MARS 2019

Revue de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCL

Louvain Médical

16e CONGRÈS UCL D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE

Samedi 23 mars 2019
Organisateur : D. Maiter

Revue mensuelle - 2019 - volume 138

03

▼ *This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.*

Fiasp® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL** solution for injection in vial. **Composition**: 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form**: Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications**: Treatment of diabetes mellitus in adults. **Posology and method of administration**: Posology: Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. Initiation: *Patients with type 1 diabetes mellitus:* The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. *Patients with type 2 diabetes mellitus*: Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. Special populations: *Elderly patients (≥ 65 years old):* The safety and efficacy of Fiasp has been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. *Renal and hepatic impairment:* Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. *Paediatric population:* The safety and efficacy of Fiasp in children and adolescents below 18 years of age have not been established. Currently available data are described in section 5.2 of the SmPC, but no recommendation on a posology can be made. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

Method of administration: Subcutaneous injection: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. *Administration with a prefilled pen (FlexTouch):* The prefilled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The prefilled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colourcoded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. *Administration with a syringe:* The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. Intravenous use: If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications**: hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects**: *Summary of the safety profile:* The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. *List of adverse reactions:* Adverse reactions listed below are based on clinical trial data from phase 3 trials consisting of 4 completed therapeutic confirmatory trials. *Very common:* hypoglycaemia [may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action]. *Common*: allergic skin manifestations [reported with Fiasp (1.5% vs. 1.4% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.1% for comparator). Anaphylactic reactions have not been reported with Fiasp. With insulin preparations in general, anaphylactic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening], injection/infusion site reactions [including rash, redness, inflammation, bruising, and itching was reported in patients treated with Fiasp (1.0% vs. 0.7% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. *Uncommon:* hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipoatrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.2% vs. 0% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions]. Special populations: Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. *Belgium:* Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-afmps.be. *Luxembourg:* Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery**: medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder**: Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text**: 04/2018.

FlexTouch® 10 x 3 ml € 78,50
Vial 10 ml € 25,36

Fiasp®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, A. PASQUET, G. RICHARD, E. SCHRÖDER
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. LACHAPELLE, A. SIMONART †, M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de de Louvain Médical

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET

Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT, O.S. DESCAMPS, J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET.

Comité de lecture :

▶ M. BUYSSCHAERT, B. BOLAND, Y. BOUTSEN, I. COLIN, E. CONSTANT, CH. DAUMERIE, E. DE BECKER, S. DE MAEGHT, O. DESCAMPS, O. DEVUYST, S.N. DIOP, J. DONCKIER, A. FERRANT, P. GIANELLO, M. GRAF, PH. HANTSON, V. HAUFROID, M.P. HERMANS, F. HOUSSIAU, J. JAMART, A. KARTHEUSER, P. LALOUX, M. LAMBERT, CH. LEFEBVRE, A. LUTS, D. MAITER, J.M. MALOTEAUX, L. MAROT, J.L. MEDINA, R. OPSOMER, D. PESTIAUX, V. PREUMONT, C. REYNAERT, CH. SCAVÉE, E. SOKAL, P. STARKEL, C. SWINE, D. TENNSTEDT, J.P. THISSEN, B. TOMBAL, D. VANPEE, J.C. YOMBI

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
A. PASQUET ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ M. BAECK, O.S. DESCAMPS, C. HERMANS, Fr. HOUSSIAU, C. MINGUET, J. MORELLE, R.J. OPSOMER, A. PASQUET, D. VANPEE, J.M. MALOTEAUX

ÉDITION

▶ Louvain Medical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14 - 1200 Bruxelles
Contact : Tel. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
isabelle.istasse@uclouvain.be
ISSN : 0024-6956 / TVA BE 0445.001.455

Président du Conseil d'Administration
Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint
Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef
Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition
Mme Isabelle Istasse

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante : ***www.louvainmedical.be***

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1re et 2e année.

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

CONSULTANT

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

Louvain Médical est la revue de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'UCL (Université catholique de Louvain). Indexée dans Elsevier, Scopus.

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

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire, de l'Association des Médecins anciens étudiants, du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission d'Enseignement Continu Universitaire

www.louvainmedical.be

SOMMAIRE

MARS 2019

16e Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie
Samedi 23 mars 2018

SESSION DE DIABÉTOLOGIE

Évolution de l'équilibre glycémique et de la qualité de vie du patient diabétique après utilisation du système flash d'auto-surveillance de la glycémie, une étude prospective de 248 patients

Stéphanie Rouhard, Vanessa Preumont 143

Le pied de Charcot diabétique : regards croisés sur la littérature et sur 5 ans de pratique aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Laura Orioli, Dan Putineanu, Frank Hammer, Bruno Vande Berg, Dominique Maiter, Bernard Vandeleene 148

Comment guérir un insulinome sans l'opérer? La révolution thérapeutique apportée par la radiofréquence pancréatique guidée par échoendoscopie

Pierre H. Deprez, Ivan Borbath 153

Traitement du diabète de type 2 en 2019 : un même rapport coût-bénéfices ?

Le point de vue du diabétologue

Michel P. Hermans 157

Le point de vue du cardiologue

Christophe Beauloye 162

Le point de vue du néphrologue

Jean-François Cambier 166

XXVe LECTURE AE LAMBERT

La diabétologie, pionnière d'un changement de paradigme

Gérard Reach 171

SOMMAIRE

MARS 2019

SESSION DE THYROÏDOLOGIE

Doit-on opérer tous les nodules thyroïdiens de plus de 3 cm de diamètre ?

Rébecca Fischler, Bernard Corvilain..... 172

Faut-il s'inquiéter d'un nodule thyroïdien positif au PET-scan?

Cédric Reichel, Maude Berckmans, François Jamar..... 177

Surveillance active des microcarcinomes papillaires thyroïdiens

Maria-Cristina Burlacu..... 182

UCLouvain

Cliniques universitaires SAINT-LUC UCL BRUXELLES

Un hôpital pour la Vie

SPONSORS

MARS 2019

Prix applicable depuis le 1er janvier 2019: 30cp: 8,76€ - 90cp: 14,71€ - sans ticket modérateur

UNI DIAMICRON® 60mg

un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT : UNI DIAMICRON 60 MG, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, 15 mm de long et 7 mm de large, sécable gravé sur les deux faces; « DIA 60 ». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : la dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée: Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de UNI DIAMICRON 60 mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. Relais d'un autre anti-diabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg : UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfonylurée à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. Association aux autres antidiabétiques : UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. Populations particulières : *Sujets âgés :* UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. *Insuffisance rénale :* Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. *Patients à risque d'hypoglycémie :* - états de dénutrition ou de malnutrition, - pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), - sevrage d'une cortico-thérapie prolongée et/ou à forte dose, - pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse), Il est recommandé de débuter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament est contre-indiqué en cas: - d'hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP, aux autres sulfonylurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP). **MISES EN GARDE * :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonylurées, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaire pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer de l'exercice physique régulier et de contrôler régulièrement sa glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient s'alimente régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez les patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS* :** Risque d'hypoglycémie - contre-indiqué: miconazole; déconseillé: phénylbutazone, alcool; précaution d'emploi: autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des recepteurs-H2, IMAO, sulfamides, clarithromycine et AINS. Risque d'hyperglycémie - déconseillé: danazol; précaution d'emploi: chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum). Risque de dysglycémie : précautions d'emploi: fluoroquinolones. Majoration de l'effet anticoagulant: (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **GROSSESSE* :** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **ALLAITEMENT* :** contre-indiqué. **FERTILITE*. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES* :** De possibles symptomes d'hypoglycémie sont à prendre en compte, spécialement en début de traitement. **EFFETS INDESIRABLES :** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés : L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie. Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque.Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiants montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. Autres effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). • Troubles hématologiques et du système lymphatique : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytopénie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopénie, de vasculite allergique, d'hyponatrémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonylurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS:** la déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Belgique, Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **SURDOSAGE* :** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate avec injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et surveillance étroite du patient. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES*:** UNI DIAMICRON 60 mg est une sulfonylurée qui diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires indépendantes. **PRÉSENTATIONS*:** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57. 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 03/2016 *Pour une information complète se référer au RCP. BF DI NA 03 16. **DATE D'APPROBATION DU RCP ABRÉGÉ:** 3/01/2019.

SERVIER

BF 19DI C1 SB PP - Date d'approbation de l'information médicale :08/01/2019

16e CONGRÈS UCL D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE SAMEDI 23 MARS 2018

ÉVOLUTION DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE ET DE LA QUALITÉ DE VIE DU PATIENT DIABÉTIQUE APRÈS UTILISATION DU SYSTÈME FLASH D'AUTO-SURVEILLANCE DE LA GLYCÉMIE, UNE ÉTUDE PROSPECTIVE DE 248 PATIENTS

Stéphanie Rouhard, Vanessa Preumont

Louvain Med 2019; 138 (3):143-147

Nous avons évalué à moyen terme, dans une population de diabétiques de type 1 suivie aux Cliniques universitaires Saint-Luc, l'impact de l'instauration du FreeStyle Libre (FSL) sur l'équilibre glycémique, le nombre d'hypoglycémies et la satisfaction des patients par rapport à la technique.

Nous avons inclus 248 patients et les avons suivis jusqu'à 6 mois après la mise en place du FSL. L'HbA_{1c} de départ était de 8.1 ± 1.3 %.

Nous mettons en évidence une amélioration significative de l'HbA_{1c} à 6 mois, d'autant plus importante que le diabète était mal équilibré à l'inclusion. Le nombre de contrôles quotidiens se majore significativement suite à l'instauration de la nouvelle technique. Nous notons une corrélation entre le nombre de scans et le temps passé dans la cible. Le nombre d'hypoglycémies est cependant majoré à 3 et 6 mois, malgré la diminution des doses d'insuline. Le score de satisfaction par rapport à la technique d'autocontrôle augmente significativement, surtout si cela s'accompagne d'une amélioration du contrôle glycémique. Le score de comportement face aux hypoglycémies s'améliore également, sans changement du score de crainte par rapport à la survenue d'hypoglycémies.

L'utilisation du FSL s'accompagne d'une amélioration de l'équilibre glycémique chez les diabétiques de type 1 inclus, surtout s'ils sont mal équilibrés, du fait d'une meilleure compliance aux autocontrôles. La satisfaction des patients par rapport à la technique est meilleure et ils adaptent moins leur comportement pour éviter, dans la vie de tous les jours, la survenue d'une hypoglycémie.

LE PIED DE CHARCOT DIABÉTIQUE : REGARDS CROISÉS SUR LA LITTÉRATURE ET SUR 5 ANS DE PRATIQUE AUX CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC

Laura Orioli, Dan Putineanu, Frank Hammer, Bruno Vande Berg, Dominique Maiter, Bernard Vandeleene *Louvain Med* 2019; 138 (3): 148-152

Le pied de Charcot est une forme rare et particulière de pied diabétique qui constitue un challenge diagnostique et thérapeutique.

En 2017, nous avons revu les dossiers des patients avec pied de Charcot hospitalisés dans notre unité du pied diabétique entre 2010 et 2014. Dans cet article, nous proposons un regard croisé sur nos résultats et sur la littérature afin de délivrer quelques messages-clés pour la pratique quotidienne.

