

Diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker, dépistage échographique et diagnostic différentiel

Marta Merola Martinez¹, Anne Guillaume², Jean-Paul Hermand³, Maia Delaine⁴, Didier Van Wymersch⁵

Antenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome, ultrasound screening and differential diagnosis

We herein describe the antenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome. Ultrasound is the primary means of screening for Miller-Dieker syndrome. However, early presentations of the disease vary widely. With this case report, we want to emphasize facial dysmorphism, and namely retrognathism, as an important feature that can raise suspicion of the diagnosis, especially when associated with ventriculomegaly and intrauterine growth restriction.

KEY WORDS

Miller-Dieker syndrome, ultrasound, antenatal diagnosis

Nous décrivons le diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker. L'échographie est le principal moyen de dépistage du syndrome de Miller-Dieker. Néanmoins, les premières présentations de la maladie peuvent être très différentes. A travers ce case report, nous voulons mettre l'accent sur la dysmorphie faciale de type retrognathisme, comme élément important pouvant faire suspecter le diagnostic, en particulier lorsqu'elle est associée à une ventriculomégalie et un retard de croissance intra-utérin.

What is already known about the topic?

The antenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome is an ultrasound challenge for sonographers. This condition, which is associated with a poor prognosis, can be diagnosed antenatally using ultrasound, magnetic resonance imaging, and genetic analysis of amniotic fluid for deletion at locus 13 of chromosome 17.

Que savons-nous à ce propos ?

Le diagnostic anténatal du syndrome de Miller-Dieker est un challenge échographique pour les échographistes. Il s'agit d'un syndrome dont le pronostic est réservé et dont le diagnostic peut être réalisé en anténatal à l'aide de l'échographie, la résonance magnétique nucléaire et l'analyse génétique du liquide amniotique, recherchant la délétion sur le locus 13 du chromosome 17.

What does this article bring up for us?

There are several ultrasound features that raise the suspicion of a Miller-Dieker syndrome and initiate the differential diagnosis process. We focused on facial dysmorphism as a gateway to diagnosis and presented the differential diagnosis with Di George syndrome in a clear and concise manner using a table and ultrasound images obtained during the management of the clinical case described.

Que nous apporte cet article ?

Plusieurs caractéristiques échographiques permettent de suspecter le diagnostic de syndrome de Miller-Dieker et d'entamer la démarche du diagnostic différentiel. Nous mettons l'accent sur la dysmorphie faciale comme porte d'entrée pour le diagnostic et nous présentons de façon claire et concise le diagnostic différentiel avec le syndrome de Di George à l'aide d'un tableau et d'images échographiques obtenues lors de la prise en charge du cas clinique décrit.

CAS CLINIQUE

Nous présentons le cas d'une patiente de 26 ans primigeste nullipare référée dans notre institution à 26 semaines d'aménorrhées pour échographie référée suite à la mise en évidence à l'échographie de dépistage des malformations fœtales suivantes : retard de formation de la vallée sylvienne, artère ombilicale unique, croissance des os longs au 10ème percentile, septum pellucidum mal visualisé. Le doppler des artères utérines est pathologique bilatéralement avec présence de notch dans un contexte de tabagisme actif.

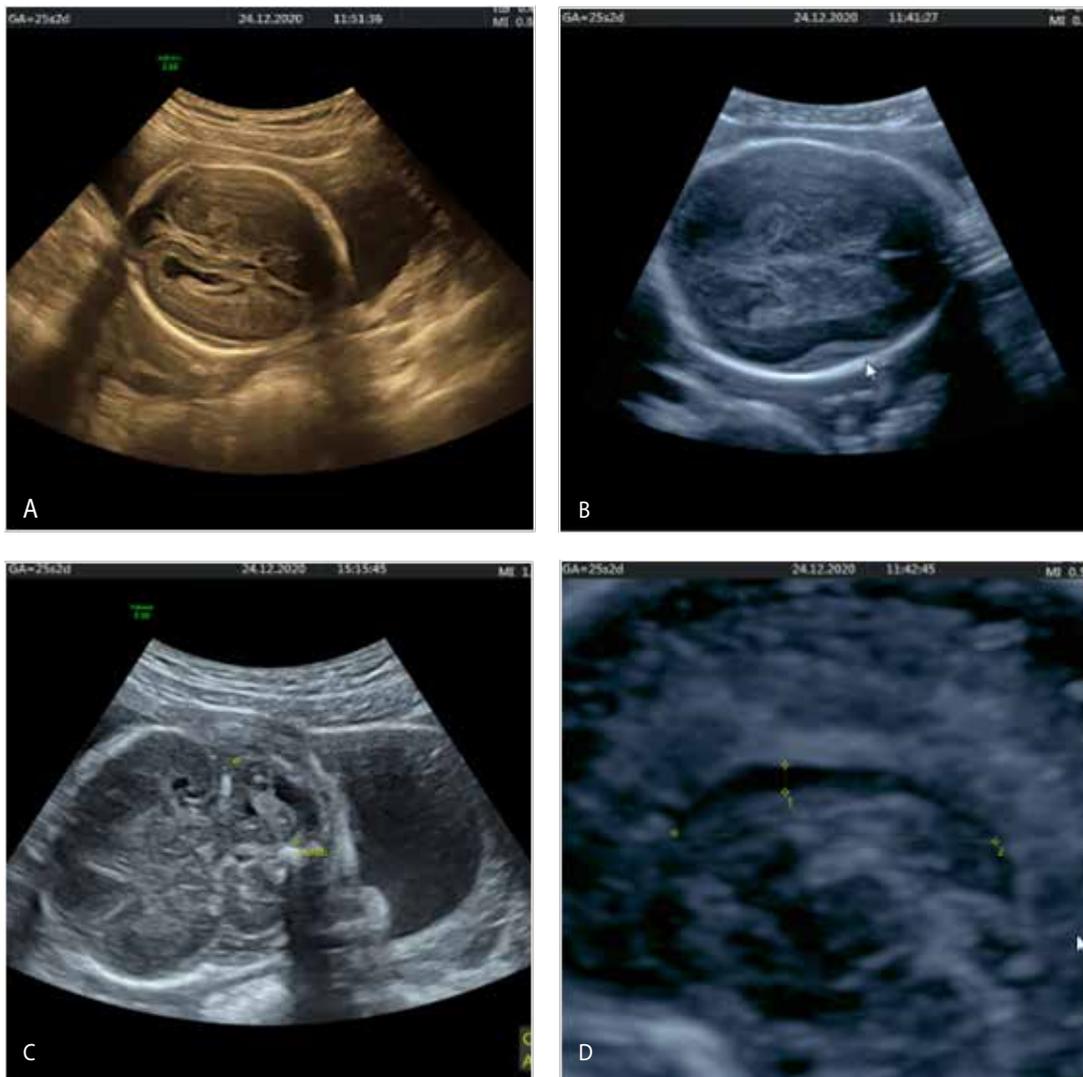
La patiente ne présente pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux particuliers ni d'antécédents familiaux de malformations congénitales, de retard mental ou de

