

Présentation clinico-biologique de l'hyperparathyroïdie primaire en fonction du statut vitaminique D

Meriem Yazidi¹, Mélika Chihaoui¹, Fatma Chaker¹, Moncef Feki², Hédia Slimane¹

Clinical and biological presentation of primary hyperparathyroidism depending on vitamin D status

Primary hyperparathyroidism (PHPT) and vitamin D deficiency are two common diseases. Their combination seems also to be common and might influence the clinical and biological expression of PHPT. Forty two patients with PHPT in whom vitamin D (25OHD) was measured at diagnosis were studied retrospectively. Vitamin D deficiency (plasma 25OHD<10ng/ml) was observed in 40,5% of PHPT patients. Osteopenia and osteoporosis were more frequent ($p=0,01$) and PTH level was higher ($567,9\pm 697,0 \mu\text{g/l}$ vs $259,8\pm 198,8 \mu\text{g/l}$ $p=0,04$) in patients with vitamin D deficiency. Low plasma 25OHD levels may contribute to the severity of PHPT. Measurement of 25OHD should be routinely performed in PHPT patients to better assess the severity of the disease and to consider possibly vitamin supplementation.

KEY WORDS

Primary hyperparathyroidism, vitamin D, parathyroid hormone, osteoporosis

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) et la carence en vitamine D sont deux affections fréquentes. Leur coexistence semble également fréquente et serait susceptible d'aggraver les manifestations clinico-biologiques de l'HPTP. Nous avons analysé chez 42 patients porteurs d'une HPTP, les paramètres cliniques et paracliniques de cette maladie en fonction du statut vitaminique D. Une carence en vitamine D (25OHD<10ng/ml) était présente chez 40,5% des patients. Ces patients avaient un taux de PTH plus élevé ($567,9\pm 697,0 \mu\text{g/l}$ vs $259,8\pm 198,8 \mu\text{g/l}$ $p=0,04$) et une ostéodensitométrie plus fréquemment pathologique ($p=0,01$). Les résultats de notre étude incitent le clinicien à doser systématiquement la vitamine D au cours de l'HPTP afin de mieux évaluer la sévérité de cette maladie et d'envisager une éventuelle supplémentation vitaminique.

Que savons-nous à ce propos ?

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) et la carence en vitamine D sont deux affections fréquentes. Leur coexistence semble également fréquente et serait susceptible d'aggraver les manifestations clinico-biologiques de l'HPTP.

Que nous apporte cet article ?

Cet article démontre à travers l'étude du statut vitaminique D de 42 patients ayant une hyperparathyroïdie primaire (HPTP), qu'en présence d'une carence en vitamine D, le tableau clinico-biologique de l'HPTP est plus sévère. Il incite de ce fait le clinicien à doser systématiquement la vitamine D chez tout patient présentant une HPTP.

What is already known about the topic?

Primary hyperparathyroidism (HPTP) and vitamin D deficiency are common disorders, and their coexistence also appears to be common, which may exacerbate the clinical and biological manifestations of HPTP.

What does this article bring up for us?

This article demonstrates, through the study of the vitamin D status of 42 patients with primary hyperparathyroidism (HPTP), that in the presence of vitamin D deficiency, the clinico-biological feature of HPTP is more severe. It therefore incites the clinician to systematically assay vitamin D in any patient with HPTP.

INTRODUCTION

L'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) est l'endocrinopathie la plus fréquente chez l'adulte après le diabète et les dysthyroïdies. Son incidence en nette augmentation dans le monde (1, 2) est liée en particulier au dosage de plus en plus systématique de la calcémie d'où la détection de plus en plus fréquente de formes asymptomatiques. Le déficit en vitamine D est également fréquent dans le monde. Sa prévalence varie en fonction du seuil retenu pour le définir de 40 à 100% (3). La coexistence de ces deux pathologies semble également fréquente et serait susceptible de modifier les manifestations cliniques et biologiques de l'HPTP. L'objectif de ce travail était d'étudier les caractéristiques cliniques et paracliniques de l'HPTP en fonction du statut vitaminique D.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant 42 patients ayant une HPTP diagnostiquée entre Janvier 2009 et Juin 2015 au service d'endocrinologie de l'hôpital La Rabta de Tunis et ayant bénéficié d'un dosage de la vitamine D au moment du diagnostic.