COMMENT GUÉRIR UN INSULINOME SANS L'OPÉRER ? LA RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE APPORTÉE PAR LA RADIOFRÉQUENCE PANCRÉATIQUE GUIDÉE PAR ÉCHOENDOSCOPIE

Pierre H. Deprez, Ivan Borbath

Louvain Med 2019; 138 (3): 153-156

La radiofréquence (RF) est une technique de destruction localisée des tissus par effet thermique. Elle trouve en endoscopie digestive de multiples applications dont certaines sont actuellement bien validées. Une de ses plus belles indications consiste probablement dans l'ablation des insulinomes pancréatiques, dont elle révolutionne la prise en charge. Elle permet en effet d'éviter un geste chirurgical associé à une certaine morbidité, avec un acte technique simple associé à un taux faible de complications. Les limites de la technique et l'efficacité à long terme nécessitent cependant encore des données de validation.

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2 EN 2019 : UN MÊME RAPPORT COÛT-BÉNÉFICES ?

LE POINT DE VUE DU DIABÉTOLOGUE

Michel P. Hermans

Louvain Med 2019; 138 (3): 157-161

Les résultats de 14 essais cliniques prospectifs randomisés destinés à vérifier l'innocuité cardiovasculaire (CV) au niveau des grands vaisseaux de diverses classes d'agents anti-hyperglycémiques du DT2 (DPP4-inhibiteurs, SGLT2-inhibiteurs, et agonistes du récepteur au GLP-1) ont confirmé leur sécurité d'utilisation (ensemble des études), et pour certaines molécules (empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine, liraglutide, semaglutide, albiglutide et dulaglutide) elles ont montré un effet pléiotropique bénéfique sur le critère d'évaluation principal, constitué habituellement d'un composite de décès CV, d'infarctus non-fatal et d'accident cérébrovasculaire non-fatal.

LE POINT DE VUE DU CARDIOLOGUE

Christophe Beauloye

Louvain Med 2019; 138 (3): 162-165

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Il augmente de manière importante le risque d'événements cardiovasculaires à savoir l'infarctus du myocarde ou l'AVC chez nos patients. De plus, une fois que ces dernières complications surviennent, leur pronostic est plus sombre. Récemment, il a été bien mis en évidence que le diabète est également un facteur de risque important de survenue d'insuffisance cardiaque. Les nouveaux traitements anti-hyperglycémiques du diabète de type 2 et particulièrement les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose-2 ont permis de réduire les événements cardiovasculaires, que ce soit en prévention primaire ou secondaire. Cette classe pharmacologique protège les patients diabétiques de type II de l'insuffisance cardiaque et diminue leur mortalité. L'impact de ces médications sur la survenue d'infarctus ou de syndrome coronarien aigu est plus marginale.

LE POINT DE VUE DU NÉPHROLOGUE

Jean-François Cambier

Louvain Med 2019; 138 (3): 166-170

La néphropathie diabétique est actuellement la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale. Sa prévention est donc essentielle et implique une prise en charge pluridisciplinaire du patient diabétique reposant sur un contrôle strict de la glycémie dès le début du diabète, de la tension artérielle, avec une place privilégiée pour les IECA ou les Sartans dont l'effet anti-protéinurique est bien démontré, et des autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Par ailleurs, l'insuffisance rénale chronique majore de manière significative le risque cardio-vasculaire des patients diabétiques. Les essais cliniques randomisés récemment effectués et impliquant les nouvelles classes d'agents anti-diabétiques (DPP4-inhibiteurs, agonistes du récepteur au GLP-1, SGLT2-inhibiteurs) ont permis de mettre en évidence une protection cardio-vasculaire de plusieurs de ces molécules (empaglifozine, canaglifozine, dapaglifozine, liraglutide, semaglutide, albiglutide et dulaglutide), avec un effet néphroprotecteur surajouté pour les glifozines, le liraglutide et le semaglutide.

DOIT-ON OPÉRER TOUS LES NODULES THYROÏDIENS DE PLUS DE 3 CM DE DIAMÈTRE ?

Rébecca Fischler, Bernard Corvilain

Louvain Med 2019; 138 (3): 172-176

En dehors de la présence d'un syndrome compressif, il n'y a pas de raisons objectives de proposer une résection chirurgicale de principe basée sur la taille seule pour les nodules de grande taille (3-4 ou 5 cm) cytologiquement bénins. Une grande taille ne semble en effet pas être un facteur de risque de malignité ni entrainer un nombre significativement plus grand de faux négatifs à la ponction. Seule une apparence échographique suspecte semble augmenter de manière significative le risque de faux négatifs et devrait faire envisager dans certains cas une ponction de contrôle ou une chirurgie diagnostique.

FAUT-IL S'INQUIÉTER D'UN NODULE THYROÏDIEN POSITIF AU PET-SCAN ?

Cédric Reichel, Maude Berckmans, François Jamar

Louvain Med 2019; 138 (3): 177-181

La découverte fortuite (appelée incidentalome) de structures focales hypermétaboliques au PET-CT utilisant le 18F-fluorodéoxuyglucose est assez fréquent. Il concernerait environ 1,5 à 2% des cas. La prévalence de cancers identifiés est cependant assez faible, largement en-dessous de 1%. En prenant en compte que le PET-CT est essentiellement effectué chez des patients atteints de cancer, parfois avancé, il est important de ne pas se précipiter sur une mise au point exhaustive dont l'impact clinique peut être limité par rapport au pronostic du patient. De manière synthétique, la mise au point d'anomalies focales rejoint celle de la prise en charge des nodules thyroïdiens, soit une classification échographie rigoureuse et un complément par cytoponction à l'aiguille fine dans les cas proposés par les recommandations en vigueur. Dans le cas d'un hypermétabolisme diffus, une mise au point endocrinienne, clinique et biologique est indiquée.

SURVEILLANCE ACTIVE DES MICROCARCINOMES PAPILLAIRES THYROÏDIENS

Maria-Cristina Burlacu

Louvain Med 2019; 138 (3): 182-184

L'augmentation récente et universelle de l'incidence du cancer thyroïdien différencié est attribuée majoritairement au dépistage des microcarcinomes papillaires. La surveillance active a été récemment proposée comme première ligne de conduite pour les microcarcinomes à faible risque, c'est-à-dire sans caractéristiques cliniques, radiologiques ou cytologiques de maladie agressive. Cette attitude est équivalente à l'intervention chirurgicale immédiate en termes de progression locale et de survie sans récidive après traitement. Le principal facteur pronostique de progression tumorale est un âge de moins de 40 ans. La surveillance active peut être proposée avec sécurité dans des cas bien sélectionnés de microcarcinome papillaire, mais cela nécessite une très bonne communication entre le médecin et le patient et une prise en charge multidisciplinaire.

Évolution de l'équilibre glycémique et de la qualité de vie du patient diabétique après utilisation du système flash d'auto-surveillance de la glycémie, une étude prospective de 248 patients

Stéphanie Rouhard, Vanessa Preumont

Nous avons évalué à moyen terme, dans une population de diabétiques de type 1 suivie aux Cliniques universitaires Saint-Luc, l'impact de l'instauration du FreeStyle Libre (FSL) sur l'équilibre glycémique, le nombre d'hypoglycémies et la satisfaction des patients par rapport à la technique.

Nous avons inclus 248 patients et les avons suivis jusqu'à 6 mois après la mise en place du FSL. L'HbA_{1c} de départ était de 8.1 ± 1.3 %.

Nous mettons en évidence une amélioration significative de l'HbA_{1c} à 6 mois, d'autant plus importante que le diabète était mal équilibré à l'inclusion. Le nombre de contrôles quotidiens se majore significativement suite à l'instauration de la nouvelle technique. Nous notons une corrélation entre le nombre de scans et le temps passé dans la cible. Le nombre d'hypoglycémies est cependant majoré à 3 et 6 mois, malgré la diminution des doses d'insuline. Le score de satisfaction par rapport à la technique d'autocontrôle augmente significativement, surtout si cela s'accompagne d'une amélioration du contrôle glycémique. Le score de comportement face aux hypoglycémies s'améliore également, sans changement du score de crainte par rapport à la survenue d'hypoglycémies.

L'utilisation du FSL s'accompagne d'une amélioration de l'équilibre glycémique chez les diabétiques de type 1 inclus, surtout s'ils sont mal équilibrés, du fait d'une meilleure compliance aux autocontrôles. La satisfaction des patients par rapport à la technique est meilleure et ils adaptent moins leur comportement pour éviter, dans la vie de tous les jours, la survenue d'une hypoglycémie.

Que savons-nous à ce propos ?

Le FreeStyle Libre est le premier représentant d'une nouvelle catégorie de dispositif de mesure du taux de glucose interstitiel, disponible sur le marché belge et pris en charge par les mutuelles depuis 2016.

Que nous apporte cet article ?

Cette étude veut évaluer son impact à moyen terme sur l'équilibre glycémique, la compliance et la satisfaction des patients diabétiques de type 1.

What is already known about the topic?

FreeStyle Libre is the first member of a new category of devices aimed at measuring interstitial glucose levels, which has been available on the Belgian market and reimbursed since 2016.

What does this article bring up for us?

This study was aimed to evaluate the device's medium-term impact on glycemic control, compliance, and patient satisfaction of Type 1 diabetics.

Evolution of glycemic control and quality of life of diabetic patients after using Flash glucose self-monitoring: a prospective study involving 248 patients

In a population of Type 1 diabetic patients, we have evaluated the medium-term impact following the introduction of the FreeStyle Libre (FSL) glucose self-monitoring system on glycemic control, number of hypoglycemia episodes, and patient satisfaction with respect to the device.

A total of 248 patients were included and followed-up for 6 months following the introduction of FSL. The HbA_{1c} levels were 8.1 ± 1.3% at inclusion.

HbA_{1c} was found significantly improved at 6 months, especially in patients with poor glycemic control at inclusion. The number of daily controls was shown to have significantly increased. We have noticed a correlation between the number of scans and time spent within the target levels. The number of hypoglycemia episodes, however, was increased at both 3 and 6 months, despite a reduction in insulin doses. The satisfaction score with respect to the system significantly increased as well, especially in the event of improved glycemic control. The behavior score with respect to the occurrence of hypoglycemia episodes improved as well, with no change in the hypoglycemia fear score.

The FSL use induced an improvement in the glycemic balance of the included Type 1 diabetic patients, especially in case of prior poor glycemic control, which was associated with an improved glycemic control compliance. Satisfaction scores for the system were shown to have improved as well, with patients changing less their daily-life behavior, in an effort to avoid hypoglycemia episodes.

KEY WORDS

Diabetes, glucose monitoring, flash technology

MOTS-CLÉS ▶ Diabète, autosurveillance glycémique, technologie flash

L'hyperglycémie chronique joue un rôle essentiel dans la genèse des complications du diabète. L'étude DCCT a démontré une diminution de l'apparition et de la progression des complications chroniques chez les patients diabétiques de type 1 bénéficiant d'une prise en charge intensive (1). Ce bénéfice a été confirmé dans l'étude observationnelle à long terme EDIC (2). Il est donc important de suivre les recommandations en termes de contrôle glycémique (3).