désordre génétique. Les parents sont en bonne santé et ne sont pas consanguins. La patiente n'a pas de maladies infectieuses objectivées pendant la grossesse.

Le test de dépistage prénatal non invasif (NIPT) avec la technique « whole-genome » n'a pas mis en évidence d'aneuploïdies des chromosomes 21, 18 et 13, et le sexe est féminin.

Nous avons effectué une échographie morphologique de référence avec mise en évidence des malformations suivantes au niveau cérébral : retard de gyration (Figure 1a, figure 1b), augmentation des espaces péri-cérébraux, hypoplasie cérébelleuse (Figure 1c) et corps calleux hypoplasique (Figure 1d).

FIGURE 1.



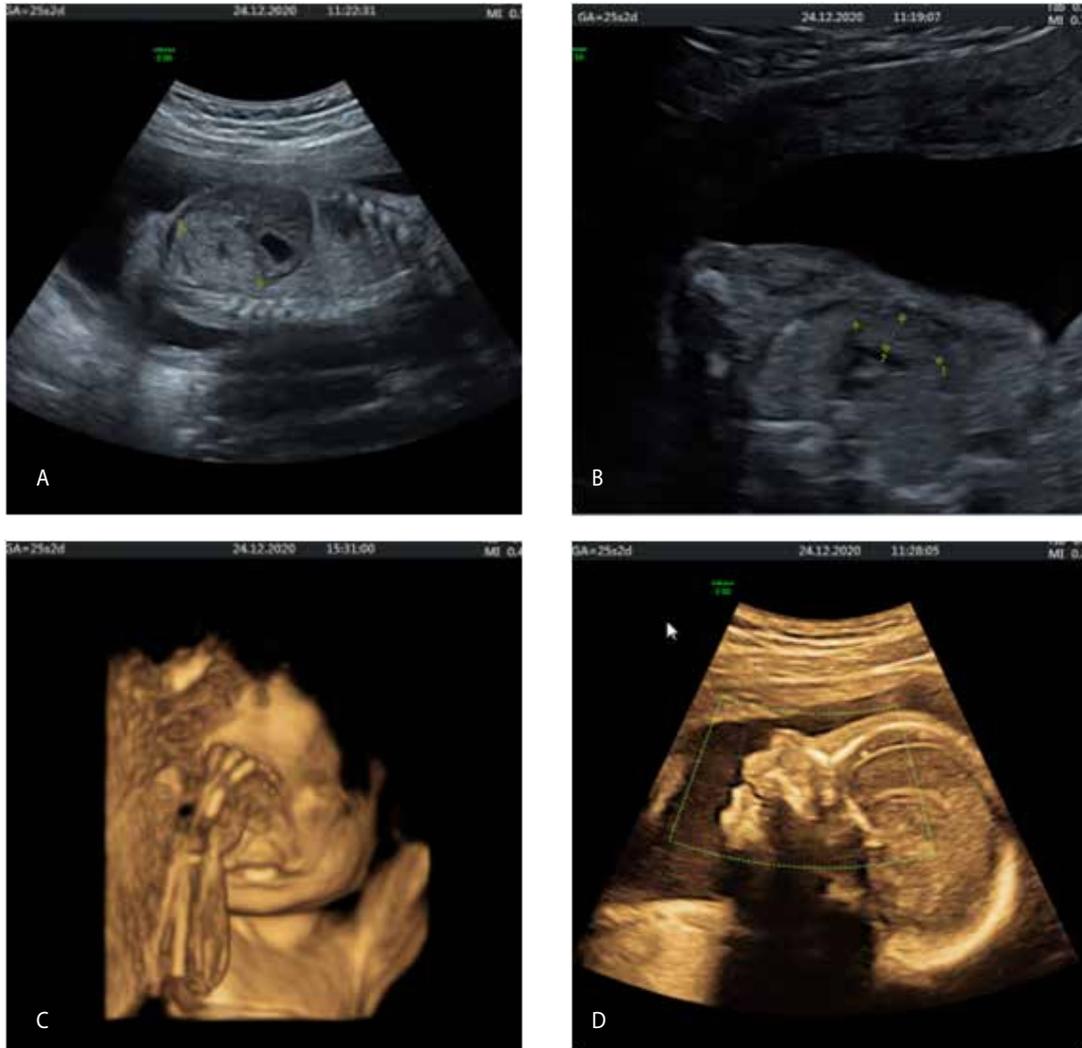
1a. et 1b. Coupe transversale échographique du crâne fœtale. Vallée sylvienne lisse. (Echographe : VolusonE10)
1c. Coupe transversale échographique du crâne fœtale. Mesure du cervelet qui apparaît hypoplasique pour l'âge gestationnel. Diamètre transversal cervelet 23,5 mm// <Percentile 1 selon courbe de référence (14) (Echographie : Voluson E10)
1d. Coupe sagittale échographique du crâne fœtale. Corps calleux hypoplasique et fin. Longueur corps calleux 25,1mm// <Percentile 1, épaisseur corps calleux 2,1mm// <P1 selon courbe de référence (15) (Echographe : VolusonE10)

