du patient, une ligature ou embolisation sélective de l'artère anormale peut contribuer à améliorer l'état clinique du patient, en entravant le vol myocardique lié à la perfusion à rebours de la coronaire gauche (12). La transplantation cardiaque s'avère nécessaire dans une minorité des cas. Lorsque le diagnostic et le traitement sont réalisés précocement, le pronostic vital à long terme approche les 85% dans les études récentes (5), la normalisation de la fonction ventriculaire s'effectuant dans la première année suivant l'intervention (3).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- L'examen complet de tout nourrisson se présentant aux urgences est indispensable. La découverte d'un tableau clinique classique, comme une bronchiolite,

peut être associée à des facteurs favorisant ou mimant cette pathologie, notamment les pathologies cardiaques. Dans ces conditions, la découverte d'un souffle cardiaque ne doit pas être banalisée.

- Le diagnostic d'insuffisance cardiaque doit être considéré chez tout nourrisson irritable présentant des difficultés alimentaires accompagnées de pâleur

ou de tachypnée. Un bilan minimal par radiographie thoracique et électrocardiogramme est recommandé.

- Le diagnostic d'ALCAPA doit être évoqué devant tout tableau de cardiomyopathie dilatée avec insuffisance mitrale et fraction d'éjection effondrée.

RÉFÉRENCES

1. Bland EF, White PD, Garland J. Congenital anomaly of coronary artery : report of an unusual case in association with cardiac hypertrophy. *Am Heart J* 1933;8:787-801.
2. Rodriguez-Gonzalez M, Moruno Tirado A, Hosseinpour R, Santos de Sotos J. Anomalous Origine of the Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery : Diagnoses and Surgical results in 12 Pediatric Patients. *Tex Heart Inst J* 2015;42(4):350-6.
3. Weigand J, Douglass Marshall C, Bacha EA, Chen JM, Richmond ME. Repair of anomalous left coronary artery from pulmonary artery in the Modern Era : Preoperative Predictors of Immediate Postoperative Outcomes and Long Term Cardiac Follow-up. *Pediatr Cardiol* 2015;36:489-497.
4. Artman L, Mahony C, Teitel DF. *Neonatal cardiology*. 2002. McGraw-Hill, New York
5. Pena E, Nguyen ET, Merchant N, Dennie C. ALCAPA Syndrome: Not Just a Pediatric Disease. *Radiographics* 2009; 29:553-565
6. Brotherton H, Philip RK. Anomalous left coronary artery from pulmonary artery (ALCAPA) in infants : a 5-year review in a defined birth cohort. *Eur J Pediatr* 2008;167:43-46
7. Allen DR, Schieken RM, Donofrio MT. Hoarseness as the initial clinical presentation of anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *Pediatr Cardiol* 2005 ;26 :668-71
8. McClard K, Forbess J, Stromberg D, Tortoriello T. Respiratory syncytial viral infection in an infant with unrepaired anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *Congenit Heart Dis* 2007 ;2 :280-4.
9. Nakle N, Biscardi S, Lambert V, Sigal-Cinqualbre A, Epaud R, Madhi F. Anomalous left coronary artery from pulmonary artery revealed by acute bronchiolitis. *Rev Mal Respir* 2012 ;29 :912-5
10. Piastra M, Polidori G, De Carolis MP, Tempera A, Caresta E, Pulitano S et al. Fatal coronary artery anomaly presenting as bronchiolitis. *Eur J Pediatr* 2005 ;164 :515-9.
11. Hsu JT, Wu MT. Bland White Garland Syndrome. *QJ Med* 2015 ;108 :71-2
12. Collins N, Colman J, Benson L, Hansen M, Merchant N, Horlick E. Successful percutaneous treatment of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. *Int J Cardiol* 2007;122, e29-31

AFFILIATIONS

- (1) Département de Pédiatrie, CHR Namur, B-5000 Namur
- (2) Département de Médecine Aiguë, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Woluwé-St-Lambert
- (3) Département de Chirurgie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Woluwé-St-Lambert
- (4) Département de Pédiatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Woluwé-St-Lambert

CORRESPONDANCE

Dr GEORGES DE BILDERLING

CHR Namur
Département de Pédiatrie
Avenue Albert 1er 185
B-5000 Namur

Diagnostic et traitement du mélanome

Laurine Sacré (1), Isabelle Tromme (1), Jean-François Baurain (2), Benoit Lengelé (3), Marie Baeck (1)

Melanoma diagnosis and treatment

We report here on the "PEAU'se dermatologique" meeting, held on January 16, 2016, focusing on melanoma diagnosis and new treatments. Doctor I. Tromme presented her thesis results concerning melanoma detection by means of optical and digital dermoscopy. Professor J.F. Baurain provided us with a better understanding of new systemic therapies for metastatic melanomas. Lastly, Professor B. Lengelé shared with us his experience in electrochemotherapy for managing primary or metastatic cutaneous tumors.

KEY WORDS

Melanoma, optical and digital dermoscopy, targeted therapy, electrochemotherapy

Nous rapportons le contenu de la réunion « PEAU'se dermatologique » du 26 janvier 2016, organisée par le service de dermatologie des Cliniques Universitaires Saint-Luc et consacrée au diagnostic et aux nouvelles formes de traitement du mélanome.

Le Docteur I. Tromme nous expose les résultats de sa thèse relative à la détection du mélanome par dermoscopie optique et digitalisée. Le Professeur J.F. Baurain nous apporte un éclairage sur les nouvelles thérapies systémiques disponibles pour les mélanomes métastatiques. Enfin, le Professeur B. Lengelé nous fait part de son expérience de l'électrochimiothérapie pour le traitement de tumeurs cutanées primitives ou métastatiques.

Que savons-nous à ce propos ?

- Diagnostiqué et traité précocement, le mélanome cutané a un excellent pronostic.
- Par contre, il peut se révéler potentiellement agressif aux stades avancés.
- La prévention et le diagnostic précoce sont de ce fait capitaux.
- Au stade métastatique, il n'existe pas encore de traitement curatif efficace mais de nouvelles thérapies prometteuses émergent.

Que nous apporte cet article ?

- Nous faisons le point sur l'apport de la dermoscopie optique et digitalisée dans le diagnostic précoce du mélanome et la réduction des coûts associés.
- Nous apportons un éclairage sur les traitements systémiques émergents pour les mélanomes avancés.
- Nous exposons brièvement les principes de l'électrochimiothérapie.

What is already known about the topic?

- Following early diagnosis and treatment, cutaneous melanoma exhibits excellent prognosis.
- On the other hand, melanomas may prove aggressive in later stages.
- Prevention and early diagnosis are therefore crucial.
- At the metastatic stage, there is not yet an effective curative treatment, though promising new therapies are presently emerging.

What does this article bring up for us?

- We report on the contribution of optical and digital dermoscopy in the early melanoma diagnosis, resulting in reduced associated costs.
- We shed light on emerging systemic treatments for advanced melanomas.
- We briefly describe the principles of electrochemotherapy.