Fin 2014, la société Abbott a mis sur le marché le lecteur FreeStyle Libre® (FSL), premier représentant d'une nouvelle catégorie de dispositif de mesure du taux de glucose interstitiel, déjà décrit précédemment (4, 5). Ce système a été validé par diverses études dont celle de Bailey *et al.* menée aux Etats-Unis auprès de 72 patients adultes diabétiques de type 1 et 2 sous insuline (6). La concordance entre les résultats obtenus par tests capillaires et avec le FSL était très bonne (86 % des résultats en zone A de la grille d'erreur de Clarke et MARD - *Mean Absolute Relative Difference* - de 11.4 %). Les résultats du système étaient stables sur une période de 2 semaines, quel que soit le lot de capteurs et le bras utilisé, indépendamment de l'âge, du BMI, du type de diabète, du centre hospitalier, du type d'insuline administré et de l'HbA_{1c} de départ. Trois grandes études prospectives randomisées ont été menées afin d'évaluer l'impact de l'instauration du FSL sur l'équilibre glycémique, dont celle de Bolinder *et al*. menée auprès de 239 patients diabétiques de type 1 bien équilibrés et compliants (7). Les auteurs identifient après 6 mois une réduction de 38 % du temps passé en hypoglycémie dans le groupe de patients utilisant le FSL. Cette réduction survient rapidement après l'instauration du dispositif, sans changement des doses d'insuline et sans dégradation de l'HbA_{1c}. Plusieurs études observationnelles ont également analysé les effets de l'utilisation de ce système sur le contrôle glycémique dont celle de Dover *et al.* qui a montré une amélioration de 0.5 % du taux d'HbA_{1c} dans un groupe de 25 patients diabétiques de type 1 mal équilibrés au départ après 16 semaines d'utilisation du système (8).

A notre tour, nous avons souhaité identifier l'impact de l'implémentation de ce nouveau système d'auto-surveillance sur l'équilibre glycémique chez des patients diabétiques adultes suivis dans notre centre de convention.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude prospective, monocentrique, non interventionnelle auprès de patients diabétiques suivis dans le service d'Endocrinologie et Nutrition des Cliniques universitaires Saint-Luc. Les patients sélectionnés étaient des sujets âgés de 18 à 90 ans, présentant un diabète de type 1 ou un diabète secondaire à une pancréatectomie totale (c-peptide indosable) auxquels le système a été placé entre novembre 2016 et août 2017. Nous avons sélectionné 257 patients dont 9 ont été exclus pour manque de données. Nous les avons suivis pendant 6 mois (T3 entre 2 et 4 mois et T6 entre 5 et 11 mois).

A l'inclusion (T0), nous avons collecté les données démographiques et cliniques (doses d'insuline et HbA_{1c}). Sur base des dernières glucométries disponibles avant passage au FSL, nous avons repris la moyenne glycémique, la déviation standard, le nombre moyen d'autocontrôles quotidiens et le nombre d'hypoglycémies. Aux temps T3 et T6, nous relevions l'évolution des différents paramètres cliniques et biologiques. Nous avons également comparé l'HbA_{1c} estimée par le lecteur et celle obtenue au laboratoire.

Des questionnaires de qualité de vie ont été remis aux patients à l'entrée dans l'étude et à la fin du suivi**.** Ces questionnaires validés concernaient d'une part la satisfaction globale par rapport au système d'autocontrôles et d'autre part les craintes par rapport aux hypoglycémies.

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES À L'INSTAURATION DU FSL

Nous avons analysé les données de 248 patients (88 % d'origine caucasienne, 54 % d'hommes, 98 % de diabétiques de type 1), âgés de 45 ± 16 ans (moyenne ± 1 DS). La durée moyenne d'évolution du diabète était de 20 ± 13 ans [valeurs extrêmes: 0-61 ans]. Nonante pourcent des patients étaient sous schéma basal-prandial. L'HbA_{1c} moyenne était de 8.1 ± 1.3 %. A l'inclusion, 19 % des patients avaient une HbA_{1c} ≤ 7.0 % et 35 % ≤ 7.5 %. Les patients faisaient en moyenne 3.2 ± 1.6 tests capillaires quotidiens [valeurs extrêmes: 0-8 tests/jour). Sur une période de 2 mois, nous relevions 13 ± 14 hypoglycémies par patient (médiane: 8.0 [valeurs extrêmes: 0-81]).

Le score de satisfaction (8 items notés de 0 à 8 selon le degré de satisfaction, score maximum de 48 points signifiant que le patient est très satisfait de sa technique d'autocontrôle) moyen concernant les tests capillaires classiques était de 30.5 ± 7.7 points, score inversement corrélé au taux d'HbA_{1c} à l'inclusion (r: -0.366, *p<0.001*). Le score relatif au comportement face aux hypoglycémies (6 items évaluant dans quelle mesure les patients adaptent leur comportement par crainte de la survenue d'une hypoglycémie, score maximum de 24 points traduisant de grandes adaptations du comportement) à 5.7 ± 4.1. Le score évaluant le degré d'inquiétude face aux risques d'hypoglycémies (6 items évaluant l'inquiétude ressentie dans diverses situations de la vie quotidienne, score maximum de 24 points traduisant une inquiétude majeure) est évalué à 7.2 ± 4.8 points.

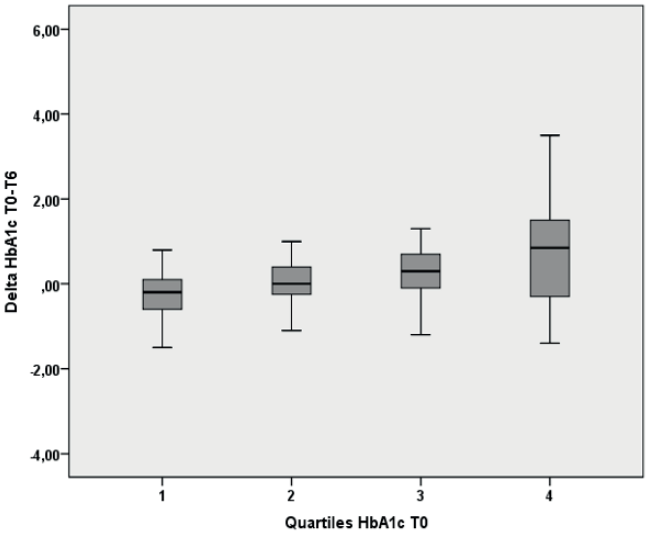
ÉVOLUTION DE L'$HBA_{1C.}$

Au T3, nous observons une diminution de l'HbA_{1c} moyenne. Au T6, le contrôle glycémique reste meilleur qu'au départ sans modification significative par rapport au temps intermédiaire avec une HbA_{1c} à 7.9 ± 1.2 % (*p<0.001 vs*. T0) (Tableau 1). A la fin de la période de suivi, 22 % des patients ont une HbA_{1c} ≤ 7.0 % et 39 % une valeur ≤ 7.5 %. L'HbA_{1c} estimée par le FSL est par ailleurs tout à fait comparable à la valeur mesurée au laboratoire.

Nous notons cependant une hétérogénéité dans l'évolution du contrôle glycémique au sein de notre échantillon. En

divisant l'échantillon en fonction du quartile (Q) d'HbA_{1c} de départ (Q1: $HbA_{1c} \leq 7.2$ % ; Q2: $HbA_{1c} > 7.2$ et ≤ 8.0 %, Q3: $HbA_{1c} > 8$ et ≤ 8.8 %, Q4: $HbA_{1c} > 8.8$ %), nous notons une légère dégradation du contrôle glycémique chez les patients les mieux équilibrés au départ et une amélioration chez les patients des Q2 à Q4 (*p<0.001*) (Figure 1). La mise en route du FSL profite donc davantage aux patients les moins bien équilibrés au départ. Parmi ceux-ci, certains ne faisaient même plus de contrôles capillaires avant l'obtention du FSL. L'effet « étude » et « essai d'une nouvelle technologie » améliorent certainement la compliance et l'intérêt des patients.

FIGURE 1. Différence d'HbA_{1c} entre T0 et T6 en fonction du quartile d'HbA_{1c} de départ



Les résultats sont présentés en médianes, plages interquartiles, 5èmes et 95èmes percentiles.

Delta HbA1c T0-T6: différence d'HbA_{1c} entre T0 et T6 ; Quartiles d'HbA_{1c} d'inclusion: Q1: ≤ 7.2 % ; Q2: > 7.2 et ≤ 8 % ; Q3: > 8 et ≤ 8.8 % ; Q 4: > 8.8 %.

Q1 *vs.* Q2: *p=0.013* ; Q1 *vs.*Q3: *p<0.001* ; Q1 *vs.*Q4: *p<0.001* ; Q2 *vs.* Q4: *p<0.001* ; Q3 *vs.* Q4: *p<0.001*.

HYPOGLYCÉMIES

Au temps intermédiaire, nous mettons en évidence une augmentation significative du nombre d'hypoglycémies. Le FSL permet en effet de démasquer la survenue d'hypoglycémies pouvant passer inaperçu avec les contrôles capillaires classiques. Au T6, nous notons cependant encore une majoration significative du nombre d'hypoglycémies par rapport au T3. Cela pourrait s'expliquer par un manque d'adaptation du comportement des patients en fonction des résultats ou refléter une banalisation des hypoglycémies asymptomatiques rapportées par le FSL (notamment durant les hypoglycémies nocturnes prolongées).

A noter que le nombre d'hypoglycémies est significativement plus élevé chez les patients ayant à l'inclusion une $HbA_{1c} \leq 8.0$ % par rapport aux patients moins bien équilibrés. Le nombre d'hypoglycémies au T6 est inversement proportionnel au taux d'HbA_{1c} à l'inclusion (r: -0.370, *p<0.001*).

ÉVOLUTION DU NOMBRE DE CONTRÔLES GLYCÉMIQUES

Le nombre de contrôles se majore significativement suite à l'instauration du FSL (Tableau 1). Au T6, le nombre de scans est cependant supérieur chez les patients les mieux équilibrés à l'inclusion: 8.4 ± 4.4 scans si $HbA_{1c} \leq 8.0$ % à l'inclusion *vs.* 6.9 ± 4.2 scans si $HbA_{1c} > 8.0$ % à l'inclusion *(p=0.019)*. Une fois « l'effet nouveauté » dissipé, les patients les moins bien équilibrés au départ relâchent leur suivi et diminuent leur nombre de contrôles.