Par ailleurs, une absence de différenciation cortico-médullaire rénale (Figure 2a), une hypoplasie thymique (Figure 2b), une artère ombilicale unique, un retard de croissance intra-utérin et un polyhydramnios ont été mis en évidence au niveau de la morphologie extra-cérébrale. Le faciès présente un philtrum bombant et un arc de

cupidon peu marqué (Figure 2c et 2d), un retrognathisme avec une lame palatine non visualisée pouvant faire suspecter une fente palatine.

Devant la présence des signes échographiques décrits, la première hypothèse diagnostique évoquée est un syndrome de Di George (délétion 22q11.2).

FIGURE 2.

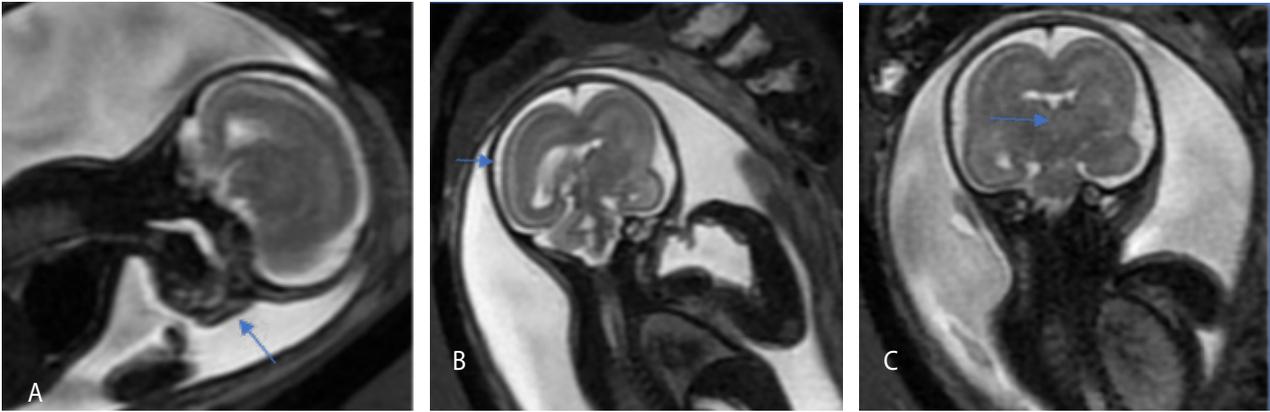


- 2a. Coupe longitudinale échographique passant par l'abdomen et le thorax foétale. Absence de différenciation cortico médullaire rénale. Longueur du rein 30mm //Percentile 95 selon courbe de référence (16) (Echographe : VolusonE10)
 2b. Coupe transversale échographique thoracique foétale. Hypoplasie thymus 1,5cm//Percentile 5 selon courbe de référence (17) (Echographe : VolusonE10)
 2c. Coupe en mode 3D l'échographie foétale passant par visage: philtrum semble bombant. (Echographe : VolusonE10)
 2d. Coupe sagittale face à l'échographie foétale. Profil visage foetal, visualisation d'un philtrum bombant et un arc de cupidon peu marqué. (Echographe : VolusonE10)

Une résonance magnétique nucléaire (RMN) cérébrale fœtale a été réalisée afin de définir avec précision les malformations cérébrales (Figure 3a, 3b et 3c). Malgré un examen artefacté par une claustrophobie maternelle, un polyhydramnios et des mouvements fœtaux, la RMN a confirmé les signes échographiques avec mise en évidence

d'une microcéphalie harmonieuse en sus et sous tentoriel et un cortex fin avec hétérotopie en bande suggérant un arrêt précoce de la migration neuronale. Le corps calleux n'a pas pu être correctement visualisé. L'examen par RMN montre une agyrie qui évoque une lissencéphalie de type 1 et n'est donc pas en faveur d'un syndrome de Di Georges.

FIGURE 3.