DÉTECTION DU MÉLANOME PAR DERMOSCOPIE OPTIQUE ET DIGITALISÉE : ÉPIDÉMIOLOGIE EN BELGIQUE

Isabelle Tromme

Le mélanome est un cancer de la peau potentiellement agressif, développé au départ des mélanocytes. Le risque cumulatif de développer un mélanome au cours de sa vie est estimé à 1.14% chez l'homme et 1.47% chez la femme. En Belgique, le mélanome est le 5^e cancer le plus fréquent chez la femme, et le 8^e chez l'homme (Registre national du cancer, année 2013).

Au stade précoce, le mélanome est facilement curable par chirurgie et le pronostic est donc excellent. À l'inverse, en cas de diagnostic tardif, le pronostic s'effondre car il n'existe pas encore à l'heure actuelle de thérapie curative efficace aux stades avancés. Dans ce contexte, la détection précoce du mélanome s'avère capitale si l'on veut parvenir à réduire la morbidité et la mortalité associées à cette tumeur. À ce niveau, la dermoscopie occupe une place centrale dans notre pratique dermatologique.

La dermoscopie optique est une technique non invasive qui permet l'observation de structures invisibles à l'œil nu au sein des tumeurs pigmentées. L'efficacité de la dermoscopie optique dans le diagnostic précoce du mélanome est bien démontrée dans la littérature. La dermoscopie digitalisée permet en plus, d'enregistrer les images dermoscopiques et ainsi, d'observer leur évolution dans le temps afin de détecter précocement toute modification.

La thèse du Dr I. Tromme, dont elle nous a brièvement exposé les résultats au cours de cette conférence, traitait des aspects de la détection du mélanome par dermoscopie optique et digitalisée en Belgique.

La première partie de son travail démontre que l'accès à la dermoscopie digitalisée permet de diminuer considérablement le nombre d'excisions inutiles et par conséquent, conduit à une réduction significative des coûts.

En effet, dans l'étude DEPIMELA, menée par le Dr I. Tromme et ses collaborateurs, le ratio mélanome/non mélanome parmi les lésions excisées était significativement réduit en cas d'accès à la dermoscopie digitalisée (DD) en plus de la dermoscopie optique (DO) : 1/8.14 si DO seule versus 1/2.14 si DO + DD. Ceci témoigne d'une plus grande spécificité dans le diagnostic de mélanome en cas d'accès à la dermoscopie digitalisée.

Chez les patients à faible risque, cette diminution d'excisions inutiles permise par la dermoscopie digitalisée conduit à une réduction des « extra-coûts » par mélanome excisé (frais liés à la chirurgie et à l'analyse histologique des lésions bénignes, lesquels sont plus conséquents que les frais liés à la technique de DD). En pratique, les extra-coûts par mélanome excisé sont estimés à 1 613 euro en

cas d'accès à la DO seule contre 1052 euro en cas d'accès à la DO et la DD.

Il est par ailleurs intéressant de mentionner qu'une meilleure connaissance et pratique de la dermoscopie optique permet un diagnostic plus précoce du mélanome. Ainsi, dans l'étude DEPIMELA, on retrouvait une proportion significativement plus importante de mélanomes in situ et de mélanomes invasifs peu épais parmi le groupe de dermatologues expérimentés en dermoscopie optique comparé au groupe de dermatologues peu expérimentés (Breslow moyen de 0.42mm versus 0.84mm).

La deuxième partie des travaux de recherche du Dr I. Tromme avait pour but d'établir les fondements d'une analyse coût/efficacité de la dermoscopie (*cost-effectiveness analysis* ou CEA en anglais). Pour ce faire, le Dr I. Tromme a commencé par étudier la qualité de vie des patients atteints de mélanome, en fonction du stade de ce dernier. Les valeurs obtenues, associées à une modélisation de la maladie, ont permis d'une part le calcul du DALY (*Disability Adjusted Life Years*) du mélanome par stades, et d'autre part une étude pilote du coût/efficacité de la dermoscopie, qui pourrait à l'avenir être utilisée à plus grande échelle.

De cette partie du travail, nous retiendrons en particulier que, dans le calcul détaillé du DALY, où morbidité et mortalité peuvent se comparer, la morbidité liée aux mélanomes « indolents » à très faible risque de métastases est moins lourde que la mortalité des mélanomes de stade T1a. En conclusion, on peut en déduire qu'il n'y a pas, en Belgique et à l'heure actuelle, de sur-diagnostic du mélanome.

NOUVEAUX TRAITEMENTS DU MÉLANOME : EN ROUTE VERS LA GUÉRISON

Jean-François Baurain

Il y a quelques années à peine, le pronostic des patients souffrant d'un mélanome métastatique était catastrophique. L'arsenal thérapeutique se limitait en effet à la chimiothérapie par Dacarbazine, avec des résultats peu concluants (survie globale de 6 mois avec une espérance de vie à 3 ans de 6%).

Avec le développement au cours des dernières années de nouveaux traitements, en particulier les thérapies ciblées et l'immunothérapie, le paysage thérapeutique du mélanome métastatique s'est petit à petit éclairci et l'espoir d'une guérison est devenu possible pour les patients.

Prenons donc la peine de détailler davantage ces deux nouvelles approches thérapeutiques.

En effet, diverses anomalies génétiques ont été identifiées dans le mélanome, à savoir (Figure 1) :

- Mutations activatrices ou amplification du gène c-KIT (10%)
- Mutations activatrices du gène NRAS (20%)
- Mutations activatrices du gène BRAF (50%)
- Mutations ou délétions du gène PTEN (50%)
- Mutations activatrices ou amplification du gène AKT (60%)

L'identification de ces anomalies a conduit à postuler l'existence de plusieurs «sous- types» de mélanomes, pour lesquels des inhibiteurs spécifiques ont été développés en vue d'une action plus ciblée.