Le diagnostic d'HPTP a été retenu devant un taux de PTH (parathormone) élevé associé à une hypercalcémie (> 102 mg/l) ou une calcémie à la limite supérieure de la normale en l'absence de cause d'hyperparathyroïdie secondaire (insuffisance rénale chronique, syndrome de malabsorption, normalisation du taux de PTH après correction d'un éventuel déficit en vitamine D). Les patients dont la calciurie était inférieure à 150 mg/24 heures n'ont été inclus que si leur bilan topographique était positif (adénome ou hyperplasie) et que leur calcémie s'est normalisée après chirurgie et ceci afin d'éviter le diagnostic différentiel avec une hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne.

Nous avons exclu les patients atteints d'HPTP associée à une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), une hépatopathie, un syndrome de malabsorption biologique vu que ces situations interfèrent avec le métabolisme de la vitamine D. Nous avons exclu également les patients utilisant des médicaments pouvant interférer avec le métabolisme phosphocalcique (corticoïdes, anticonvulsivants, biphosphonates, diurétiques thiazidiques et de l'anse, œstrogènes)

Nous avons relevé à partir du dossier médical de chaque patient les données démographiques (âge au moment du diagnostic, sexe), cliniques (antécédents pathologiques, circonstances de découverte de l'HPTP, signes fonctionnels au moment du diagnostic, données de l'examen physique), biologiques (calcémie, taux de la PTH, taux de la 25OHD, créatininémie, calciurie/24h, phosphorémie, albuminémie, taux des phosphatases alcalines au moment du diagnostic), les résultats de l'échographie rénale et de l'ostéodensitométrie (DMO).

La méthode de dosage de la vitamine D et de la PTH était immunologique avec détection par chimie-luminescence. La calcémie a été dosée par colorimétrie. Le statut vitaminique D a été considéré normal si le taux de 25OHD était supérieur ou égal à 30 ng/ml. Le déficit en vitamine D a été retenu lorsque le taux de 25OHD était strictement inférieur à 30 ng/ml. Les patients ayant un taux de 25OHD < 10ng/ml ont été classés comme ayant une carence (déficit sévère) en vitamine D et ceux dont le taux de 25OHD était compris entre 10 et 30 ng/ml comme ayant une insuffisance (déficit modéré) en vitamine D.

Toutes les DMO ont été réalisées et analysées dans le même centre hospitalier, par le même appareil (*Lunar Prodigy dual-energy X-ray absorptiometry*) à deux sites : vertébral (L1-L4) et col fémoral. La classification de l'OMS a été adoptée pour caractériser l'atteinte osseuse : ostéopénie si le T-score était inférieur ou égal à -1 DS et supérieur à -2,5 DS et ostéoporose si le T-score était inférieur ou égal à -2,5 DS.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type et les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage (%). Le test t de Student et le test de Chi 2 ont été utilisés pour comparer les différents paramètres cliniques et paracliniques en fonction du statut vitaminique D. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients était de $57,6 \pm 12,1$ ans. Il s'agissait de 34 femmes (81,0%) et de 8 hommes (19,0%). Parmi les 34 femmes, 87,9% étaient ménopausées. L'HPTP était de découverte fortuite dans 19 cas (46,3%). Quatre patients (9,5%) avaient une forme normocalcémique. Les caractéristiques biologiques de l'HPTP sont résumées dans le tableau 1.

Le taux moyen de vitamine D au moment du diagnostic de l'HPTP était de $13,8 \pm 7,8$ ng/ml (N : 30-60 ng/ml). Le déficit en vitamine D concernait 40 des 42 patients atteints d'HPTP soit 95,3% des patients. Une carence en vitamine D était présente dans 40,5% des cas (n=17), une insuffisance dans 54,8% des cas (n=23) et le statut vitaminique D était normal dans 4,7% des cas (n=2). La figure n°1 représente la distribution des patients selon le taux de vitamine D.