3a. *Philtrum bombant. Coupe sagittale en résonance magnétique nucléaire fœtale, image T2*
 3b. *Coupe axiale en résonance magnétique nucléaire fœtale, image T2. Hétérotopie en bande.*
 3c. *Coupe axiale en résonance magnétique nucléaire fœtale, image T2. Hétérotopie en bande.*

Nous avons réalisé une amniocentèse afin de rechercher une cause génétique par FISH (Fluorescence in situ hybridization) et CGH Array (Array comparative genomic hybridization). La recherche des microremaniements par FISH ne révèle pas de microdélétion 22q11.2, permettant d'exclure un syndrome de Di George.

Cependant, la CGH array a mis en évidence une microdélétion de 3,8Mb à l'extrémité télomérique du chromosome 17 (locus 17p13.2-13.3). La microdélétion détectée est un syndrome des gènes contigus, emportant la région minimale critique d'un microremaniement récurrent bien décrit dans la littérature et dans les bases de données de variants pathogènes nous permettant de conclure à un diagnostic de syndrome de Miller-Dieker.

Le diagnostic anténatal a été discuté lors d'une réunion pluridisciplinaire associant obstétriciens, neuropédiatres, rééducateurs fonctionnels, radiologues et généticiens. Le couple a pu rencontrer en consultation les neuropédiatres et les généticiens afin de les aider au mieux pour comprendre le pronostic de l'affection. En raison du pronostic sévère causé par l'absence de gyration et l'association à d'autres malformations caractéristiques du syndrome de Miller-Dieker, le couple a fait une demande d'interruption médicale de grossesse. Celle-ci a été acceptée et réalisée à 30 semaines et 2 jours d'aménorrhée. Un foeticide a été réalisé et la patiente a donné naissance à un enfant mort-né de sexe féminin pesant 1030g.

L'autopsie fœtale a mis en évidence une dysmorphie faciale importante avec une séquence de Pierre Robin (microrétrognatisme, glossoptose, fente palatine

postérieure), une artère ombilicale unique et sur le plan neuropathique l'encéphale est caractérisé par une agyrie, un défaut d'operculisatation de la vallée sylvienne, un corps calleux mince et partiellement laminé. Histologiquement il existe une inversion du rapport substance grise/substance blanche avec une organisation du cortex en 4 couches en faveur d'une lissencéphalie de type 1.

DISCUSSION

Le développement cortical a lieu en trois étapes superposées : la prolifération cellulaire, la migration neuronale et l'organisation corticale. La migration neuronale se fait entre 6 et 15 semaines d'aménorrhée.

La lissencéphalie est une malformation du développement cortical liée à une anomalie de la migration neuronale vers le cortex, résultant en l'absence de sillons et de gyri. La diminution du nombre de gyri se nomme la pachygyrie. La forme la plus sévère est une absence complète de gyration et de sillons (agyrie) en association avec un cortex anormalement épais et mal organisé formé de 4 couches à la place des 6 couches corticales normales (1).

Il existe deux types de lissencéphalie. Celle de type 1 est caractérisée par une agyrie complète. Elle peut être isolée ou associée à des dysmorphies faciales (comportant le syndrome de Miller-Dieker ou le syndrome de Normal-Roberts). La lissencéphalie de type 2, appelée également "cobblestone" est caractérisée par une désorganisation corticale avec une surface bosselée et granuleuse ainsi qu'un effacement des gyri (par exemple dans le syndrome

de Walker Warburg). La lissencéphalie isolée, se distingue du syndrome de Miller-Dieker par l'absence de toute dysmorphie faciale et elle n'est pas associée à une délétion 17p (2).

La lissencéphalie peut être diagnostiquée en échographie anténatale à partir de 24 à 26 semaines d'aménorrhée. Le développement normal du cortex cérébral et son aspect échographique est important à connaître pour pouvoir visualiser un retard et une absence de développement des sillons. Les structures à analyser sont la scissure pariéto-occipitale, calcarine et sylvienne. L'élément typique à mettre en évidence est l'absence de la scissure sylvienne donnant un aspect anormalement « lisse » au cortex cérébral. Cela peut être diagnostiqué à partir de 24 semaines d'aménorrhée. Un diagnostic de retard de développement cortical avant 20 semaines d'aménorrhée ne peut pas être confirmé car la scissure sylvienne peut encore apparaître lisse avant ce terme et les autres scissures ne sont pas encore développées (3).

D'autres anomalies cérébrales peuvent être associées à une lissencéphalie. C'est le cas de l'agénésie ou la dysplasie du corps calleux et la ventriculomégalie. Par ailleurs, comme décrit par Fong *et al.*, la ventriculomégalie peut être le premier signe visible d'une anomalie de développement cortical et est détectable avant l'anomalie de gyration (3). En cas de suspicion de lissencéphalie, la résonance magnétique nucléaire se révèle être très importante dans le diagnostic précis de l'atteinte cérébrale et également dans la mise au point d'anomalies extra-cérébrales associées (4).

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire permet, entre autres, de réaliser le diagnostic différentiel avec le syndrome de Di George, dans lequel les anomalies cérébrales attendues sont une polymicrogyrie, une dysplasie corticale et une hypoplasie cérébelleuse (5).