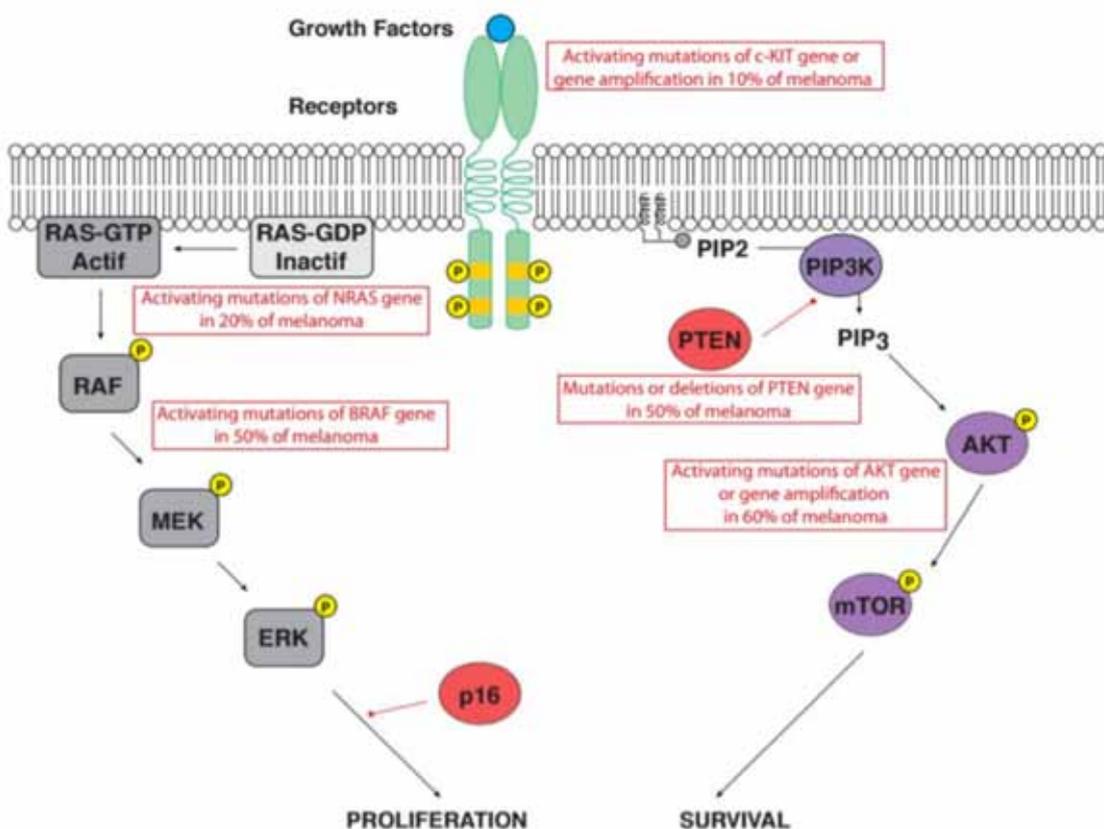
LES THÉRAPIES CIBLÉES

Avec l'émergence des thérapies ciblées, il est désormais possible de proposer aux patients des traitements dits « personnalisés », qui visent spécifiquement la ou les mutation(s) pathologique(s) retrouvées au sein du mélanome.

A) MÉLANOMES C-KIT MUTÉS :

- Monothérapie par Imatinib (Glivec®), inhibiteur de tyrosine kinase
- Taux de réponse : 20%
- Efficacité supérieure à la chimiothérapie
- Durée de la réponse : 6 mois
- Survie globale (médiane) : 9 mois

Figure 1 : Anomalies génétiques dans le mélanome



B) MÉLANOMES NRAS MUTÉS :

- Etudes cliniques en cours avec des inhibiteurs de MEK (Cobimetinib ou Cotellic® et Trametinib ou Mekinist®), en monothérapie ou bithérapie (en association à des inhibiteurs de CDK4/6)
- Résultats attendus

C) MÉLANOMES BRAF MUTÉS :

- Surtout retrouvés chez des patients jeunes, en lien avec une exposition solaire aigüe et intermittente.
- 2 inhibiteurs de BRAF actuellement disponibles sur le marché : Vemurafenib (Zelboraf®) et Dabrafenib (Tafinlar®), utilisés en monothérapie ou bithérapie avec des inhibiteurs de MEK (Vemurafenib/Cobimetinib et Dabrafenib/Trametinib).
- Efficacité des 2 molécules globalement comparable en monothérapie : taux de réponse de 50% avec réponse visible en 15 jours, durée de réponse de 6 mois et survie globale médiane de 14 et 18 mois (respectivement pour Vemurafenib et Dabrafenib).
- Profil de toxicité légèrement différent. En commun pour les 2 molécules : apparition ou modification de naevus, mélanomes secondaires, survenue de lésions cutanées kératinisantes pré-cancéreuses ou cancéreuses mais aussi de néoplasies secondaires extra-cutanées (en particulier de la sphère ORL ou génitale). En outre, phototoxicité pour le Vemurafenib et syndrome grippal pour le Dabrafenib.
- La bithérapie par inhibiteurs de BRAF et MEK permet d'augmenter l'efficacité thérapeutique : taux de réponse de 70% avec une durée de réponse de 13 mois et une survie globale médiane avoisinant les 2 ans.

- La bithérapie permet en outre de nettement diminuer les effets secondaires, en particulier en termes de néoplasies cutanées secondaires, au prix toutefois de l'apparition de toxicités rétinienne et cardiaque (liées aux inhibiteurs de MEK).
- Actuellement, la **bithérapie** par inhibiteurs de BRAF et MEK constitue donc le **traitement de choix dans les mélanomes BRAF mutés**, et doit être préférée à une monothérapie.

Si ces diverses thérapies ciblées permettent d'obtenir une réponse rapide et d'allonger la survie des patients atteints d'un mélanome métastatique, elles ne permettent toutefois pas de les guérir. Cependant, avant de tirer des conclusions définitives, nous devons disposer d'informations sur la survie à long terme avec ces thérapies ciblées.

L'IMMUNOTHÉRAPIE

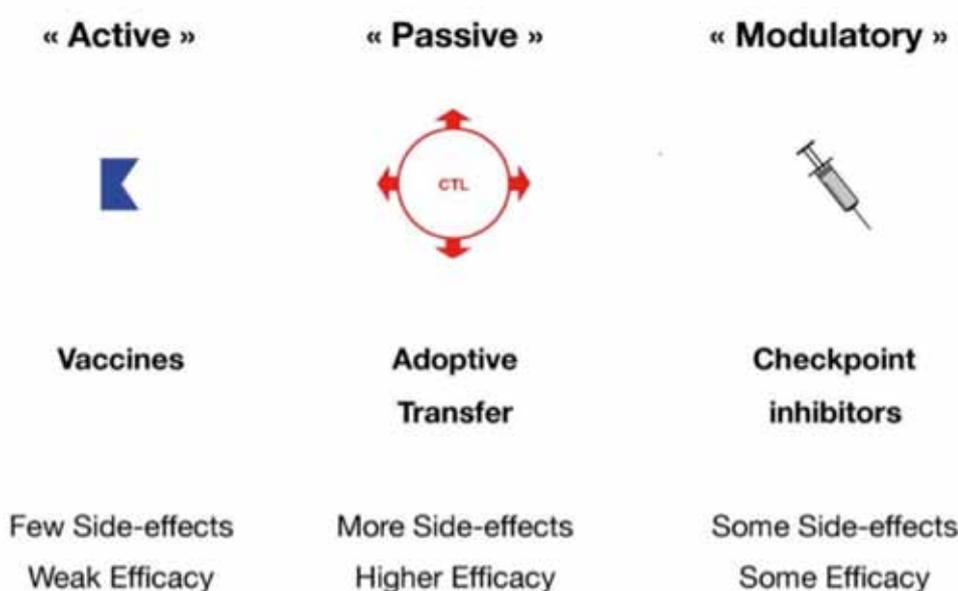
Au milieu du 20e siècle, les échecs de l'immunothérapie étaient attribués à l'absence de reconnaissance des tumeurs par le système immunitaire. Le professeur T. Boon de l'UCL a pu démontrer que les cellules tumorales étaient antigéniques et immunogéniques. Le « drapeau » reconnu par les lymphocytes T à la surface des cellules tumorales est appelé un antigène. Il permet au système immunitaire de différencier une cellule du soi d'une autre faisant partie du non-soi. Cette dernière doit être détruite par les lymphocytes.