Le tableau n°2 rapporte l'analyse des paramètres cliniques et paracliniques de l'HPTP en fonction de la présence ou non d'une carence en vitamine D (25OHD < 10 ng/ml). Les sujets présentant une carence avaient plus fréquemment une DMO pathologique et avaient un taux de PTH significativement plus élevé. Il existait une corrélation négative entre le taux de PTH et celui de la vitamine D ($r = -0,29$; $p = 0,06$) (figure n°2).

Tableau 1 Caractéristiques biologiques des patients

	Moyenne ± DS [extrêmes]	Valeurs de référence
Calcémie (mg/l)	113,1±14,1 [94-164]	86-102
PTH (µg/l)	384,5±486,0 [75-2500]	11-62
Phosphorémie (mg/l)	25,2±5,3 [17-39]	27-45
Phosphatases alcalines (UI/l)	213,4±329,2 [29-1247]	32-104
Créatininémie (mg/l)	8,2±2,6 [6-19]	6-13
Clairance de la créatinine* (ml/minute)	82,3±25,3 [31-138]	> 60
Calciurie/24h (mg/24h)	243,9±120,3 [45-588]	140-250

* selon la formule de Cockcroft

Tableau 2 Paramètres cliniques et paracliniques de l'HPTP en fonction de la présence ou non d'une carence en vitamine D (25OHD < 10 ng/ml)

	25OHD < 10 ng/ml (n=17)	25OHD > 10 ng/ml (n=25)	p
Age (années)	60,8±10,1	55,4±13,1	0,15
Sexe ratio	0,13	0,31	0,28
IMC (Kg/m ²)	29,0±4,2	29,5±7,2	0,80
Présence de manifestations cliniques à la découverte de l'HPTP* ¹ (n=23)	64,7%	48%	0,29
Présence de signes cliniques osseux* ² (n=9)	23,5%	20%	0,54
Calcémie (mg/l)	117,3±19,0	110,3±8,8	0,11
Calciurie (mg/24h)	268,7±155,6	226,7±90,4	0,38
PTH (µg/l)	567,9±697,0	259,8±198,8	0,04
DMO pathologique (ostéopénie ou ostéoporose) (n=28)	100%	65%	0,01
Ostéoporose à la DMO (n=13)	40%	35%	0,76
T score col fémoral (DS)	-1,4±1,3	-1,7±1,9	0,61
T score vertébral (DS)	-1,8±1,0	-2,1±1,9	0,60
Lithiases rénales (n=9)	13,3%	33,3%	0,16

*¹ Signes cliniques osseux, rénaux, cardiovasculaires ou neuromusculaires

*² Douleurs osseuses, ostéite fibrokystique, fractures pathologiques

Figure 1. Distribution des patients selon leur taux de vitamine D

Pourcentage des patients (%)