Le syndrome de Miller-Dieker associe une lissencéphalie sévère à un cortex épaissi. D'autres anomalies cérébrales peuvent être retrouvées, notamment une hypoplasie du corps calleux et/ou du vermis. Des caractéristiques dysmorphiques ainsi que d'autres malformations (cardiaque notamment) peuvent être présentes chez les patients porteurs de ce syndrome. Au niveau de la dysmorphie faciale, les éléments les plus caractéristiques sont un front proéminent, un petit nez, une lèvre supérieure proéminente, des oreilles basses implantées et une petite mâchoire. Les autres malformations majeures fréquemment associées sont une microcéphalie, un retard de croissance intra-utérin, un polyhydramnios, des malformations cardiaques congénitales (dont la tétralogie de Fallot, le défaut de septum ventriculaire ou la sténose valvulaire pulmonaire), des malformations gastro-intestinales comme un omphalocèle, des anomalies génito-urinaires, des dysplasies kystiques rénales et des fentes palatines (6).

Le polyhydramnios est probablement lié à l'atteinte sévère du système nerveux central engendrant une difficulté de déglutition chez le fœtus (7).

Chih-Ping Chen *et al.*, ont rapporté dans une revue de littérature, les malformations échographiques les plus fréquentes retrouvées dans 29 diagnostics anténataux de syndrome de Miller-Dieker : un polyhydramnios dans 66% des cas, un retard de croissance intra utérin dans 62% des cas, une ventriculomégalie dans 59% des cas, une agénésie ou dysgénésie du corps calleux dans 41% des cas, une malformation cardiaque congénitale dans 14% des cas, et enfin, un omphalocèle et des anomalies rénales dans 7% des cas (8). C'est l'association avec des malformations congénitales cardiaques de type conotruncale qui pose le diagnostic différentiel de syndrome de Di George.

La mise en évidence à l'échographie fœtale prénatale d'une agyrie associée à un retard de croissance et un polyhydramnios nécessite une mise au point génétique. Une délétion du locus 13.3 sur le chromosome 17 (gène LIS1) peut être mise en évidence par FISH, posant le diagnostic du syndrome de Miller-Dieker (9).

Approximativement 80% des syndromes de Miller-Dieker sont liés à une microdélétion de novo. Pour les 20% restants, l'origine de la délétion provient d'un réarrangement chromosomique parental équilibré (10). Il est donc nécessaire de réaliser une analyse génétique parentale (caryotype et FISH 17p13.3) et de rechercher des réarrangements chromosomiques afin de préciser le conseil génétique avec proposition de diagnostic préimplantatoire dans l'éventualité d'une future grossesse (11).

Le test de dépistage prénatal non invasif (NIPT) est utilisé pour le dépistage fœtal des trisomies les plus fréquentes (21, 13 et 18). Il a été démontré que le NIPT avec séquençage « whole-genoma » peut également détecter des délétions et duplications chromosomiques. Néanmoins, le test est confronté à certaines limites : la détection d'anomalies chromosomiques dont la signification clinique est inconnue, un nombre élevé de faux positifs et la difficulté de détecter des anomalies de petite taille (moins de 5Mb). Les délétions et duplications présentes dans la majorité des syndromes (comme le syndrome de Miller-Dieker) font moins de 5Mb. L'utilisation du NIPT pour le dépistage de syndromes causés par des microdélétions/microduplications peut avoir un effet bénéfique pour la prise en charge de grossesses à risque. Étant donné que la majorité des délétions chromosomiques pathogènes surviennent de novo, l'utilisation du NIPT est également utile dans la population générale non à risque (12).

La sévérité et le pronostic sont déterminés par le degré de lissencéphalie c'est-à-dire le degré de développement des sillons. En cas d'agyrie, le pronostic est réservé, d'où l'importance du diagnostic anténatal pour pouvoir orienter la prise en charge obstétricale. L'étude De Rijk (13) a montré qu'en moyenne, l'âge de décès des enfants atteints par le syndrome de Miller-Dieker est de 3,5 ans, le plus souvent dû à une infection ou une épilepsie.

Le développement incomplet du cerveau provoque un retard de développement majeur, une déficience intellectuelle, une hypotonie, des crises épileptiques fréquentes et des manifestations neurologiques variables mais souvent sévères, comme des troubles

alimentaires importants. Les crises épileptiques liées à une encéphalopathie épileptogène surviennent chez 90% des enfants avant l'âge de 6 mois. La mort de ces enfants a lieu tôt dans l'enfance, le plus souvent avant l'âge de deux ans (3). La cause la plus fréquente est le mauvais contrôle des voies respiratoires, causant une pneumonie d'inhalation (9).

Afin d'être en mesure de poser un diagnostic échographique prénatal, il est essentiel d'être familiarisé avec l'apparence normale du cortex cérébrale aux différents stades de la maturation fœtale. Compte tenu de l'espérance de vie réduite des nouveau-nés atteints (moins de deux ans dans la majorité des cas), le diagnostic prénatal rend possible une discussion éclairée « parents-médecins », afin d'opter pour une prise en charge obstétricale adéquate et adaptée aux souhaits du couple.

CONCLUSION

Nous avons présenté un cas de syndrome de Miller-Dieker diagnostiqué en anténatal avec comme premier signe la mise en évidence échographique d'une agyrie et d'un retard de croissance intra-utérin et d'une dysmorphie faciale avec retrognathisme et possible séquence de Pierre Robin.

La résonance magnétique nucléaire a permis de préciser l'anomalie cérébrale et le diagnostic définitif a été posé par l'analyse génétique. Le principal diagnostic différentiel a été posé avec le syndrome de Di George, car la présence d'une hypoplasie cérébelleuse avec ventriculomégalie associée à un retard de croissance intra-utérin, polyhydramnios, dysmorphie faciale et hypoplasie thymique sont des signes caractéristiques de la délétion 22q11.