Toutefois, en situation réelle, il semble que cela ne se passe pas mais qu'il y ait une forme de « tolérance » du système immunitaire vis-à-vis de la tumeur.

L'immunothérapie a pour but de « booster » le système immunitaire afin que les lymphocytes fassent leur travail.

On distingue 3 mécanismes d'immunothérapie (Figure 2) :

Figure 2 : Mécanismes d'immunothérapie



1. ACTIVE : VACCINATION

- But : **créer une nouvelle réponse lymphocytaire anti-tumorale.**
- Mécanisme : stimulation du système immunitaire à reconnaître les antigènes présents à la surface des cellules tumorales.
- Types de vaccins : peptidiques ou viraux (virus oncolytiques).
- Peu d'effets secondaires.
- Faible efficacité mais en cas de réponse, survie très prolongée (probablement assimilable à des guérisons !).

a) Vaccins peptidiques

- Vaccins plus anciens contenant des antigènes tumoraux, comme MAGE-A3 (Melanoma-associated antigen 3).
- Faible taux de réponse mais quelques cas de survie très prolongée (survie à 20 ans : 7%).

b) Vaccins viraux

- Virus oncolytique : T-VEC (Talimogene Laherparepvec)
- Injection intralésionnelle de T-VEC, entraînant d'une part une lyse locale des cellules tumorales et déclenchant d'autre part une réponse immunitaire anti-tumorale spécifique permettant une destruction des lésions tumorales à distance.
- Limitation : nécessité de lésions cutanées accessibles.
- Efficacité plus élevée : taux de réponse (complète et partielle) de 26.4%, avec une réponse durable et une survie très prolongée.
- Accord récemment obtenu du FDA pour le traitement de lésions cutanées, sous-cutanées ou ganglionnaires de mélanomes avancés.

2. PASSIVE : TRANSFERT ADOPTIF DE CELLULES IMMUNITAIRES

- But : **amener des lymphocytes activés en grand nombre sur le « champ de bataille ».**
- Mécanisme : injection de lymphocytes T ou cellules dendritiques, après culture et transformation en laboratoire en vue d'améliorer leurs fonctions.
- Effets secondaires plus nombreux.
- Efficacité élevée.
- Limitations : cellules difficiles à sélectionner et contrôler (au niveau de leur spécificité antigénique).

3. MODULATRICE

- But : **redynamiser les « soldats » sur le terrain en levant les freins à leur activation.**
- Mécanisme : agents immunomodulateurs ciblant des récepteurs ayant une action inhibitrice sur les

lymphocytes T, présents à la surface de ces derniers ou des cellules tumorales.

- Effets secondaires et efficacité « intermédiaires ».
- 2 grands types d'agents : inhibiteurs de CTLA-4 et inhibiteurs de PD1 et PD-L1.

a) Inhibiteurs de CTLA4 : Action au niveau de la primo-stimulation du lymphocyte T

- Ipilimumab et Tremelimumab
- Anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine CTLA4, présente à la surface du lymphocyte T.
- L'interaction entre CTLA4 et la protéine B7, présente sur la membrane de la cellule présentatrice d'antigène, conduit à une absence d'activation du lymphocyte T.
- L'inhibition du récepteur CTLA4 entraîne donc une **activation du lymphocyte T.**
- Efficacité modérée (taux de réponse global de 11% avec survie médiane globale de 9.5 mois) mais les réponses prolongées sont vraisemblablement assimilables à des guérisons, de part une activation efficace du système immunitaire (taux de survie globale à 3 ans de 21%).
- Effets secondaires : maladies auto-immunes suite à une dysrégulation du système immunitaire (polyneuropathies, endocrinopathies, hépatites, dermatites, uvéites, colites, pneumopathies ou hémopathies auto-immunes). Ces effets secondaires, parfois sévères, doivent être détectés et traités précocement (Medrol 1mg/kg/j voire anti-TNF).

b) Inhibiteurs de PD-1 et PD-L1 : Action au niveau de la phase effectrice du lymphocyte T

- Nivolumab et Pembrolizumab (anti-PD1)
- Avelumab, Durvalumab et Atezolizumab (anti-PD-L1)
- Anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines PD-1 et PD-L1, respectivement présentes à la surface du lymphocyte T et de la cellule tumorale.
- L'interaction entre PD-1 et PD-L1 empêche le lymphocyte T d'exercer son action sur la cellule tumorale.
- L'inhibition de la liaison entre ces 2 molécules **lève donc un « frein » exercé sur le lymphocyte T.**
- Efficacité supérieure aux inhibiteurs de CTLA4 (taux de réponse globale de 32-40%), surtout en 1^e ligne de traitement. Survie médiane d'environ 20 mois.
- Association aux inhibiteurs de CTLA4 surtout utile en cas de tumeur PD-L1 négative mais au prix d'une toxicité plus élevée.

En résumé, les armes thérapeutiques à notre disposition pour la prise en charge du mélanome avancé étant chaque jour plus nombreuses et plus prometteuses, ceci renforce notre conviction qu'une guérison du mélanome est un objectif désormais accessible...

De cet exposé, nous retiendrons les messages-clés suivants :

- La prévention et le diagnostic précoce du mélanome demeurent capitaux.

- Un traitement adjuvant est à espérer pour les patients présentant un mélanome de stade élevé, à haut risque de progression.
- Les thérapies ciblées permettent d'allonger la survie en cas de mélanome métastatique.
- En cas de mélanome BRAF muté, la bithérapie par inhibiteurs de BRAF et MEK est la plus efficace et réduit les effets secondaires par rapport à une monothérapie.
- L'immunothérapie semble pouvoir guérir certains patients métastatiques :
 - 18% des patients traités par Ipilimumab sont encore en vie à 5 ans.
 - Les anticorps anti-PD1 sont plus efficaces (même en 2^e ligne, après Ipilimumab) et moins toxiques.
- Des essais cliniques combinant ces diverses thérapies sont en cours.
- L'espoir est donc permis dans le mélanome, y compris métastatique, et ce n'est que le début...