TABLEAU 1. Évolution des paramètres cliniques, biologiques et de la réponse aux questionnaires aux différents temps

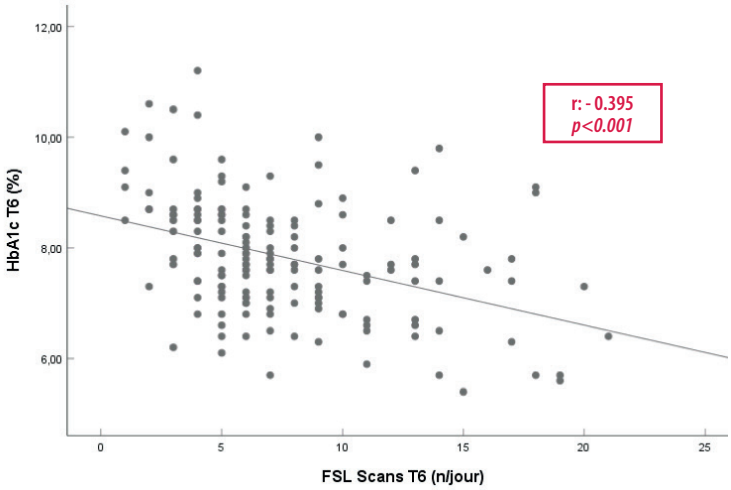
		T0	T3	T6	p* *(T3-T0)*	p* *(T6-T0)*
BMI	kg/m²	25.5 ± 4.6		26.0 ± 4.8		*NS*
HbA_{1c}	%	8.1 ± 1.3	7.8 ± 1.2	7.9 ± 1.2	*<0.001*	*0.03*
Moyenne glycémique (2 derniers mois)	mg/dl	177 ± 41	175 ± 32	176 ± 33	*NS*	*NS*
Tests glycémiques	n/jour	3.2 ± 1.6	7.7 ± 3.9	7.7 ± 4.4	*<0.001*	*0.01*
Hypoglycémies	n/jour	13 ± 14	48 ± 31	53 ± 33	*<0.001*	*<0.001*
Score de satisfaction	/48	30.5 ± 7.7		38.3 ± 5.1		*0.018*
Score de comportement face aux hypoglycémies	/24	5.7 ± 4.1		4.4 ± 3.6		*< 0.001*
Score d'inquiétude face aux hypoglycémies	/24	7.2 ± 4.8		6.6 ± 5.4		*0.15*

Les données sont présentées comme moyennes ± 1 déviation standard.

*Les valeurs de p s'appliquent à la comparaison entre T3 et T0 et entre T6 et T0.

De plus, nous retrouvons une corrélation entre le nombre de scans effectués aux T3 et T6 et le temps passé dans la cible glycémique (r: 0.393, *p<0.001*) et une corrélation négative entre le nombre de scans quotidiens et le taux d'HbA_{1c} à la fin de la période de suivi (r: -0.395, *p<0.001*) (Figure 2). Ce concept était déjà connu avec les glycémies capillaires. Mais la spécificité du FSL est de délivrer une information dynamique permettant une meilleure anticipation des évènements. La performance de la technique dépend donc de sa fréquence d'utilisation.

FIGURE 2. Corrélation entre le nombre de scans quotidiens et le taux d'HbA_{1c} à la fin de la période de suivi



Nombre de scans du lecteur FSL au T6 en fonction de l'équilibre glycémique en fin de suivi (HbA_{1c} T6).

QUESTIONNAIRES DE QUALITÉ DE VIE ET DE CRAINTE DES HYPOGLYCÉMIES

Le score de satisfaction s'élève à la fin de la période de suivi (Tableau 1). Cette amélioration est plus importante chez les patients des quartiles supérieurs d'HbA_{1c} d'inclusion et est corrélée à l'amélioration du taux d'HbA_{1c} au cours du suivi (r: 0.249, p<0.001). Les patients retirant le plus de bénéfices du FSL sont en effet les plus satisfaits. Il en va de même chez les patients les plus jeunes qui semblent apprécier davantage les nouvelles technologies.

Le score relatif au comportement face aux hypoglycémies régresse significativement au cours du suivi. Le FSL aiderait les patients à vivre plus aisément les contraintes liées à leur maladie. Le score d'inquiétude face aux risques d'hypoglycémies ne se modifie quant à lui pas au cours du suivi. Cette peur des hypoglycémies est sans doute encrée en eux depuis trop longtemps et ne s'atténue pas après seulement 6 mois d'utilisation du FSL.

CONCLUSIONS

Cette étude reflète l'utilisation du FSL dans une population diabétique de type 1 adulte suivie aux Cliniques universitaires Saint Luc. Son utilisation en pratique courante s'accompagne d'une amélioration de l'équilibre glycémique surtout chez les patients mal équilibrés au départ. Par ailleurs, nous observons une franche amélioration de la satisfaction des patients envers la technique d'autocontrôle. Le système rassure les patients qui adaptent moins leur comportement pour éviter la survenue d'une hypoglycémie.

L'encadrement par une équipe d'éducation adéquate est néanmoins nécessaire ainsi qu'un suivi régulier en consultation de diabétologie afin d'apprendre à interpréter les résultats et à adapter le traitement. Enfin et de manière logique, le système n'est réellement bénéfique que chez les patients se scannant régulièrement.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'utilisation du FreeStyle Libre s'accompagne d'une amélioration significative de l'équilibre glycémique. Néanmoins, l'encadrement par le diabétologue et par l'équipe d'éducation reste indispensable pour apprendre à utiliser et interpréter l'ensemble des données fournies par ce nouveau dispositif. La compliance reste l'élément déterminant pour améliorer l'équilibre glycémique.

RÉFÉRENCES

(1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329(14): 977-986.

(2) Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years overview. Diabetes Care. 2014; 37(1): 9-16.

(3) Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl. 1) : S4-S6.

(4) Rouhard S, Preumont V. Le nouveau système flash d'auto-surveillance de la glycémie. Louvain Med. 2017; 136: 81-82.

(5) Preumont V, Rouhard S. L'auto-surveillance glycémiques par capteurs : quel rapport coût-bénéfices ? Louvain Med. 2018; 137(3): 158-160.

(6) Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated Flash glucose monitoring system. Diabetes Technol Ther. 2015; 17(11): 787-794.

(7) Bolinder J, Antuna R, Geelheod-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes : a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet. 2016; 388(10057): 2254-2263.

(8) Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, Gibb FW. Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetic clinic. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(2): 442-443.

CORRESPONDANCE

Dr STÉPHANIE ROUHARD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles - Belgique
Tel : 00 32 2 764 54 75
stephanie.rouhard@uclouvain.be

Le pied de Charcot diabétique : regards croisés sur la littérature et sur 5 ans de pratique aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Laura Orioli[1], Dan Putineanu[2], Frank Hammer[3], Bruno Vande Berg[3], Dominique Maiter[1], Bernard Vandeleene[1]

Le pied de Charcot est une forme rare et particulière de pied diabétique qui constitue un challenge diagnostique et thérapeutique.

En 2017, nous avons revu les dossiers des patients avec pied de Charcot hospitalisés dans notre unité du pied diabétique entre 2010 et 2014. Dans cet article, nous proposons un regard croisé sur nos résultats et sur la littérature afin de délivrer quelques messages-clés pour la pratique quotidienne.

Diabetic Charcot foot: crossed looks on the scientific literature and our 5-year clinical expertise at the University clinics of Saint-Luc

The Charcot foot, a rare medical condition, defines a particular form of the diabetic foot, representing both a diagnostic and therapeutic challenge.
In 2017, we reviewed the medical records of patients with a Charcot foot, who were hospitalized in our diabetic foot unit between 2010 and 2014. In this article, we have combined some of our results with those retrieved from the literature in order to deliver several key messages dedicated to the everyday practice.

KEY WORDS

Charcot foot, neuroarthropathy, diabetic foot

INTRODUCTION

Le pied de Charcot ou neuroarthropathie est une forme rare et particulière de pied diabétique. Sa prévalence et son incidence, sous-estimées dans la population diabétique globale, sont respectivement évaluées à < 6 % et 0,1 %/an (1).

Notre étude. En recourant à l'ICD-9-CM, nous avons identifié 56 patients avec une neuroarthropathie parmi les patients hospitalisés entre 2010 et 2014 dans notre unité du pied diabétique. En l'occurrence, la prévalence de la neuroarthropathie atteint 14,8% ; un résultat comparable à d'autres centres tertiaires.

PROFIL DES PATIENTS

La neuroarthropathie, comme l'ulcère du pied diabétique, est une complication tardive de la neuropathie. Par conséquent, son diagnostic est habituellement posé dans le contexte d'un diabète de longue évolution (> 10 ans) multi-compliqué. Toutefois, la neuroarthropathie, comme l'ulcère du pied, peut révéler un diabète de type 2 méconnu.

MOTS-CLÉS ▶ Pied de Charcot, neuroarthropathie, pied diabétique

Notre étude. Les patients avec une neuroarthropathie sont majoritairement diabétiques de type 2, âgés, de sexe masculin et en excès de poids (Tableau 1). Le diabète est de longue évolution, le plus souvent insulino-requérant et présente de multiples complications micro- et macro-vasculaires (Figure 1). Outre ce « profil-type », nous identifions également des patients diabétiques de type 1 jeunes (< 40 ans) avec un diabète de très longue évolution ainsi que des patients avec un diabète de type 2 « de novo », révélé par la neuroarthropathie. Notre série est comparable aux séries publiées (2,3). De plus, ces caractéristiques sont pour l'essentiel superposables à celles d'un groupe contrôle constitué de patients hospitalisés pour pied diabétique durant la même période.

TABLEAU 1. Caractéristiques des patients

Variable	Neuro-arthropathies n = 56	Pieds diabétiques n = 116	*p* value
Age (années)	61 [39-80]	65 [34-90]	**0.01**
Sexe masculin	38 (67.9)	83 (71.6)	NS
BMI (kg/m²)	31 ± 7	28 ± 5	**0.002**
Diabète de type 2	41 (73.2)	90 (77.6)	NS
Durée (années)	20 [0 - 59]	19 [0 - 61]	NS
HbA1c (%)	7.6 ± 1.8	8.1 ± 1.9	NS
Insuline	43 (76.8)	82 (70.7)	NS
Tabagisme actif	30 (53.6)	52 (44.8)	NS
Ethylisme	26 (46.4)	23 (19.8)	**<0.001**

Données exprimées en nombre et %, en moyenne ± DS ou en médiane [min-max].
NS = non-significatif.
BMI = body mass index.

PHYSIOPATHOLOGIE

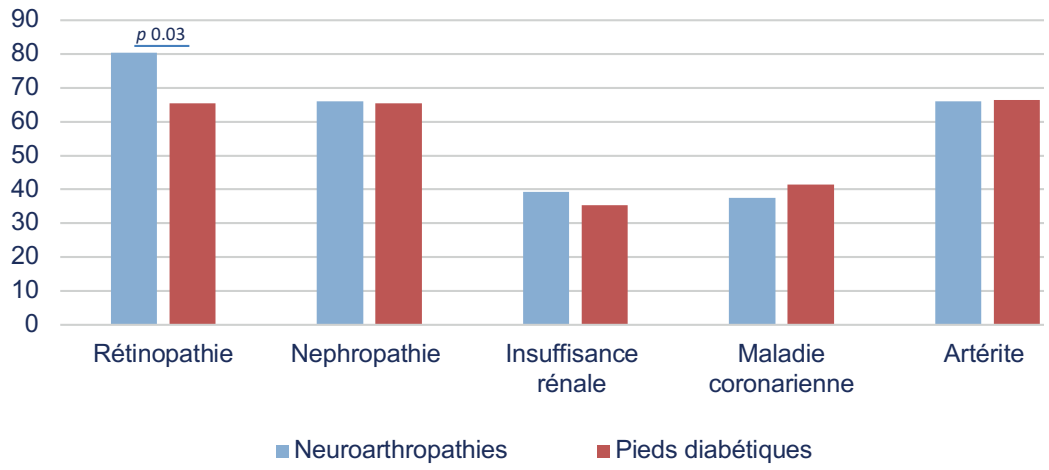
La neuroarthropathie est un processus inflammatoire progressif et destructeur des articulations du pied et/ou de la cheville (4). En phase aiguë, la libération de cytokines pro-inflammatoires qui survient (probablement) à la faveur d'un traumatisme dérégule le métabolisme osseux conduisant localement à une résorption osseuse accrue. La réaction inflammatoire, indolore en raison de la neuropathie, est entretenue par la poursuite de la marche et de la mise en charge. Inflammation, fragilisation osseuse et surcharge mécanique résultent en des (sub-)luxations, fractures et dislocation des articulations du pied ou de la cheville.