En illustrant ce cas nous voudrions accentuer l'importance de l'échographie de dépistage qui est le moyen diagnostic le plus accessible et utile pour suspecter le diagnostic durant le 3^{ème} ou 4^{ème} mois de grossesse : certaines scissures cérébrales sont donc importantes à visualiser comme la scissure pariéto-occipitale et calcarine qui sont facilement évaluables en coupe transversale du cerveau.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La mise en évidence d'une dysmorphie faciale de type séquence de Pierre Robin à l'échographie associée à un retard de croissance intra-utérin et une ventriculomégalie nécessite un suivi échographique foetale et une résonance magnétique nucléaire pour préciser l'atteinte cérébrale et rechercher une lissencéphalie. Le type de lissencéphalie mis en évidence permet d'affiner la recherche génétique, en concertation avec les généticiens, pour permettre d'atteindre un diagnostic.

RÉFÉRENCES

1. McGahan JP, Grix A, Gerscovich EO. Prenatal diagnosis of lissencephaly : Miller-Dieker syndrome. Clin Ultrasound. 1994 ; 22 :560-563.
2. Batanian JR. *et al.* Rapid diagnosis of Miller-Dieker syndrome and isolated lissencephaly sequence by the polymerase chain reaction. Human Genetics. 1990; 85:555-559.
3. Fong KW, Ghai S, Toi A, Blaser S, Winsor EJ, Chitayat D. Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller-Dieker syndrome and comparison with pre-and postnatal magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 ; 24 :716-723.
4. Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Pantazi S, Blaser S. Prenatal US and MR Imaging Findings of Lissencephaly: Review of Fetal Cerebral Sulcal Development. RadioGraphics. 2006 26:2, 389-405.
5. Bohm LA, Zhou TC, Mingo TJ, Dugan SL, Patterson RJ, Sidman JD, Roby BB. Neuroradiographic findings in 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2017 Aug; 173(8):2158-2165.
6. Chen CP, Liu YP, Lin SP, Chen M, Tsai FJ, Chen YT, *et al.* Ventriculomegaly, intrauterine growth restriction, and congenital heart defects as salient prenatal sonographic findings of Miller-Dieker lissencephaly syndrome associated with monosomy 17p in a fetus. Taiwan J Obstet Gynecol. March 2010 Mar;49(1):81-6.
7. McGahan JP, Grix A, Gerscovich EO. Prenatal diagnosis of Lissencephaly : Miller-Dieker syndrome. J Clin Ultrasound. 1994; 22:560-563.
8. Chen CP, Chang TY, Guo WY, Wu PC, Wang LK, Chern SR, *et al.* Chromosome 17p13.3 deletion syndrome: a CGH characterization, prenatal findings and diagnosis, and literature review. Gene. 2013; 532:152-159.
9. Lenzini E, D'Ottavio G, Città A, Gambel Benussi D, Petix V, Pecile V. Prenatal diagnosis of Miller-Dieker syndrome by ultrasound and molecular cytogenetic analysis. Clin Genet. 2007; 72:487-489.
10. Stratton RF, Dobyns WB, Airhart SD, Ledbetter DH. New chromosomal syndrome: Miller-Dieker syndrome and monosomy 17p13. Hum Genet. 1984;67(2):193-200.
11. William B Dobyns, Soma Das. PFAH1B1-Associated Lissencephaly/Subcortical Band Heterotopia. Gene Reviews. 2014.
12. Neofytou MC, Tsangaras K, Kypri E, Loizides C, Ioannides M, Achilleos A, *et al.* Targeted capture enrichment assay for non-invasive prenatal testing of large and small size sub-chromosomal deletions and duplications. PLoS One. 2017 Feb 3;12(2):e0171319.
13. De Rijk-van Andel JF, Arts WF, Hofman A, Staal A, Niermeijer MF. Epidemiology of lissencephaly type I. Neuroepidemiology. 1991;10(4):200-4.
14. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Lashley S, Kontopoulos EV, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter nomogram in singleton gestations with special emphasis in the third trimester: a comparison with previously published nomograms. Am J Obstet Gynecol. 2003 Oct;189(4):1021-5.
15. Harreld JH, Bhore R, Chason DP, Twickler DM. Corpus callosum length by gestational age as evaluated by fetal MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32(3):490-494.
16. Van Vuuren SH, Damen-Elias HA, Stigter RH, van der Doef R, Goldschmeding R, de Jong TP, *et al.* Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 Dec;40(6):659-64.
17. Cho JY, Min JY, Lee YH, McCrindle B, Hornberger LK, Yoo SJ. Diameter of normal fetal thymus on ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Jun ;29(6) :634-8.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

AFFILIATIONS

- 1 Département d'obstétrique, Centre Hospitalier Luxembourg (CHL), Luxembourg
- 2 Médecin chef de service de gynécologie-obstétrique, Centre Hospitalier Luxembourg
- 3 Médecin gynécologue et coordinateur de la médecine périnatale, service de gynécologie-obstétrique, Centre hospitalier Luxembourg
- 4 Médecin spécialiste service de gynécologie-obstétrique, Centre hospitalier Luxembourg
- 5 Médecin directeur du pôle femme, mère, enfant, Centre hospitalier Luxembourg