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques des nouveaux traitements du mélanome avancé

Thérapies ciblées : Cibler les protéines mutées et impliquées dans la genèse du mélanome.		
Mélanomes c-KIT mutés	Mélanomes NRAS mutés	Mélanomes BRAF mutés
Inhibiteur de c-KIT (Imatinib)	Inhibiteurs de MEK (Cobimetinib et Trametinib)	Inhibiteurs de BRAF (Vemurafenib et Dabrafenib)
Monothérapie	Monothérapie ou bithérapie avec inhibiteurs de CDK4/6	Monothérapie ou bithérapie avec inhibiteurs de MEK
Cédème facial, rash cutané maculo-papuleux, troubles pigmentaires	Toxicités cardiaque et rétinienne	Néoplasies secondaires kératinisantes (cutanées, génitales ou ORL), phototoxicité (Vemurafenib), syndrome grippal (Dabrafenib)
Taux de réponse faible (20%) mais supérieur à la chimiothérapie	Etudes cliniques en cours	Taux de réponse supérieur en bithérapie qu'en monothérapie (70% vs 50%) et avec une moindre toxicité, notamment en termes de néoplasies secondaires

Immunothérapie : Stimuler le système immunitaire.		
Active : Créer une nouvelle réponse lymphocytaire anti-tumorale	Passive : Amener des LT activés sur le site tumoral	Modulatrice : Dynamiser les LT présents sur le site tumoral en levant des freins
- Vaccins peptidiques (ex : MAGE-A3) - Vaccins viraux (ex : virus oncolytique T-VEC)	Injection de LT ou cellules dendritiques transformés en laboratoire	- Inhibiteurs de CTLA4 (Ipilimumab et Tremelimumab) : action au niveau de la primo-stimulation du LT - Inhibiteurs de PD1 et PD-L1 (Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab, Durvalumab et Atezolizumab) : action au niveau de la phase effectrice du LT
Peu d'effets secondaires	Effets secondaires nombreux	Effets secondaires modérés, essentiellement auto-immuns
Taux de réponse faible mais quelques cas de survie très prolongée...	Efficacité élevée mais cellules actuellement difficiles à contrôler et sélectionner	Efficacité intermédiaire, avec une supériorité des anti-PD1/PD-L1 sur les anti-CTLA4, et des cas de survie prolongée assimilables à des guérisons

Benoit Lengelé

Dans le traitement des mélanomes avancés, à côté des thérapies ciblées précitées, d'autres voies thérapeutiques se développent, comme l'électrochimiothérapie, qui peut parfois servir d'alternative pour le contrôle local de métastases cutanées de mélanome.

Cette technique récente de chimiothérapie, utilisée depuis environ 10 ans, combine à l'administration systémique d'un agent de chimiothérapie (généralement de la bléomycine ou du 5-FU) une stimulation électrique locale de la tumeur au moyen d'une électrode hexagonale implantée dans cette dernière. Ceci a pour effet d'augmenter la pénétration tumorale de l'agent de chimiothérapie d'un facteur 100 à 1000 et ainsi, d'avoir une plus grande sélectivité cellulaire.

Les paramètres cliniques et histologiques pris en compte lors du choix de cette technique sont les suivants :

- Nodules cutanés multiples (jamais uniques !)
- Personnes âgées, surtout en cas de chirurgie difficile
- Tumeurs douloureuses et/ou très sanglantes
- Diamètre tumoral inférieur à 2-3 cm.

Les principales tumeurs cutanées traitées par cette technique sont :

- Métastases de mélanome (Figure 3)
- Sarcome de Kaposi
- Carcinomes spinocellulaires multiples dans un contexte d'immunosuppression
- Carcinomes basocellulaires multiples dans le cadre d'un syndrome de Gorlin
- Angiosarcome cutané et dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (indications relatives).

Outre les tumeurs cutanées, l'électrochimiothérapie est également utilisée dans le traitement de cancers de la sphère ORL ou de métastases cutanées multiples de cancers du sein.

Les principaux avantages liés à cette technique peuvent être résumés ainsi :

- Facilité de réalisation
- Taux élevé de réponse
- Diminution du temps de circulation de l'agent de chimiothérapie avec concentration accrue du produit au site tumoral et réduction des effets secondaires systémiques.

Cette technique séduisante présente toutefois un certain nombre de limitations, à savoir :

- Réponse tumorale variable :
 - Selon le type histologique (carcinome basocellulaire > mélanome > spinocellulaire)
 - Entre les différents nodules d'une même tumeur (influence du volume tumoral).
- Faible efficacité en cas de tumeur volumineuse
- Ne remplace pas une chirurgie lorsque cette dernière est possible et potentiellement curative (ex : exérèse et greffe de peau pour des carcinomes spinocellulaires multiples du vertex).

Les effets secondaires de l'électrochimiothérapie sont quant à eux peu nombreux et se limitent essentiellement aux pneumopathies interstitielles induites par la bléomycine et à de possibles nécroses au site de traitement, pour lesquelles une cicatrisation dirigée est préconisée pendant une durée variant entre 3 et 8 semaines.

Figure 3. Nodules de mélanome desmoplasique du vertex avant (a) et après (b) électrochimiothérapie



daflon[®] 500 **MICRONISÉ**

PRIX PUBLIC
(= à charge du patient)

120 comprimés: 35,98€
90 comprimés: 30,72€
60 comprimés: 22,75€
30 comprimés: 14,23€



120
COMPRIMÉS

Parce que la maladie veineuse chronique évolue...

UN PHLÉBOTROPE
DE RÉFÉRENCE¹
POUR UN TRAITEMENT
EFFICACE



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, oedème, troubles trophiques. Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie **Maladie veineuse** : Posologie usuelle : 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. **Maladie hémorroïdaire** : crise aiguë : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours **traitement de fond** : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Le traitement par phlébotrope ne doit pas être poursuivi pendant plus de trois mois sans ré-évaluation de la symptomatologie. L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Cependant et compte tenu de l'importante expérience acquise sur le produit depuis sa commercialisation, aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la fraction flavonoïque purifiée micronisée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant le premier trimestre de grossesse. Allaitement : On ne sait pas si la fraction flavonoïque purifiée micronisée / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Daflon 500mg ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Des études de toxicité sur la reproduction n'ont montré aucun effet sur la fécondité chez les rats mâles et femelles (voir section 5.3). **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Aucun effet n'a été rapporté avec Daflon 500 mg. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de vertiges, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée. **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). **Tableau des effets indésirables** Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$) ; très rare ($< 1/10,000$) fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : rare : vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastrointestinales** : fréquent : diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – peu fréquent : colite. – Fréquence indéterminée* : douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : rare : prurit, rash, urticaire – fréquence indéterminée* : oedème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement oedème de Quincke. * Expérience rapportée après la commercialisation. **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 le système national de déclaration : 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 le système national de