FACTEURS FAVORISANTS

La plupart des études n'ont pu établir d'association entre la neuroarthropathie et le sexe, le traitement antidiabétique ou le type de diabète. Les anomalies de la densité et de la microstructure osseuses induites par le diabète pourraient favoriser la survenue de (micro-) fractures.

Notre étude. Le BMI est significativement plus élevé et l'éthylisme significativement plus fréquent chez les patients avec une neuroarthropathie (Tableau 1). Le rôle favorisant de l'excès de poids reste débattu (5,6). D'une part, il augmente les contraintes mécaniques au niveau du pied. D'autre part, le handicap fonctionnel secondaire à la neuroarthropathie favorise la prise de poids. Nos données suggèrent qu'il existe bien une association entre BMI et neuroarthropathie mais une relation causale ne peut être établie. En ce qui concerne l'éthylisme, des neuroarthropathies non diabétiques ont été rapportées chez des patients avec neuropathie éthylique (7). Toutefois, la morbidité liée à la neuroarthropathie favoriserait l'éthylisme (8). A nouveau, nos données se limitent à suggérer un lien. Nous pensons cependant que les patients cumulant neuropathie diabétique et éthylisme constituent un sous-groupe à haut risque de neuroarthropathie.

FIGURE 1. Complications micro- et macro-vasculaires



PRÉSENTATION CLINIQUE

L'inflammation aiguë du pied ou de la cheville est la manifestation inaugurale de la neuroarthropathie. Malheureusement, le diagnostic initial est souvent erroné ; la neuroarthropathie aiguë étant confondue avec une crise de goutte, une thrombose veineuse profonde, une cellulite ou une entorse. Alors que les signes classiques d'inflammation (rougeur, chaleur, œdème) sont présents, la douleur est souvent absente en raison de la neuropathie, tout comme les commémoratifs de traumatisme. L'anamnèse permet toutefois d'identifier des traumatismes à priori banals (marche ou conduite automobile prolongées) ou un antécédent récent de chirurgie du pied (9). La phase aiguë évolue naturellement vers la phase chronique à mesure que l'inflammation régresse. La neuroarthropathie chronique est caractérisée par des déformations et une instabilité de sévérité variable selon les articulations atteintes et le délai diagnostique. Le risque d'ulcère du pied est majeur en raison des déformations et / ou de l'instabilité (10).

Notre étude. La majorité des neuroarthropathies sont chroniques; les cas aigus étant rarement hospitalisés (Tableau 2). En revanche, alors que ces derniers sont peu nombreux, les cas nouvellement diagnostiqués dans notre unité (« de novo ») représentent 20% de l'effectif. Ceci démontre que le diagnostic est jusqu'alors passé inaperçu ; nous retrouvons chez certains patients un commémoratif de pied inflammatoire (parfois des années auparavant) qui n'a pas été correctement diagnostiqué. La neuroarthropathie est bilatérale dans 21% des cas. L'atteinte du médio-pied est classiquement la plus fréquente. Finalement, l'ulcère du pied, le plus souvent compliqué par l'infection et/ou l'artérite, constitue le motif d'hospitalisation principal de la neuroarthropathie chronique.

TABLEAU 2. Caractéristiques des neuroarthropathies

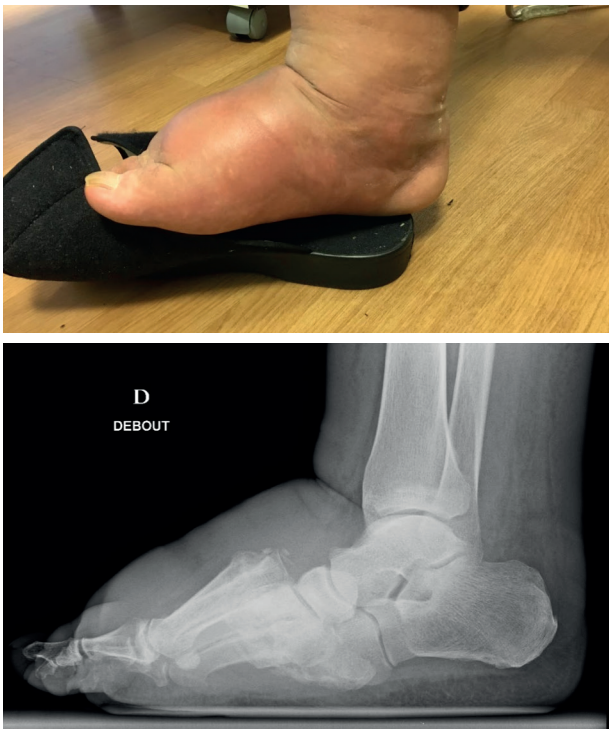
Variable	n = 56
Neuroarthropathie aiguë	7 (12.5)
Neuroarthropathie de novo	12 (21.4)
Neuroarthropathie bilatérale	12 (21.4)
Neuroarthropathie du médio-pied	30 (53.6)
Ulcère du pied	46 (82.1)
Ulcère neuro-ischémique*	32/46 (69.5)
Ulcère infecté	36/46 (78.2)

Données exprimées en nombre et %. * causé par la neuropathie et l'artérite.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de neuroarthropathie (aiguë et chronique) repose sur la clinique et l'imagerie. La biologie est en effet peu contributive. L'examen diagnostique de base est la radiographie standard en charge (Figure 2) (11). Les examens complémentaires sont l'IRM et le CT-scan, destinés à exclure une atteinte septique surajoutée, en particulier en cas d'ulcère, ou à planifier une intervention chirurgicale (12). L'IRM joue également un rôle critique dans le diagnostic très précoce de la neuroarthropathie aiguë lorsque les radiographies sont encore négatives. Ce diagnostic précoce repose principalement sur la mise en évidence d'un œdème de la moelle osseuse (13). Le CT-scan met également en évidence de manière précoce des fractures intra-articulaires et des lignes de fractures cachées. Les radiographies sériées sont la modalité de choix pour le suivi. Nous ne discutons pas des examens de médecine nucléaire dont la spécificité dans la neuroarthropathie aiguë est faible (13).

FIGURE 2.



Neuroarthropathie aiguë du médio-pied avec œdème des tissus mous et luxation tarso-métatarsienne

TRAITEMENT CONSERVATEUR

Le traitement de la neuroarthropathie aiguë consiste en l'immobilisation et la mise en décharge précoces par plâtre (« total contact cast ») ou botte de marche amovible afin de prévenir les déformations et l'instabilité (14,15). Le plâtre doit être changé régulièrement par une équipe habituée pour l'adapter à la réduction de l'œdème et pour éviter qu'il n'occasionne des ulcères de friction. L'immobilisation est poursuivie jusqu'à la résolution des signes inflammatoires

pour une période de plusieurs semaines à plusieurs mois (6 à 12 mois) (16). Ensuite, le patient peut déambuler avec une botte de marche pour une période de 4 à 6 mois. Enfin, lorsque la forme du pied est stabilisée, le patient est équipé de chaussures orthopédiques sur mesure visant à minimiser le risque d'ulcères. Sur le plan pharmacologique, les biphosphonates et la calcitonine n'ont pas démontré de bénéfices cliniques. Par conséquent, ils ne sont pas actuellement recommandés dans le traitement de la neuroarthropathie aiguë (17).

TRAITEMENT CHIRURGICAL

La chirurgie est déconseillée dans la neuroarthropathie aiguë en raison du risque élevé de complications (13). En revanche, la chirurgie correctrice et de reconstruction doit être envisagée dans des cas sélectionnés de neuroarthropathie chronique en cas de déformations et/ou d'instabilité sévères ou d'ulcères chroniques/récurrents/infectés. Les procédures courantes sont l'exostosectomie (résection d'une proéminence osseuse) et l'arthrodèse (13). Le risque de complications reste néanmoins élevé (infections, déhiscence de plaie, retard de fusion, perte de fixation). Le cas échéant, la chirurgie septique d'urgence (ex. drainage d'un abcès) est indiquée dans tous les cas. Lorsque la neuroarthropathie est non récupérable en raison de déformations sévères, de l'infection et/ou de l'artérite, une amputation trans-tibiale doit être envisagée.

Notre étude. Le débridement des tissus mous infectés ou nécrotiques, l'amputation mineure (orteil ou médio-pied) et l'exostosectomie (résection d'une proéminence osseuse) sont les procédures les plus courantes. L'arthroplastie (résection d'une articulation infectée) est une alternative à l'amputation mineure. En cas d'ulcère du talon et/ou d'ostéomyélite du calcanéum, la calcanectomie permet d'éviter une amputation majeure. Des interventions de décharge (ostéotomie) ou complexes avec arthrodèse, tarsectomie (résection du tarse) ou lambeau sont réalisées dans des cas sélectionnés. Le taux d'amputations majeures est de 7.1% dans l'ensemble de la cohorte ; un résultat comparable à d'autres centres tertiaires.

TABLEAU 3. Interventions chirurgicales

Variable	n = 56
Neuroarthropathies opérées	42 (75.0)
Débridement	12/42 (4.8)
Arthroplastie	3/42 (7.1)
Exostosectomie	9/42 (21.4)
Ostéotomie	3/42 (7.1)
Calcanectomie	2/42 (4.8)
Tarsectomie	4/42 (9.5)
Arthrodèse	5/42 (11.9)
Greffe/lambeau	2/42 (4.8)
Amputations mineures	16/42 (38.1)
Amputations majeures	4/42 (9.5)

Données exprimées en nombre et %.

MESSAGES-CLÉS

Sur base de la littérature et de notre étude, nous formulons les messages-clés suivants :

- la neuroarthropathie, comme l'ulcère du pied, est une complication tardive et terminale de la neuropathie diabétique ;
- le patient à risque a typiquement un diabète de longue évolution multi-compliqué. La neuroarthropathie peut toutefois révéler un diabète de type 2 méconnu ;
- les complications macro-vasculaires sont fréquentes et ne doivent pas être sous-estimées. La maladie coronarienne et l'artérite sont en effet des facteurs de mauvais pronostic pour le patient et pour le pied ;
- tout clinicien faisant face à un pied inflammatoire aigu chez un patient diabétique avec neuropathie doit exclure une neuroarthropathie aigüe ;
- l'examen diagnostique de base est la radiographie du pied en charge ;
- les conséquences du retard diagnostique sont gravissimes, à savoir, des déformations sévères et une instabilité ;
- l'immobilisation et la mise en décharge précoces sont cruciales pour éviter les déformations sévères ;
- hors chirurgie septique urgente, le traitement chirurgical est réservé à des cas sélectionnés ;
- la neuroarthropathie présente un risque majeur d'ulcère, en particulier en cas de déformations sévères. L'ulcère du pied accroit fortement le risque d'amputation majeure.