CORRESPONDANCE

DR. MARTA MEROLA MARTINEZ
Centre Hospitalier du Luxembourg
Service de Gynécologie-Obstétrique
Email : marta.merola@gmail.com

NOUVEAU
ADD ON

DANS LA LUTTE CONTRE UN LDL-C ÉLEVÉ, AJOUTEZ POUR RÉDUIRE



Malgré le traitement par les thérapies hypolipémiantes disponibles, jusqu'à 80 % des patients n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019.¹⁻³

NILEMDO[®] et **NUSTENDI**[®] sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin. ^{*4,5}

NILEMDO[®] apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**.^{**6-9}

NUSTENDI[®] apporte aux patients une réduction **supplémentaire du LDL-C de 38 %**.^{†10}

De plus, dans les études cliniques, **NILEMDO**[®] et **NUSTENDI**[®] ont généralement été bien tolérés.^{4,5}

Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez **NILEMDO**[®] ou **NUSTENDI**[®] en une prise orale journalière.

NILEMDO[®] ▼
(acide bempédoïque)

NUSTENDI[®] ▼
(acide bempédoïque et ézétimibe)

Add on to take back control



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

* L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO[®]/NUSTENDI[®] est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg (ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels).^{4,5}

**vs placebo en plus des statines à des doses maximales tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.⁶ Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.^{7,9}

†vs placebo en plus des statines maximales tolérées.¹⁰

RÉFÉRENCES : 1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020 ; 41(1) : 111-188. 2. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018 ; 107 : 380-388. 3. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019 ; 26(8) : 824-835. 4. NILEMDO[®]. Summary of Product Characteristics. 5. NUSTENDI[®]. Summary of Product Characteristics. 6. Goldberg AC et al. JAMA. 2019 ; 322(18) : 1780-1788 (Supplementary Material). 7. Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019 ; 8 : e011662. 8. Ray KK et al. N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1022-1032. 9. Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018 ; 277 : 195-203. 10. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardio. 2020 ; 27(6) : 593-603. EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité

NILEMDO ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Dénomination du médicament : NILEMDO 180 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque. **Excipients à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques : NILEMDO** est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) ou - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose recommandée de **NILEMDO** est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NILEMDO** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : **Patients âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). **Patients atteints d'une insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFGI] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m²) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque **NILEMDO** est administré (voir rubrique 4.4 du RCP). **Patients présentant une insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (voir rubrique 4.4 du RCP). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de **NILEMDO** chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP) - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP) - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP). **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Le profil de sécurité de l'acide bempédicoïque a été étudié dans 4 études cliniques contrôlées de phase 3 (N-3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines (2 études) ; n-3 020) et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses (2 études) ; n-613). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédicoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), la douleur aux extrémités (3,1 %) et la ténacité (2,5 %). Davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. **Récapitulatif des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés suite à la prise d'acide bempédicoïque sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/100), fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie : fréquent - Diminution des taux d'hémoglobine : peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte : fréquent - Hyperuricémie* : fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase : fréquent - Augmentation des taux d'alanine aminotransférase : peu fréquent - Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique : peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Extrémités douloureuses : fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Créatinine sanguine augmentée : peu fréquent - Urée sanguine augmentée : peu fréquent - Débit de filtration glomérulaire diminué : peu fréquent. (*Hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin) **Description de certains effets indésirables :** Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédicoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Augmentation des taux sériques d'acide urique : Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'IOAT2 dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP). Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL (47,6 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédicoïque à la 12^e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4 du RCP). Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Il a été démontré que l'acide bempédicoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL (4,4 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL (0,61 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observés sous acide bempédicoïque à la 12^e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédicoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NILEMDO**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Diminution des taux d'hémoglobine : Des diminutions des taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. **Patients âgés :** Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédicoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune. **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 déclaré tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet: www.notifierunefetindesirable.be - e-mail: adra@afmps.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France Tel: (+33) 3 83 65 60 87 / 87 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tel: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etal.lu - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattsstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numeros(d) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/20/1425. **Date de mise à jour du texte :** 12/2020. **Médicament soumis à prescription médicale :** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