déclaration : **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@faggafmps.be **Luxembourg**: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **4.9 Surdosage** Compte tenu de la faible toxicité du produit constatée au cours d'études chez l'animal, une intoxication semble peu vraisemblable. Aucun cas de surdosage avec Daflon 500 mg n'a été rapporté. Seuls des problèmes digestifs banaux pourraient être observés. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** Classe pharmacothérapeutique : veinotonique et vasculoprotecteur, code ATC : C 05 CA 53 **En pharmacologie** : Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : - au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse, - au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire, - au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **En pharmacologie clinique** : Des études contrôlées en double insu utilisant des méthodes permettant d'objectiver et de quantifier l'activité sur l'hémodynamique veineuse ont confirmé chez l'homme les propriétés pharmacologiques de ce médicament. **Relation dose/effet** : L'existence de relations dose/effet, statistiquement significatives, est établie sur les paramètres pléthysmographiques veineux : capacité, distensibilité et temps de vidange. Le meilleur ratio dose/effet est obtenu avec 2 comprimés. **Activité veinotonique** : Il augmente le tonus veineux : la pléthysmographie à occlusion veineuse avec jauge de contrainte au mercure a mis en évidence une diminution des temps de vidange veineuse. **Activité microcirculatoire** : Des études contrôlées en double insu ont montré une différence statistiquement significative entre ce médicament et le placebo. Chez les malades présentant des signes de fragilité capillaire, il augmente la résistance capillaire. **En clinique** : Des études cliniques contrôlées en double insu contre placebo ont mis en évidence l'activité thérapeutique du médicament en phlébologie, dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle et organique et en proctologie dans le traitement de la maladie hémorroïdaire. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez l'homme, après administration par voie orale du médicament avec diosmine marquée au carbone 14 : - la preuve de l'absorption est apportée par la présence de radioactivité dans les urines, - l'excrétion est essentiellement fécale et l'excrétion urinaire est en moyenne de 14% de la quantité administrée, - la demi-vie d'élimination est de 11 heures, - le produit est fortement métabolisé au niveau présystémique et systémique; ce métabolisme est objectif par la présence de différents acides phénols dans les urines. **5.3 Données de sécurité préclinique** Chez les souris, rats et singes l'administration orale d'une dose largement supérieure à la dose thérapeutique chez l'homme n'a eu aucun effet toxique ou léthal et n'a causé aucune anomalie de comportement, ni biologique, anatomique ou histologique. Des études chez les rats et lapins n'ont montré aucun effet tératogène ou toxique sur l'embryon. Il n'y a aucune altération de la fécondité. Des tests in-vitro et in-vivo n'ont montré aucun effet mutagène. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Carboxyméthylammonium sodique, cellulose microcristalline, gélatine, stéarate de magnésium, talc, glycérol, hypromellose, macrogol 6000, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer rouge (E 172), dioxyde de titane (E 171). **6.2 Incompatibilités** Sans objet. **6.3 Durée de conservation** 4 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boîte de 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/aluminium) + U.D. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **6.6 Précautions particulières d'élimination** Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** SERVIER BENELUX S.A. - Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles Belgique **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE145153 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 27/10/1988 - Date de renouvellement de l'autorisation : 07/07/2008 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation : 08/2014

Dorsalgies atypiques associées à une granulomatose avec polyangéite

Alexandre Jacquerie¹, Elodie Georges¹, Charlotte Van Ende², Gabriela Migali², Benoit Ghaye³, Michel Lambert¹

Atypical back pain as a manifestation of granulomatosis with polyangiitis (GPA)

We report the case of a 43-year-old woman presenting with atypical back pain caused by a tumor-like paraspinal mass. This turned out to be a rare presentation of granulomatosis with polyangiitis (GPA) or Wegener's disease.

KEY WORDS

Back pain, tumor-like mass, thoracic spine lesion, GPA

Nous rapportons le cas d'une patiente de 43 ans se présentant pour des dorsalgies atypiques causées par une masse pseudo-tumorale paravertébrale confirmée à la biopsie, présentation rare de granulomatose avec polyangéite (GPA).

OBSERVATION

Une femme de 43 ans, connue pour un antécédent de granulomatose avec polyangéite (GPA), à ANCA de type anti-PR3 (pANCA), est hospitalisée pour bilan de dorsalgie sévère.

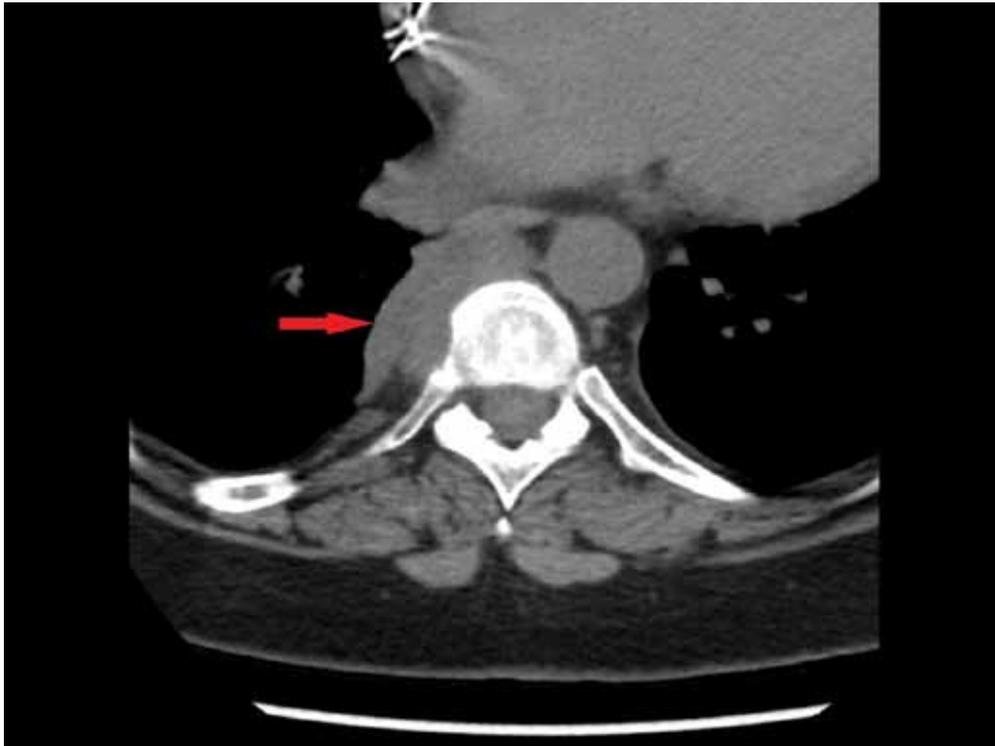
Le diagnostic de GPA avait été établi voici 6 ans, sur base de plaintes ORL typiques et d'une atteinte rénale avec protéinurie et hématurie microscopique, un infarctus splénique ainsi qu'une occlusion de l'artère rétinienne droite (titre pANCA : 191 UI/l). La patiente avait été traitée par des bolus des corticostéroïdes associés à un traitement mensuel par cyclophosphamide pendant 6 mois relayé par azathioprine. Une résolution clinique avait été constatée ainsi qu'une diminution du titre des pANCA. L'azathioprine a été arrêté deux ans plus tard suite à une toxicité hépatique. Le traitement par immunosuppresseurs a été relayé par de l'acide mycophénolique associé à une corticothérapie orale à faible dose (methylprednisolone 4mg/j)

Deux mois avant l'admission, la patiente présente des dorsalgies d'intensité croissante, nécessitant un traitement antalgique morphinique. Dans la biologie, on retient une élévation de la CRP (29 mg/dl) et une réascension du taux de pANCA (43 UI/L). La tomodensitométrie (TDM) (Image 1) révèle une lésion fusiforme paravertébrale droite, s'étendant de la 9^{ème} vertèbre thoracique à la première vertèbre lombaire, avec respect des structures osseuses, vasculaires et nerveuses. La taille est mesurée à 22x52x75mm. Le TEP-TDM (Image 2), montre le caractère hypermétabolique de la masse identifiée.