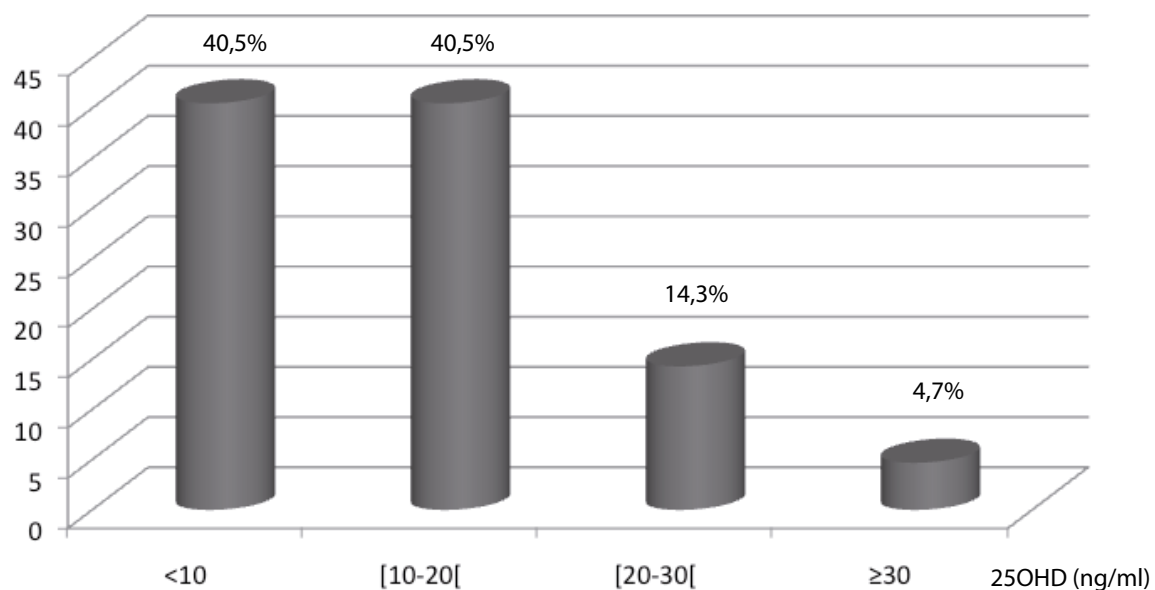
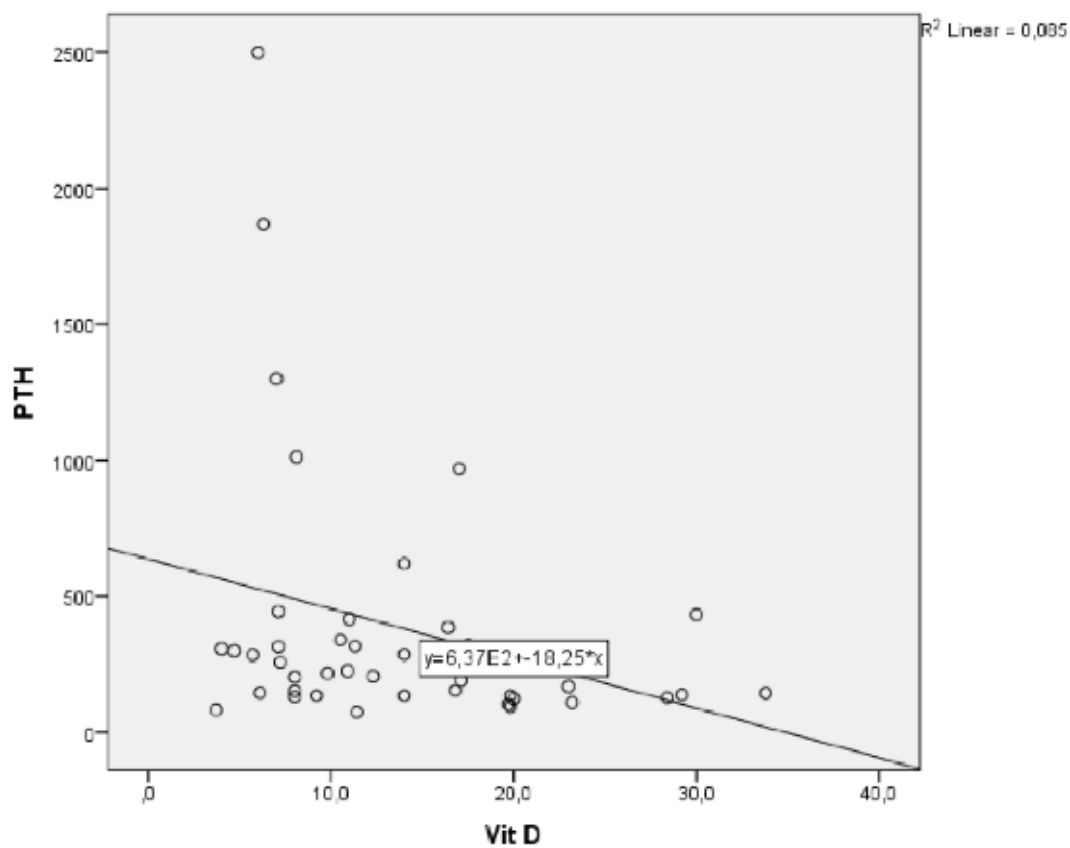


Figure 2. Corrélation entre le taux de PTH ($\mu\text{g/l}$) et celui de la vitamine D (ng/ml)