RÉFÉRENCES

(1) Jeffcoate WJ. Charcot foot syndrome. Diabet Med. 2015 Jun;32(6):760-70.

(2) Bergis D, Bergis PM, Hermanns N, Zink K, Haak T. Coronary artery disease as an independent predictor of survival in patients with type 2 diabetes and Charcot neuro-osteoarthropathy. Acta Diabetol. 2014 Dec;51(6):1041-8.

(3) Wukich DK, Sadoskas D, Vaudreuil NJ, Fourman M. Comparison of Diabetic Charcot Patients With and Without Foot Wounds. Foot Ankle Int. 2017 Feb;38(2):140-148.

(4) Mascarenhas JV, Jude EB. The Charcot foot as a complication of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep. 2014 Dec;14(12):561.

(5) Ross AJ, Mendicino RW, Catanzariti AR. Role of body mass index in acute Charcot neuroarthropathy. J Foot Ankle Surg. 2013 Jan-Feb;52(1):6-8.

(6) Stuck RM, Sohn MW, Budiman-Mak E, Lee TA, Weiss KB. Charcot arthropathy risk elevation in the obese diabetic population.Am J Med. 2008 Nov;121(11):1008-14.

(7) Arapostathi C, Tentolouris N, Jude EB. Charcot foot associated with chronic alcohol abuse. BMJ Case Rep. 2013 Apr 5;2013.

(8) Elgendy R, Deschênes SS, Burns RJ, Levy M, Schmitz N. Alcohol consumption, depressive symptoms, and the incidence of diabetes-related complications. J Diabetes. 2018 Jul 10.

(9) Petrova NL, Edmonds ME. Acute Charcot neuro-osteoarthropathy. Diabetes Metab Res Rev. 2016 Jan;32 Suppl 1:281-6.

(10) Larsen K, Fabrin J, Holstein PE. Incidence and management of ulcers in diabetic Charcot feet. J Wound Care. 2001 Sep;10(8):323-8.

(11) Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M et al. The Charcot foot in diabetes. J Am Podiatr Med Assoc. 2011 Sep-Oct;101(5):437-46.

(12) Kılıçoğlu Öl, Demirel M, Aktaş Ş. New trends in the orthopaedic management of diabetic foot. EFORT Open Rev. 2018 May 21;3(5):269-277.

(13) Chantelau EA, Richter A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging: a review of 71 cases. Swiss Med Wkly.

(14) Milne TE, Rogers JR, Kinnear EM, Martin HV, Lazzarini PA et al. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-Arthropathy: a systematic review. J Foot Ankle Res. 2013 Jul 30;6(1):30.

(15) Game FL, Catlow R, Jones GR, Edmonds ME, Jude EB et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):32-5.

(16) Stark C, Murray T, Gooday C, Nunney I, Hutchinson R et al. 5 year retrospective follow-up of new cases of Charcot neuroarthropathy-A single centre experience. Foot Ankle Surg. 2016 Sep;22(3):176-180.

(17) Richard JL, Almasri M, Schuldiner S. Treatment of acute Charcot foot with bisphosphonates: a systematic review of the literature. Diabetologia. 2012 May;55(5):1258-64.

AFFILIATIONS

[1] Service d'endocrinologie et nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles

[2] Service d'orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles

[3] Service de radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr. LAURA ORIOLI

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'Endocrinologie et Nutrition

Avenue Hippocrate, 10

B-1200 Bruxelles

Tél. : 02/764 54 75 (secrétariat)

Email : laura.orioli@uclouvain.be

trulicity▼

dulaglutide en injection hebdomadaire

CONDITIONNEMENT	Prix public	Intervention patient (100% remboursé en trithérapie§):
TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml 4 stylos	112,29 €	0 €
TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml 4 stylos	112,29 €	0 €

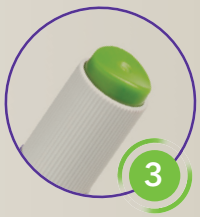
Diabète de type 2

Efficacité peut aussi rimer avec simplicité...

Enlever le capuchon

Placer et déverrouiller

Appuyer et maintenir



Pas de reconstitution
Pas de titration de dose
Pas d'aiguille visible[1]

Une injection par semaine
Une dose par stylo
Une simplicité pour votre patient[1]

Trulicity®, une PREMIÈRE OPTION après échec aux antidiabétiques oraux

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide* dans 0,5 mL de solution. *Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : *Monothérapie* Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. *Association* En association avec d'autres hypoglycémiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les différentes associations). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie *En monothérapie* La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. *En association* La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, telles que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), la dose de metformine et/ou de l'iSGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'autosurveillance de la glycémie. Une autosurveillance peut être nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline. *Patients âgés* Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus est très limitée (voir rubrique 5.1), et la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. *Insuffisants rénaux* Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m²). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m²) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). *Insuffisants hépatiques* Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Dans les études d'enregistrement terminées de phases II et III, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III ou rapportés après commercialisation. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Réaction anaphylactique#	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie* (en cas d'association avec de l'insuline, du glimépiride, de la metformine† ou de la metformine plus glimépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)			
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement†, douleur abdominale†	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation		Pancréatite aiguë	Occlusion intestinale non mécanique
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire, cholécystite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Angio-œdème#	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection		
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1er degré			

Rapportés après commercialisation. * Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L † Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables *Hypoglycémie* Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,3 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. *Effets indésirables gastro-intestinaux* Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg respectivement incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %), diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. *Pancréatite aiguë* L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide *versus* 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. *Enzymes pancréatiques* Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. *Augmentation de la fréquence cardiaque* De légères augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. *Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR* De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. *Immunogénicité* Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédicament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédicament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédicament dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédicament dulaglutide. *Hypersensibilité* Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. *Réactions au site d'injection* Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. *Arrêt du traitement suite à un effet indésirable* Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide *versus* 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1% (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (site web : www.afmps.be ; adresse e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be), ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L- 2120 Luxembourg (http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/007 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 2 juillet 2018 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu

1. Trulicity®. Résumé des Caractéristiques du Produit. Dernière version approuvée.

§ metformine + sulfonylurées ou metformine + thiazolidinedione après au moins 3 mois de bithérapie et contrôle insuffisant ($HbA1_c$ > 7,5%)

Lilly

PP-DG-BE-0056 – AUGUST 2018

Comment guérir un insulinome sans l'opérer ? La révolution thérapeutique apportée par la radiofréquence pancréatique guidée par échoendoscopie

Pierre H. Deprez, Ivan Borbath

How to treat insulinomas without surgery? The revolution brought about by pancreatic EUS-guided radiofrequency ablation

Radiofrequency (RF) is a technique aimed at localized tissue destruction by means of thermal effects. Digestive endoscopy offers multiple potential applications for RF ablation, with some of which currently well-validated. One of its best indications is possibly the ablation of pancreatic insulinomas, given that this technique has revolutionized their management. This easy and simple procedure, associated with a low rate of complications, renders it possible to avoid pancreatic surgery, which is associated with a certain degree of morbidity. However, the technique's limitations and long-term efficiency still require further validation in prospective trials.

KEY WORDS

Insulinoma, ablation, radiofrequency ablation, endosonography

La radiofréquence (RF) est une technique de destruction localisée des tissus par effet thermique. Elle trouve en endoscopie digestive de multiples applications dont certaines sont actuellement bien validées. Une de ses plus belles indications consiste probablement dans l'ablation des insulinomes pancréatiques, dont elle révolutionne la prise en charge. Elle permet en effet d'éviter un geste chirurgical associé à une certaine morbidité, avec un acte technique simple associé à un taux faible de complications. Les limites de la technique et l'efficacité à long terme nécessitent cependant encore des données de validation.

Que savons-nous à ce propos ?

La radiofréquence utilisée pour l'ablation des tumeurs neuroendocrines pancréatiques voit sa meilleure application dans le traitement des insulinomes.

Que nous apporte cet article ?

La description de la technique de radiofréquence échoendoguidée et son application dans l'ablation des tumeurs pancréatiques, en particulier des insulinomes.

What is already known about the topic?

Insulinomas are among the best indications for radiofrequency ablation of pancreatic tumors.

What does this article bring up for us?

The description of endosonography-guided radiofrequency ablation and its application in pancreatic neuroendocrine tumors, particularly insulinomas.

Louvain Med 2019; 138 (3): 153-156

MOTS-CLÉS ▶ Insulinome, ablation, radiofréquence, échoendoscopie

La radiofréquence (RF) est une technique de destruction localisée des tissus par effet thermique. Son usage a été initialement décrit expérimentalement sur le parenchyme hépatique de souris dans les années 90, avant de voir ses premières applications se développer en médecine, principalement par radiologie interventionnelle, sur le foie, le poumon, le rein mais également l'os. Actuellement, l'indication la plus validée en endoscopie digestive est l'ablation de la dysplasie compliquant l'endobrachyœsophage (œsophage de Barrett). (1) Son utilisation dans la sphère pancréatobiliaire est plus récente, avec le développement de sondes spécifiques pour recanaliser les canaux biliaires en cas d'obstruction néoplasique et d'autres pour ablater des tumeurs solides ou kystiques du pancréas.

Le courant de RF est un courant délivré par l'intermédiaire d'une électrode, de type sinusoïdal, à une fréquence de 400 à 500 kHz. Le principe est superposable à celui de l'action des micro-ondes dont les applications domestiques sont mieux connues. La fréquence du courant est cependant dix fois plus élevée (4 à 5 MHz) pour les micro-ondes. Le but de la RF est de thermo-coaguler les tissus proches de l'électrode, en provoquant une altération cellulaire irréversible par exposition à une température supérieure à 60 °C, maintenue pendant quelques secondes. Les dommages tissulaires vont directement dépendre de la température émise et de la durée de l'exposition. (1)

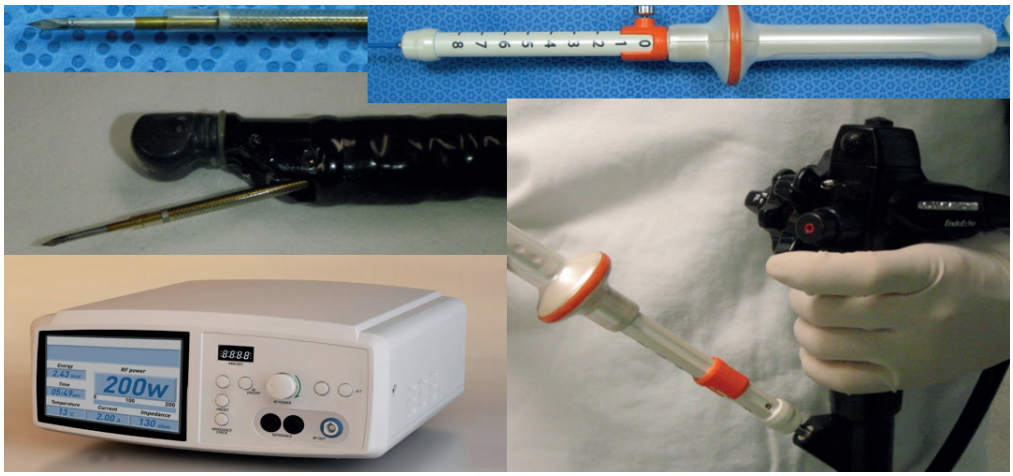
La technique utilisée dans le pancréas consiste à utiliser une sonde de radiofréquence, guidée par échographie endoscopique. L'endoscope permet d'atteindre l'estomac, dans la zone située contre le pancréas, afin d'avoir une bonne visibilité des lésions pancréatiques. Une aiguille de radiofréquence est insérée dans la tumeur. Un ordinateur calcule ensuite l'énergie à administrer sur le dernier centimètre de l'aiguille, pour provoquer la destruction de la tumeur sur un volume d'à peu près 1 cm^3, avec une grande précision. Ce processus est renouvelé jusqu'à la destruction complète (par hyperthermie) de la tumeur. En quelques minutes seulement, la tumeur est alors complètement ablatée.