Sous contrôle TDM, une ponction-biopsie à l'aiguille coupante 16G révèle un tissu fibro-adipeux siège d'une réaction inflammatoire floride constituée de nombreux macrophages épithélioïdes formant des massifs granulomateux.

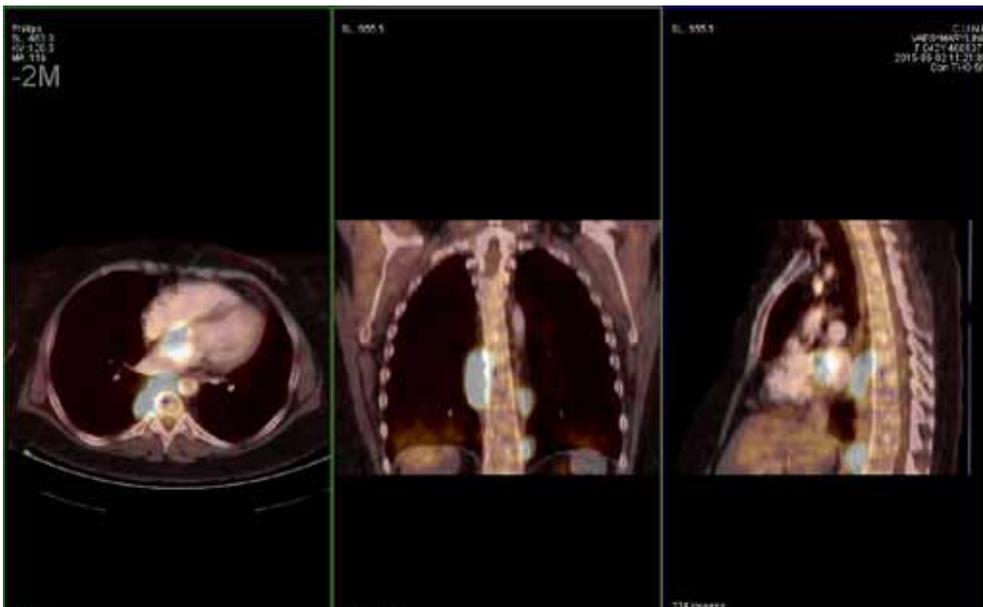
Vu le caractère symptomatique de la lésion, une corticothérapie intraveineuse à haute dose (Solu-Médrol® 500mg pendant 3 jours) associée à du cyclophosphamide (cure mensuelle de 1500mg pendant 6mois) est initiée. Les six mois de traitement ont permis un amendement des douleurs avec sevrage de tout traitement antalgique. Sur le plan biologique, on observe une normalisation des marqueurs inflammatoires

Image 1 : TDM thoracique, vue axiale centrée sur la colonne thoracique



Au sein de la graisse paravertébrale, mise en évidence d'une formation de densité tissulaire située sur le versant antéro-latéral droit du corps vertébral de Th9 (flèche). Absence d'infiltration des structures avoisinantes.

Image 2 : 18F-TEP-TDM, vues axiale, frontale et sagittale



Nette captation du traceur (SUV : 10.1) au sein de la masse paravertébrale droite décrite sur l'image 1.

et une diminution du taux de pANCA (7 UI/L). Cependant, au niveau radiologique, le contrôle TDM montre la persistance de la lésion paravertébrale, sans évolution de taille. Sur cette même période, nous ne notons pas de nouvelle manifestation de la GPA.

DISCUSSION

La granulomatose avec polyangéite (GPA) est une vasculite systémique rare, granulomateuse et nécrosante. Elle se caractérise dans sa forme typique par une atteinte ORL, pulmonaire et rénale. Une atteinte articulaire, ainsi qu'une atteinte neurologique sont également décrites.

Dans de plus rares cas comme dans notre observation, la maladie peut se présenter sous forme de lésions inflammatoires infiltratives granulomateuses pouvant prendre un aspect pseudo-tumoral et se développer dans

différentes localisations comme le système nerveux central et les cavités orbitaires. Quelques rares cas d'atteintes médiastinales et rétropéritonéales avec développement de masses paravertébrales pseudotumorales ont été décrits dans la littérature (1,2). Les particularités de ces lésions sont souvent une localisation droite, avec absence de compression sur les structures environnantes (nerveuse, vasculaire, osseuse) (3). Elles sont souvent asymptomatiques, et dès lors probablement sous-estimées. Une biopsie est nécessaire tant pour établir le diagnostic que pour exclure les autres diagnostics. Dans le diagnostic différentiel, il faut exclure des maladies néoplasiques, des pathologies infectieuses, en particulier la tuberculose, des maladies granulomateuses comme la sarcoïdose, des pseudo-tumeurs inflammatoires et l'histiocytose. Sous traitement immunosuppresseur, une régression de taille des masses est possible mais non constante.

RÉFÉRENCES

1. Izzedine H, Servais A *et al.* Retroperitoneal fibrosis due to Wegener's granulomatosis : a misdiagnosis as tuberculosis. *Am J Med* 2002; 113 :164-166.
2. Aslangul E, Ranque B *et al.* Pseudotumoral retroperitoneal fibrosis and localized vasculitis with very high serum levels of anti-PR3 ANCA. *Am J Med* 2003 ; 115 :250-252.
3. Barreto P, Pagnoux *et al.* Dorsal vertebral lesions in Wegener granulomatosis : Report on four cases. *Joint Bone Spine* 2011 ; 78 : 88-91.

Notes

AL et EG ont contribué de manière similaire à ce rapport de cas.