NILEMDO ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Dénomination du médicament : NUSTENDI 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque et 10 mg d'ézétimibe. **Excipients à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques : NUSTENDI** est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ézétimibe (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP) ; - en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec l'ézétimibe seul. Les patients recevant déjà une association d'acide bempédicoïque et d'ézétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose recommandée de **NUSTENDI** est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires : L'administration de **NUSTENDI** doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NUSTENDI** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : **Patients âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). **Patients atteints d'une insuffisance rénale :** Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP) - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP) - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP) - Administration conjointe de **NUSTENDI** et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. En cas d'administration concomitante de **NUSTENDI** avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. **Récapitulatif des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés suite à la prise de **NUSTENDI** sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/100), fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédicoïque ou d'ézétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour **NUSTENDI**. **Effets indésirables observés sous NUSTENDI :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie. Diminution des taux d'hémoglobine - Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperuricémie* - Fréquent. Affections du système nerveux : Éourdissements. Maux de tête - Fréquent. Affections vasculaires : Hypertension - Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux - Fréquent. Affections gastro-intestinales : Constipation. Diarrhée. Douleurs abdominales. Nausées. Sécheresse buccale. Flatulences. Gastrite - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique* - Fréquent. Affections musculosquelettiques et systémiques : Maux de dos. Spasmes musculaires. Myalgie. Douleur dans les extrémités. Arthralgie - Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation de la créatinine - Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue. Asthénie - Fréquent. **Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédicoïque :** Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase - Fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase - Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine. Réduction du taux de filtration glomérulaire - Peu fréquent. **Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Thrombocytopénie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaire, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques : Dépression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux : Parésie* - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent. Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase. Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite. Cholangiopathie. Cholestyctite - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit - Peu fréquent. Erythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquent ; Douleurs dans le cou. Faiblesse musculaire* - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques. Douleurs. Œdème périphérique* - Peu fréquent. **Hyperuricémie comparée à l'hyperuricémie et l'augmentation des taux d'acide urique :** Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. **Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine :** **Description de certains effets indésirables :** Augmentation des taux sériques d'acide urique : **NUSTENDI** augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédicoïque (voir rubrique 4.5 du RCP). Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (35,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous **NUSTENDI** à la 12^e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous **NUSTENDI**. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédicoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN (voir rubrique 4.4 du RCP). Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : **NUSTENDI** augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous **NUSTENDI** à la 12^e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédicoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NUSTENDI**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) > 3x LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par **NUSTENDI**, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédicoïque, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutive (≥ 3x ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédicoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. **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 déclaré tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet: www.notifierunefetindesirable.be - e-mail: adra@afmps.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France Tel: (+33) 3 83 65 60 87 / 87 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tel: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etal.lu - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattsstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numeros(d) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/20/1424. **Date de mise à jour du texte :** 02/2021. **Médicament soumis à prescription médicale :** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque **NUSTENDI** est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour (ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels) (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). Populations particulières : **Patients âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). **Patients atteints d'une insuffisance rénale :** Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP) - Allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP) - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP) - Administration conjointe de **NUSTENDI** et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. En cas d'administration concomitante de **NUSTENDI** avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires (0,7 % contre 0,3 %), de diarrhées (0,5 % contre 0,1 %), de douleurs aux extrémités (0,4 % contre 0) et de nausées (0,3 % contre 0,2 %), même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. **Récapitulatif des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés suite à la prise de **NUSTENDI** sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/100), fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédicoïque ou d'ézétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour **NUSTENDI**. **Effets indésirables observés sous NUSTENDI :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie. Diminution des taux d'hémoglobine - Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperuricémie* - Fréquent. Affections du système nerveux : Éourdissements. Maux de tête - Fréquent. Affections vasculaires : Hypertension - Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux - Fréquent. Affections gastro-intestinales : Constipation. Diarrhée. Douleurs abdominales. Nausées. Sécheresse buccale. Flatulences. Gastrite - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique* - Fréquent. Affections musculosquelettiques et systémiques : Maux de dos. Spasmes musculaires. Myalgie. Douleur dans les extrémités. Arthralgie - Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation de la créatinine - Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue. Asthénie - Fréquent. **Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédicoïque :** Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase - Fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase - Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine. Réduction du taux de filtration glomérulaire - Peu fréquent. **Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ézétimibe :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Thrombocytopénie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaire, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques : Dépression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux : Parésie* - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent. Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase. Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite. Cholangiopathie. Cholestyctite - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Prurit - Peu fréquent. Erythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquent ; Douleurs dans le cou. Faiblesse musculaire* - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques. Douleurs. Œdème périphérique* - Peu fréquent. **Hyperuricémie comparée à l'hyperuricémie et l'augmentation des taux d'acide urique :** Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. **Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ézétimibe et d'une statine :** **Description de certains effets indésirables :** Augmentation des taux sériques d'acide urique : **NUSTENDI** augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OAT2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédicoïque (voir rubrique 4.5 du RCP). Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL (35,7 micromole/L) des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous **NUSTENDI** à la 12^e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous **NUSTENDI**. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédicoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN (voir rubrique 4.4 du RCP). Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : **NUSTENDI** augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL (1,8 micromole/L) des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 2,7 mg/dL (1,0 mmol/L) des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observées sous **NUSTENDI** à la 12^e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédicoïque de la sécrétion OAT2-dépendante de créatinine dans les tubules rénaux (voir rubrique 4.5 du RCP), ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par **NUSTENDI**, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) > 3x LSN a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par **NUSTENDI**, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédicoïque, l'incidence des élévations (≥ 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ézétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élévation consécutive (≥ 3x ULN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ézétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élévation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédicoïque ou par ézétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine ≥ 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale (LIN) par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo (0,2 % contre 0,2 %, respectivement). Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. **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 déclaré tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet: www.notifierunefetindesirable.be - e-mail: adra@afmps.be - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France Tel: (+33) 3 83 65 60 87 / 87 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tel: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etal.lu - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattsstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. **Numeros(d) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/20/1424. **Date de mise à jour du texte :** 02/2021. **Médicament soumis à prescription médicale :** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

	Description	Code CNK	Prix grossiste	Prix pharmacien	Prix public TVAC	Remboursement
NILEMDO (acide bempédicoïque)	180mg 28 tabs	4265-112	77 €	79,57 €	93,92 €	80%
	180mg 98 tabs	4265-096	215,6 €	219,42 €	245,56 €	80%
NUSTENDI (acide bempédicoïque et ezétimibe)	180mg/10mg 28 tabs	4265-120	89,72 €	86,35 €	101,26 €	80%
	180mg/10mg 98 tabs	4265-138	234,42 €	238,41 €	266,16 €	80%