La radiofréquence échoendoguidée a été rapportée dans la littérature dans de multiples cas cliniques et mini-séries. Plusieurs types de sondes ont été utilisées avec ou sans refroidissement de la sonde par du CO^2 ou par un liquide réfrigéré. Différentes lésions ont ainsi été ablatées : des tumeurs neuroendocrines, des lésions kystiques avec signes précurseurs de malignité (tumeurs intracanalaires mucineuses du pancréas), des métastases d'hypernéphromes et des adénocarcinomes du pancréas (en association à la chimiothérapie). (2-3) La plus grande série prospective est française, sous la conduite de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et du Prof Marc Barthet, de Marseille (4). Elle semble confirmer les bons résultats décrits, avec un total de 14 tumeurs endocrines (et 16 tumeurs kystiques) ablatées et suivies pendant 1 an. Les lésions neuroendocrines avaient un diamètre moyen de 13.1 mm (9-20mm) et étaient situées dans la tête (3), le corps (6) ou la queue du pancréas). Une réponse significative a été obtenue dans 85.7% des cas avec une disparition totale des lésions dans 12/14 cas. Deux échecs de traitement ont été observées (lésions de 16 et 20 mm de diamètre, non insulinomes).

Dans le cas des insulinomes, la disparition constante des symptômes sécrétoires a toujours été rapportée, en général dès la fin de l'ablation. (5-7) Le suivi reste cependant encore limité dans le temps (<2 ans) et sur le plan morphologique, des résidus tumoraux restent parfois observés. Ceci est particulièrement le cas lors des contrôles précoces, alors qu'à un an de suivi les tumeurs paraissent complètement ablatées (effet immunologique additif à l'effet thermique de la radiofréquence ?).

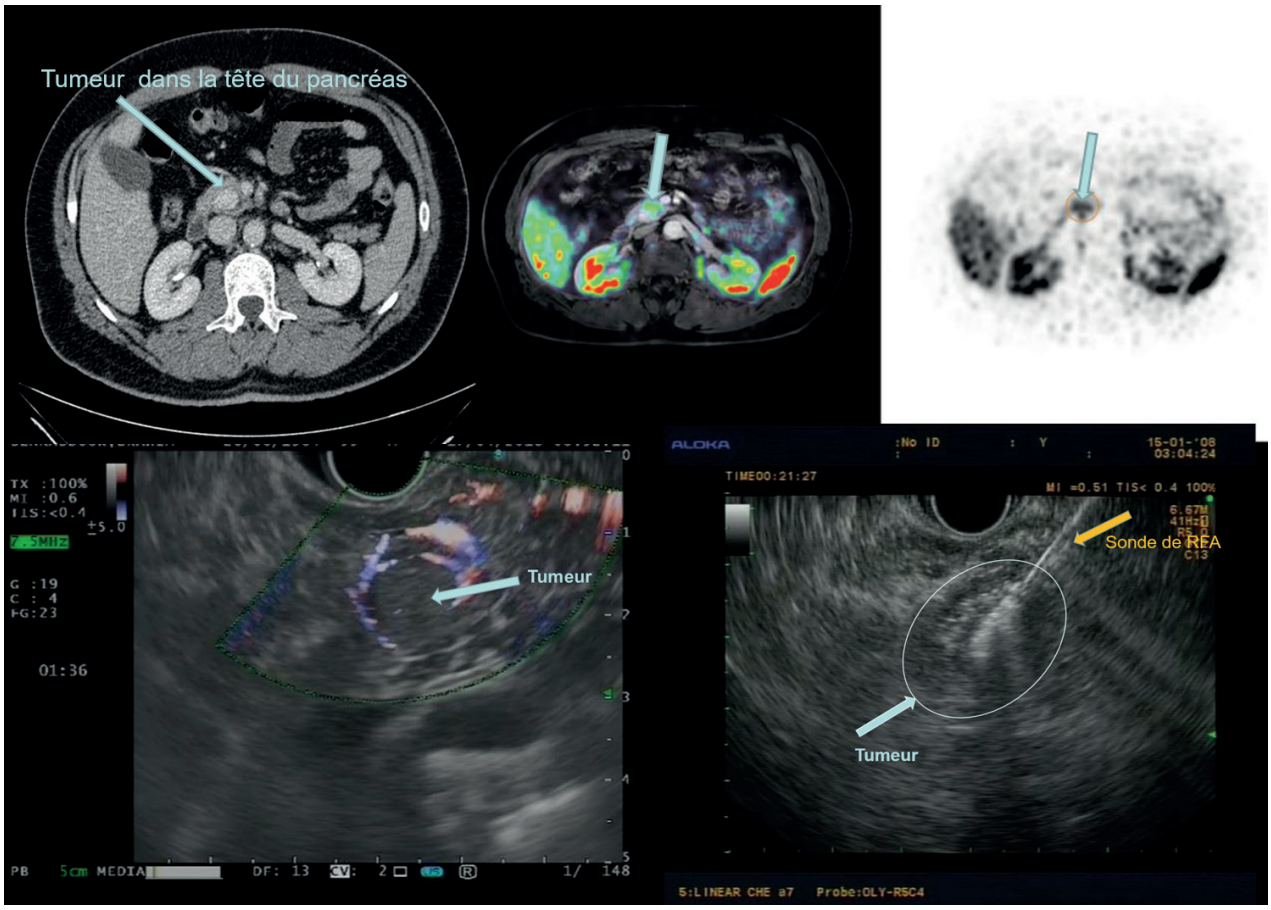
À Saint-Luc nous avions déjà expérimenté chez l'animal il y a plus de 10 ans, les premiers prototypes de sondes dans l'ablation pancréatique. Nous avons aussi été pionniers dans le traitement par endoscopie avec injection d'alcool par voie échoendoguidée d'un insulinome pancréatique avec succès (8). Plus récemment nous avons pu traiter 6 lésions pancréatiques, dont 3 insulinomes avec une sonde de radiofréquence Starmed (Figure 1). Quelques minutes après l'intervention, le résultat était déjà visible avec une normalisation des glycémies. La figure 2 illustre la lésion avant et après ablation.

FIGURE 1. Sonde de radiofréquence Starmed



P. H. Deprez, I. Borbath

FIGURE 2. Insulinome pancréatique avec le diagnostic tomodensitométrique, métabolique et par échoendoscopie (avant et pendant la radiofréquence)



Sur le plan des complications, l'innocuité de la technique pouvait légitimement être en cause, avec le risque notamment de pancréatite aiguë. En pratique si des douleurs abdominales transitoires sont décrites dans un peu moins d'un tiers des cas, la survenue d'une pancréatite aiguë sévère n'a pas encore été rapportée. L'usage d'une antibioprophylaxie (et en particulier en cas de lésion liquidienne) et d'AINS pourrait être proposé afin de réduire le risque de complication mais sans données scientifiques établies à ce jour dans cette indication.

CONCLUSION

La technique de destruction par radiofréquence trouve en endoscopie digestive de multiples applications dont certaines sont actuellement bien validées. Elle trouve une de ses plus belles indications dans l'ablation des insulinomes pancréatiques, dont elle révolutionne la prise en charge. Les limites de la technique et l'efficacité à long terme nécessitent cependant encore des données de validation.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'insulinome constitue probablement la meilleure indication d'ablation par radiofréquence pancréatique échoendoguidée, du fait de la petite taille de ces tumeurs endocrines, du caractère exceptionnel de leur transformation maligne métastatique, et de la facilité et relative innocuité de la technique d'ablation.

RÉFÉRENCES

1- Vanbiervliet G. Utilisation de la radiofréquence en endoscopie digestive. POST'U 2017, 221-229.

2- Rossi S, *et al*. Radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a pilot study of feasibility, efficacy, and safety. Pancreas. 2014 ; 43 :938-45

3- Pai M, Habib N, Senturk H, *et al*. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. World J Gastrointest Surg. 2015 ; 7:52-9.

4- Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, *et al*. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study.Endoscopy. 2019 Jan 22. doi: 10.1055/a-0824-7067.

5- Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, *et al*. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). Gastrointest Endosc. 2016 ; 83:234-9.

6- Armellini E, Crino SF, Ballare M, Occhipinti P. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of a pancreatic neuroendocrine tumor. Endoscopy. 2015;47 Suppl 1 UCTN: E600-1.

7- Waung JA, Todd JF, Keane MG, Pereira SP. Successful management of a sporadic pancreatic insulinoma by endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation. Endoscopy. 2016 ; 48 Suppl1:E144-5.

8- Deprez PH, Claessens A, Borbath I, Gigot JF, Maiter D. Successful endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation of a sporadic insulinoma Acta Gastroenterol Belg. 2008 Jul-Sep;71(3):333-7

CORRESPONDANCE

Pr. PIERRE H. DEPREZ

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'hépato-gastroentérologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