DISCUSSION

Nos résultats montrent que le déficit en vitamine D au cours de l'HPTP est très fréquent. De nombreuses études dans le monde ont objectivé que l'hypovitaminose D au cours de l'HPTP était fréquente (4-9). La comparaison entre les études doit cependant être réalisée avec prudence car les seuils définissant le déficit en vitamine D sont variables d'une étude à l'autre. Par ailleurs, la prévalence du déficit en vitamine D, en dehors de toute autre pathologie, est en elle-même très variable d'un pays à l'autre et d'une période de l'année à l'autre principalement du fait des différences du degré d'ensoleillement et des disparités nutritionnelles entre les pays. Malgré cela, la majorité des auteurs s'accordent sur le fait que le déficit en vitamine D est très fréquent au cours de l'HPTP. Moosgaard *et al.* avaient trouvé chez 289 patients ayant une HPTP que le déficit en vitamine D défini par un taux de 25OHD inférieur à 20 ng/ml était présent chez 86% des sujets durant l'hiver et chez 77% d'entre eux durant l'été (4). Selon l'étude française de Velayoudom *et al.*, 51% des patients ayant une HPTP avaient un taux de 25OHD inférieur à 30 ng/ml (8). Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour essayer d'expliquer la fréquence de l'hypovitaminose D au cours de l'HPTP. L'une des plus plausibles serait l'augmentation de la conversion de la 25OHD en 1,25(OH)₂D ou calcitriol, forme biologiquement active de la vitamine D. En effet, l'hypersécrétion de PTH au cours de l'HPTP, en stimulant excessivement la 1alpha hydroxylase rénale favorise la conversion de la 25OHD en 1,25(OH)₂D (calcitriol) et le taux de 25OHD va s'en trouver par conséquent diminué (10). Une autre hypothèse est que le calcitriol en excès au cours de l'HPTP est susceptible de stimuler la 25 hydroxylase hépatique d'où une accélération de la dégradation métabolique de la 25OHD dont le taux va par conséquent diminuer (11). Il faut également mentionner que l'âge et la prédominance féminine post ménopausique de l'HPTP sont des facteurs contribuant à la fréquence élevée du déficit en vitamine D au cours de l'HPTP.

Quels que soient les mécanismes expliquant la fréquence de l'association de l'hypovitaminose D à l'HPTP, l'existence d'un déficit en vitamine D semble être associé à un phénotype plus sévère de l'HPTP (4, 7, 8, 12, 13-15). Ceci est attesté déjà par un taux de PTH plus élevé. Dans notre étude, le taux de PTH était significativement plus élevé chez les sujets présentant une carence en vitamine D. Silverberg *et al.* avaient montré chez 124 patients porteurs d'une HPTP que ceux dont le taux de 25OHD se situait dans le tertile inférieur avaient les niveaux de PTH les plus élevés ($p < 0,0001$) (7). De même, les taux de PTH au cours des HPTP sont plus bas dans les pays ou régions dont le lait est fortifié en vitamine D (comme le Canada), alors que dans les pays où la carence en vitamine D est endémique (comme en Chine ou en Inde), les taux de PTH arrivent jusqu'à plus de 20 fois la normale au cours des HPTP (9, 16, 17). L'élévation importante du taux de PTH en cas de carence en vitamine D est attribuée à une diminution du nombre de récepteurs de calcitriol sur

les glandes parathyroïdes. En effet, le calcitriol exerce physiologiquement un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH via des récepteurs VDR, situés sur les parathyroïdes. En cas de carence en vitamine D, il y a une diminution du nombre des récepteurs VDR d'où une diminution du rétrocontrôle négatif normalement exercé par le calcitriol sur la sécrétion de PTH entraînant ainsi une élévation plus importante du taux de PTH (9,18).

Les conséquences du statut vitaminique D sur la calcémie au cours de l'HPTP sont variables d'une étude à l'autre. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe carencé en vitamine D et le groupe non carencé. Untch *et al.* ont noté chez 93 patients atteints d'HPTP que les sujets déficitaires en vitamine D (25OHD < 25 ng/ml) avaient un taux de calcium plus élevé que les sujets non déficitaires ($110 \pm 0,9$ mg/l vs $103 \pm 2,1$ mg/l, $p = 0,01$) (19). Ozbey *et al.* ont par contre noté que la calcémie, chez 80 sujets porteurs d'une HPTP, était identique chez les sujets carencés et non carencés en vitamine D (12).