Conflit d'intérêt

Aucun

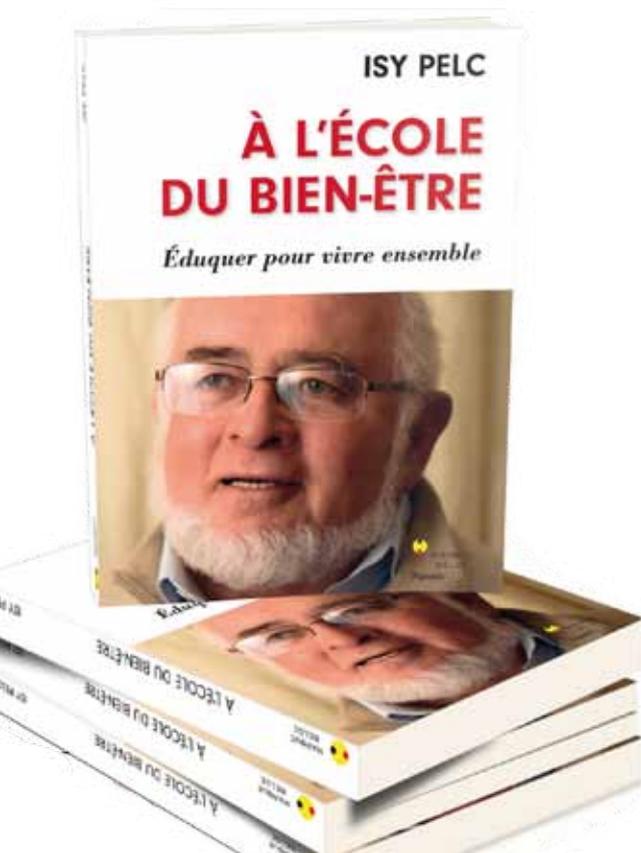
AFFILIATIONS

- ¹ Service de Médecine interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain
- ² Service de Néphrologie, CMSE Namur
- ³ Service de Radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain.

CORRESPONDANCE

Mr ALEXANDRE JACQUERIE

Université catholique de Louvain - Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Médecine interne
Avenue Hippocrate 10 B-1200 Bruxelles
alexandre.jacquerie@student.uclouvain.be.



Professeur émérite de Psychologie Médicale, ancien Doyen de la Faculté de Médecine de l'ULB (Université libre de Bruxelles) Isidore Pelc a promotionné en Belgique de nombreux projets pilotes et présidé de multiples commissions de développement, auprès des Autorités de la Santé.

A l'O.M.S. il a représenté la Belgique dans le domaine de la santé mentale.

Dans de nombreux pays émergents il a côtoyé une variété de cultures, par sa coopération à des programmes de soins et d'enseignement.

Il est aussi l'auteur de *L'Ami Psy* : écouter, comprendre et soigner la souffrance psychique, Psymédic, 2009.

L'expérience humaine et professionnelle extraordinairement riche du Professeur Pelc se retrouve dans cet ouvrage dédié au bien-être. Les fondamentaux du développement de soi et de la vie en société sont détaillés dans ce livre qui plaide pour une École qui éduque à la vie.

BIEN-ÊTRE, DÉVELOPPEMENT DE SOI ET VIE EN SOCIÉTÉ

Bien vivre est une quête ambitieuse partagée par tout un chacun. Comme nous le confirment les neurosciences, le cerveau est programmé pour la survie et le bien-être. Ce prodigieux potentiel peut toutefois être utilisé en sens divers : pour apprendre et se développer ou être manipulé pour s'inscrire dans de sinistres folies. La construction de l'identité personnelle s'affine grâce au développement personnel, les apprentissages, l'éducation. Mais quels sont les valeurs universelles socle de la confiance en soi de tout individu ? Comment ces valeurs influencent nos attitudes et nos comportements ? Et surtout en quoi la relation à l'autre est fondamentale au bien-être humain ? Comment la socialisation et l'intégration peuvent avoir lieu entre individus ? Le professeur Pelc répond à toutes ces questions en abordant tant la philosophie que la sociologie et les neurosciences, telle une balade autour du développement humain d'Homo Sapiens à nos jours.

L'ÉCOLE ET SON RÔLE DANS LE DÉVELOPPEMENT DES JEUNES

Si la famille de nos jours a du mal à remplir les multiples rôles nécessaires au développement de l'enfant, l'école elle a un véritable rôle à jouer dans ce sens. À côté de sa fonction d'apprentissage, l'école est appelée aujourd'hui à se faire promoteur de cohésion sociale, acteur d'intégration et d'épanouissement personnel.

Mais comment transmettre des messages positifs aux élèves en leur donnant la possibilité de devenir des adultes épanouis et équilibrés, alors que les notions de bien-être, du partage et du vivre ensemble ne sont pas prévus dans les programmes actuels ? C'est là tout le sens de ce livre qui veut introduire une nouvelle pédagogie pour tous : élèves, enseignants et tout citoyen.

UNE INNOVATION PÉDAGOGIQUE

Ce livre nous apporte des réponses concrètes en illustrant les mécanismes mis en place lors des diverses expériences et animations au sein d'« Ateliers du Bien-être ». Des ateliers que toute école devrait pouvoir activer en vue d'améliorer non seulement le bien-être des élèves et enseignants, mais aussi pour aider les parents. Un nouveau climat pédagogique se crée, chacun s'y sent mieux et se plie plus volontiers aux efforts nécessaires. .

Telle est la thèse que le Professeur Pelc illustre dans cet ouvrage qui véhicule l'espoir d'une société plus équitable, où il devient possible de corriger quelque peu les inégalités sociales grâce à un meilleur souci du développement humain de chaque élève. Pour ce faire, les enseignants doivent acquérir les bases d'une pédagogie au bien-être. C'est possible et cela s'est fait, comme en témoigne cet ouvrage.

Après *L'Ami Psy*, le Professeur Pelc détaille ici, science à l'appui, les fondamentaux du développement de soi et de la vie en société. Il reste persuadé qu'aujourd'hui, pour offrir des opportunités égales à tous, l'École doit également s'orienter vers une éducation à la vie.

« À l'école du bien-être. Eduquer pour vivre ensemble », est un livre à consulter par tous ceux qui s'intéressent au bien-être, à l'éducation, et à l'intégration. Un outil indispensable à chaque acteur de changement qui s'ouvre à une réflexion constructive et positive sur la vie, l'individu et l'enseignement.

Paru en édition originale en 2016, « À l'école du bien-être. Eduquer pour vivre ensemble » est disponible en librairies, auprès de Psymédic ou sur www.marquebelge.com, 132 pages, couverture souple, au prix de 18 €.

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

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

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

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

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

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from isabelle.istasse@uclouvain.be

Pradaxa[®]

dabigatran etexilaat



Praxbind[®]

idarucizumab



Boehringer
Ingelheim

- ✦ **PARACETABS[®]** | paracétamol
- ✦ **PARACETABS[®] FORTE** | paracétamol
- ✦ **Celecoxib Apotex[®]**
- ✦ **Diclofenac Apotex[®]**
- ✦ **DICLOTOPIC[®]** | diclofénac gel

- ✦ **Simvastatine Apotex[®]**
- ✦ **Atorvastatin Apotex[®]**
- ✦ **Pravastatine Apotex[®]**
- ✦ **Amlodipine Apotex[®]**
- ✦ **Clopidogrel Apotex[®]**

- ✦ **Sildenafil Apotex[®]**
- ✦ **RANOMAX[®]** | tamsulosine

- ✦ **Duloxetine Apotex[®]**

- ✦ **Omeprazol Apotex[®]**
- ✦ **Pantoprazol Apotex[®]**
- ✦ **MOVOLAX[®]** | macrogol

- ✦ **ALPRATOP[®]** | alprazolam

- ✦ **Donepezil Apotex[®]**
- ✦ **Memantine Apotex[®]**

APOTEX