Sur le plan clinique également, le profil de l'HPTP semble être aggravé par l'hypovitaminose D. Nos résultats, en concordance avec ceux de la littérature (4, 7-9,13-15), suggèrent que le phénotype osseux de l'HPTP est plus sévère en cas de déficit en vitamine D associé. En effet, dans notre étude, la DMO était plus fréquemment pathologique chez les patients carencés en vitamine D. Plusieurs équipes ont démontré que les T scores fémoral et vertébral étaient significativement plus bas en cas de déficit en vitamine D (4, 8, 13, 20). Il a également été démontré que le déficit en vitamine D au cours de l'HPTP contribuait à l'augmentation du risque fracturaire osseux (4).

Sur le plan rénal, nous n'avons pas trouvé d'association entre le statut vitaminique D d'une part et l'hypercalciurie et la fréquence des lithiases rénales d'autre part. Moosgaard *et al.* ont noté que la calciurie était plus basse en cas de déficit en vitamine D (4). Ceci n'a cependant pas été vérifié dans l'étude de Bussey *et al.* (21).

Par ailleurs, dans d'autres travaux, le phénotype plus sévère de l'HPTP en cas de déficit en vitamine D a également été attesté par une taille plus importante de l'adénome parathyroïdien (12, 22) et par un risque postopératoire plus important de « Hungry bone » syndrome (8, 18). L'optimisation du statut vitaminique D est actuellement recommandée au cours de l'HPTP (15, 23) car il est prouvé qu'elle diminue la sévérité clinique et biologique de la maladie et améliore l'évolution post opératoire.

Notre étude reste cependant limitée par son caractère rétrospectif et le nombre relativement faible des patients étudiés.

CONCLUSION

Ce travail établit que le déficit en vitamine D est fréquent au cours de l'HPTP et confirme que le profil clinique et paraclinique de la maladie est plus sévère en cas de carence en vitamine D associé. Ceci a été attesté dans cette étude par un taux de PTH plus élevé et une atteinte osseuse plus fréquente. Le dosage de la vitamine D, de coût relativement modeste, devrait donc être systématique au cours de l'HPTP afin de mieux apprécier le pronostic de la maladie et d'envisager une supplémentation vitaminique en cas de carence.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le dosage de la 25OHD, de coût relativement faible, devrait être systématique au cours de l'HPTP.
- L'interprétation du phénotype clinique et paraclinique de l'HPTP doit tenir compte du statut vitaminique D du patient.

RÉFÉRENCES

- (1) Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21:171-7.
- (2) Melton 3rd LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (suppl 2): 12-7.
- (3) Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- (4) Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Møller S, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 506-13.
- (5) Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle JC. A very high incidence of low 25 hydroxyvitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 511-5.
- (6) Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Koike E, Murakami T et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: Seasonal changes and effect on clinical presentation. *World J. Surg* 2002; 26: 937-41.
- (7) Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin d insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999; 107: 561-7.
- (8) Velayoudom Céphise FL, Foucan L, Soudan B, Cardot-Bauters C, Vantuyghem MC, D'herbomez M et al. La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdies primaires ont un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse. *Presse Med* 2010 ; doi : 10.1016/j.lpm. 2010.08.005.
- (9) Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 (Suppl 2) : 100-4.
- (10) Clements MR, Davies M, Hayes ME, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:17–27.
- (11) Clements MR, Davies M, Fraser DR, Lumb GA, Mawer EB, Adams PH. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci (Lond)* 1987; 73: 659-64.
- (12) Ozbey N, Erbil Y, Ademoglu E, Ozarmagan S, Barbaros U, Bozboru A. Correlations between vitamin d status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30: 321- 6.
- (13) Raef H, Ingemansson S, Sohbi S, Sultan A, Ahmed M, Chaudhry M. The effect of vitamin D status on the severity of bone disease and on other features of primary hyperparathyroidism (pHPT) in a vitamin D deficient region. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 807-12.
- (14) Walker MD, Cong E, Lee JA, Kopley A, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SJ. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: Effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 3443-51.
- (15) Velayoudom-Céphise FL, Wêmeau JL. Primary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. *Ann Endocrinol* 2015; 76:153-62.
- (16) Cong E, Walker MD, Kopley A, Zhang C, McMahon DJ, Silverberg SJ. Seasonal variability in Vitamin D levels no longer detectable in primary hyperparathyroidism.. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3452-9.
- (17) Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 (Suppl 2): 75-80.
- (18) Krivitzky A. Déficit vitaminique D et hyperparathyroïdisme primaire: quelles conséquences pour la prise en charge? *Ann Endocrinol* 2010;71:75-82.
- (19) Untch BR, Barfield ME, Dar M, Dixit D, Leight Jr GS, Olson JA. Impact of 25 hydroxyvitamin D deficiency on perioperative parathyroid hormone kinetics and results in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 142: 1022-26.
- (20) Bandeira F, Caldas G, Freese E, Griz L, Faria M, Bandeira C. Relationship between serum vitamin D status and clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2002; 8: 266-270.
- (21) Bussey AD, Bruder JM. Urinary calcium excretion in primary hyperparathyroidism: relationship to 25-hydroxyvitamin D status. *Endocr Pract* 2005; 11:37-42.

RÉFÉRENCES

- (22) Rao DS, Honasoge M, Devine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR *et al.* Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *JCEM* 2000; 88 : 1054-8.
- (23) Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:335-9.

Note : pas de conflit d'intérêt

AFFILIATIONS

1. Service d'endocrinologie-diabétologie, Hôpital La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie
Tel: (+216)98647327
E-mail: mm.chihaoui@planet.tn
E-mail : fatmachaker@yahoo.fr
E-mail : Hedia.slimane@rns.tn
2. Service de biochimie, Hôpital La Rabta, 1007 Tunis, Tunisie

CORRESPONDANCE

Dr. MERIEM YAZIDI

Hôpital La Rabta
Service d'endocrinologie-diabétologie
1007 Tunis
Tunisie
meriemyazidi@gmail.com

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

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



forxiga
(dapagliflozine)

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

Réduction puissante de l'HbA_{1c}

Bénéfices additionnels*

Perte de poids¹

Diminution de la pression artérielle²

> 1.000.000
AVEC
forxiga
(dapagliflozine)
de patients traités

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés; Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Forxiga 5 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec «5» gravé sur une face et «1427» gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'environ 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec «10» gravé sur une face et «1428» gravé sur l'autre face. 4. DONNÉES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques: Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en Monothérapie: Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). 4.2. Posologie et mode d'administration: Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). Populations particulières: Insuffisance rénale. L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité: Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun n'est révélé dosépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo*. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{1a,b}; Infection des voies urinaires^{1a,b}; Peu fréquent: Infection fongique. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisée avec SU ou insuline); Peu fréquent: Déplétion volumique^{2a}; Soif³. Rare: Acidocétose diabétique; Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastrointestinales: Peu fréquent: Constipation; Sécheresse buccale. Classe de systèmes d'organes: Affections musculosquelettiques et systémiques: Fréquent: Douleur dorsale. Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: Dysurie; Polyurie⁴. Peu fréquent: Nycturie; Altération de la fonction rénale⁵. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent: Prurit vulvo vaginal⁶; Prurit génital. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent: Augmentation de l'hématocrite; Diminution de la clairance rénale de la créatinine; Dyslipidémie. Peu fréquent: Élévation de la créatininémie⁷; Élévation de l'urémie⁸; Perte de poids. *Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés pré-définis: infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ¹Infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia coli, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. ²La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés pré-définis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. ³La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ⁴Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo. ⁵La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5% versus 0,0%; HDL cholestérol 6,0% versus 2,7%; LDL cholestérol 2,9% versus -1,0%; triglycérides -2,7% versus -0,7%. Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. ⁶Rapportés chez > 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ⁷Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez > 0,2% des sujets et > 0,1% chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association avec le glibpéride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et le glibpéride (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glibpéride (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Déplétion volumique: Des effets associés à une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont séparées de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Infections des voies urinaires: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Augmentation de la créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe >= 60 ml/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe >= 30 et < 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Hormone parathyroïdienne (PTH): De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. Tumeurs malignes: Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50%) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50%), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagenicité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans): Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7% des patients traités par dapagliflozine et 3,8% des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volumique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7% et 0,8% des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@afg-afmps.be; Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Forxiga 5 mg; EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg; EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.



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

AstraZeneca