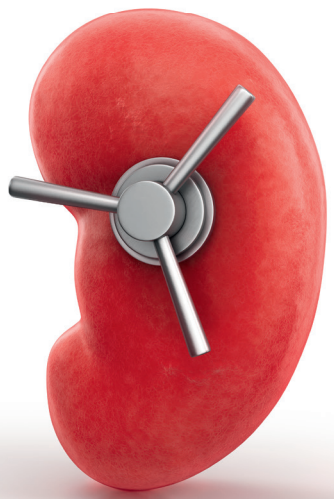
Dénomination et composition du médicament : *Invokana 100 mg comprimés pelliculés.* Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalant à 100 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 39,2 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ». *Invokana 300 mg comprimés pelliculés.* Chaque comprimé contient de l'hémihydrate de canagliflozine, équivalant à 300 mg de canagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 117,78 mg de lactose. Chaque comprimé contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg), et est essentiellement « sans sodium ». **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. *Invokana 100 mg comprimés pelliculés* : Comprimé jaune, en forme de gélule, d'environ 11 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 100 » sur l'autre face. *Invokana 300 mg comprimés pelliculés* : Comprimé blanc, en forme de gélule, d'environ 17 mm de longueur, à libération immédiate et pelliculé, avec l'inscription « CFZ » sur une face et « 300 » sur l'autre face. **Indications thérapeutiques :** Invokana est indiqué dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : – En monothérapie quand la metformine est considérée comme étant inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications; – En complément d'autres médicaments pour le traitement du diabète. Concernant les résultats d'études vis-à-vis de l'association de traitements, des effets sur le contrôle glycémique ainsi que des événements cardiovasculaires et des populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1. du Résumé des caractéristiques du produit. **Posologie :** La dose initiale de canagliflozine recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent la dose de 100 mg de canagliflozine une fois par jour, dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est ≥ 60 mL/min/1,73 m² ou la ClCr ≥ 60 mL/min et qui nécessitent un contrôle glycémique plus étroit, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour par voie orale (voir ci-dessous). Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose chez les patients âgés de 75 ans et plus, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, ou les autres patients pour lesquels la durésse initiale induite par la canagliflozine présente un risque. Chez les patients présentant des signes de déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant l'instauration du traitement par la canagliflozine. Lorsque la canagliflozine est utilisée en association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple les sulfamides hypoglycémiants), une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie. *Populations particulières : Patients âgés (≥ 65 ans)* : La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte. *Insuffisance rénale* : Chez les patients avec un DFGe compris entre 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m² ou une ClCr comprise entre 60 mL/min et < 90 mL/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine ne doit pas être initiée chez les patients avec un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 mL/min. Chez les patients qui tolèrent bien la canagliflozine et dont le DFGe ou la ClCr passe de façon persistante sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m² ou 60 mL/min, la dose de canagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 100 mg par jour. Le traitement par la canagliflozine doit être arrêté si, de façon persistante, le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² ou la ClCr est inférieure à 45 mL/min. La canagliflozine ne doit pas être administrée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou les patients sous dialyse, en raison d'un manque d'efficacité attendue chez ces patients. *Insuffisance hépatique* : Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La canagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de la canagliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie orale. Invokana doit être pris par voie orale une fois par jour, de préférence avant le premier repas de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers. Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient ; cependant, aucune dose double ne doit être prise le même jour. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité. La sécurité de la canagliflozine a été évaluée chez 18 248 patients atteints de diabète de type 2, dont 11 078 patients traités par canagliflozine et 7 170, par un comparateur, ayant reçu un médicament lors de 14 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle. Au total, 10 134 patients ont été traités dans le cadre de deux études cardiovasculaires dédiées, exposés en moyenne pendant 149 semaines (exposition en moyenne pendant 223 semaines dans l'essai CANVAS et 94 semaines dans l'essai CANVAS-R) et 8 114 patients ont été traités lors de 12 études cliniques contrôlées de phase 3 et 4 menées en double-aveugle et suivis pendant une moyenne de 49 semaines. L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été effectuée dans une analyse poolée (n = 2 313) de quatre études cliniques contrôlées *versus* placebo de 26 semaines (en monothérapie et en association à metformine, à metformine + sulfamide hypoglycémiant et à metformine + pioglitazone). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement ont été l'hypoglycémie, lors de l'association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant, les candidoses vulvovaginales, les infections des voies urinaires, ainsi que la polyurie ou la pollakiurie (mictions plus abondantes et plus fréquentes). Les effets indésirables conduisant à l'arrêt du traitement chez ≥ 0,5 % de l'ensemble des patients traités par la canagliflozine dans ces études ont été des candidoses vulvovaginales (0,7 % des femmes traitées), ainsi que des balanites ou des balanoposthites (0,5 % des hommes traités). D'autres analyses de sécurité (incluant des données à long terme) ont été effectuées sur les données correspondant à l'ensemble du programme d'études de la canagliflozine (études contrôlées *versus* placebo et *versus* comparateur actif) pour évaluer les effets indésirables rapportés, afin d'identifier les effets indésirables. Les effets indésirables présentés sont issus des analyses poolées des études menées *versus* placebo et comparateur actif décrites ci-dessus. Les effets indésirables rapportés par l'utilisation post- commercialisation de la canagliflozine dans le monde entier sont aussi inclus. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les différentes catégories de fréquence sont définies selon 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). **Des effets indésirables (MedDRA) à partir des études contrôlées *versus* placebo[a] et comparateur actif ainsi que de l'expérience post-commercialisation. Affections du système immunitaire.** *Rare* : Réaction anaphylactique[f]. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** *Très fréquent* : Hypoglycémie en association à l'insuline ou à un sulfamide hypoglycémiant[cc]. *Peu fréquent* : Déshydratation[e]. *Rare* : Acidocétose diabétique[ee, z]. **Affections du système nerveux.** *Peu fréquent* : Sensation vertigineuse posturale[e], Syncope[e]. **Affections vasculaires.** *Peu fréquent* : Hypotension[e], Hypotension orthostatique[e]. **Affections gastro-intestinales.** *Fréquent* : Constipation, Soif[e], Nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** *Peu fréquent* : Éruption cutanée[f], Urticaire. *Rare* : Angiœdème[f]. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** *Peu fréquent* : Fracture osseuse[g]. **Affection du rein et des voies urinaires.** *Fréquent* : Polyurie ou Pollakiurie[i], Infection des voies urinaires[cc] (pyélonéphrite et sepsis urinaire ont été rapportés après la commercialisation). *Peu fréquent* : Insuffisance rénale[d] (principalement dans le contexte de déplétion volémique). **Affections des organes de reproduction et du sein.** *Très fréquent* : Candidose vulvovaginale[aa, v]. *Fréquent* : Balanite ou balanoposthite[aa, b]. **Investigations.** *Fréquent* : Dyslipidémie[r], Hématocrite augmenté[ee]. *Peu fréquent* : Créatininémie augmentée[ee, s], Urémie augmentée[ee], kaliémie augmentée[ee, p], Phosphatémie augmentée [q]. **Actes médicaux et chirurgicaux.** *Peu fréquent* : Amputation des membres inférieurs (principalement l'orteil et du médio pied), en particulier chez les patients à haut risque de maladie cardiaque[w]. [c] Liées à une déplétion volémique ; voir rubrique 4.4 du caractéristiques du produit et la description de l'effet indésirable (El) ci-dessous. [cc] Voir rubrique 4.4 du Résumé des caractéristiques du produit et la description de l'EI ci-dessous. [aa] Voir la description de l'EI ci-dessous. [a] Les profils de données de sécurité des études pivot individuelles (y compris les études menées chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée, les patients plus âgés (> 55 ans à < 80 ans), les patients ayant un risque CV plus élevé) ont généralement corroboré les effets indésirables présentés dans ces tableau. [b] Soif incluet les termes soif, sécheresse buccale et polydipsie. [c] Éruption cutanée inclut les termes éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustulaire et éruption vésiculaire. [d] Basé sur l'expérience post-commercialisation avec la canagliflozine. [e] Lié à une fracture osseuse ; voir la description de l'EI ci-dessous. [f] Polyurie ou pollakiurie incluent les termes polyurie, pollakiurie, mictions impérieuses, nycturie et augmentation du volume urinaire. [g] Candidose vulvovaginale inclut les termes candidose vulvovaginale, infection mycosique vulvovaginale, vulvovaginite, infection vaginale, vulvite et infection génitale fongique. [h] Balanite ou balanoposthite incluent les termes balanite, balanoposthite, balanite à Candida et infection génitale fongique. [i] Le pourcentage moyen d'augmentation par rapport à la valeur initiale pour canagliflozine 100 mg et 300 mg *versus* placebo, était respectivement de 3,4% et 5,2% *versus* 0,9% pour le cholestérol total ; 9,4% et 10,3% *versus* 4,0% pour le HDL- cholestérol ; 5,7% et 9,3% *versus* 1,3% pour le LDL-cholestérol ; 2,2% et 4,4% *versus* 0,7% pour le cholestérol non-HDL ; 2,4% et 0,0% *versus* 7,6% pour les triglycérides. [j] La variation moyenne de l'hématocrite par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,4% et 2,5% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparée à 0,0% pour le placebo. [k] Le pourcentage moyen de variation de la créatinine par rapport à la valeur initiale était respectivement de 2,8% et 4,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg comparé à 1.5% pour le placebo. [l] Le pourcentage moyen de variation de l'urémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 17,1% et 18,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 2,7% pour le placebo. [m] Le pourcentage moyen de variation de la kaliémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 0,5% et 1,0% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 0,6% pour le placebo. [n] Le pourcentage moyen de variation de la phosphatémie par rapport à la valeur initiale était respectivement de 3,6% et 5,1% pour canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparé à 1,5% pour le placebo. **Description de certains effets indésirables. Amputation des membres inférieurs.** Chez les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant une maladie cardiovasculaire établie ou au moins 2 facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, la canagliflozine a été associée à presque un doublement du risque d'amputation des membres inférieurs, tel qu'observé dans le programme intégré CANVAS, comprenant CANVAS et CANVAS-R, deux essais de grande ampleur, de longue durée, randomisés, contrôlés contre placebo visant à évaluer 10 134 patients. Le déséquilibre s'est produit dès les 26 premières semaines de traitement. Les patients des essais CANVAS et CANVAS-R ont été suivis pendant une moyenne de respectivement 5,7 et 2,1 ans. Indépendamment du fait que le traitement soit la canagliflozine ou le placebo, le risque d'amputation était supérieur chez les patients ayant un antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique ou de neuropathie. Le risque d'amputation des membres inférieurs n'était pas dose-dépendent. Les résultats relatifs à l'amputation du programme intégré CANVAS sont présentés par le tableau. Dans d'autres études sur le diabète de type 2 portant sur la canagliflozine, incluant une population diabétique générale de 8 114 patients, aucune différence n'a été observée par rapport au contrôle vis-à-vis du risque d'amputation des membres inférieurs. Tableau : Analyse intégrée des amputations dans les essais CANVAS ET CANVAS-R. Placebo (N = 4 344) – canagliflozine (N = 5 790). Nombre total de sujets présentant des événements, n (%): 47 (1,1) – 140 (2.4). Taux d'incidence (pour 100 patients-années): 0,34 – 0.63. RR (IC 95 %) vs. placebo: 1,97 (1,41, 2,75). Amputation mineure, n (%) : 34/47 (72,3) – 99/140 (70,7). Amputation majeure, n (%) : 13/47 (27,7) – 41/140 (29,3). **Remarque :** l'incidence repose sur le nombre de patients ayant subi au moins une amputation et non le nombre total d'événements d'amputations. Le suivi d'un patient est calculé à partir du Jour 1 jusqu'à la date de la première amputation. Certains patients ont subi plus d'une amputation. Le pourcentage d'amputations mineures et majeures se fonde sur le niveau d'amputation le plus élevé pour chaque patient. [x] Orteil et médio pied. [y] Cheville, sous le genou et au-dessus du genou. Chez les sujets ayant subi une amputation, l'orteil et le médio pied représentaient les sites les plus fréquemment touchés (71%) dans les deux groupes de traitement (voir tableau 2). Des amputations multiples (certaines impliquant les deux membres inférieurs) ont été observées peu fréquemment et dans des proportions similaires au sein des deux groupes de traitement. Les infections des membres inférieurs, ulcères du pied diabétique, artériopathies périphériques et gangrènes étaient les événements médicaux les plus fréquemment associés à la nécessité d'une amputation au sein des deux groupes de traitement. **Effets indésirables liés à la déplétion volémique :** Dans les analyses poolées des quatre études contrôlées *versus* placebo de 26 semaines, l'incidence de tous les effets indésirables liés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension, déshydratation et syncope) a été de 1,2 % pour canagliflozine 100 mg, 1,3 % pour canagliflozine 300 mg et 1,1 % pour le placebo. Dans les deux études contrôlées *versus* traitement actif, l'incidence avec la canagliflozine a été similaire à celle observée avec les comparateurs actifs. Dans l'une des études cardiovasculaires de longue durée dédiées (CANVAS), dans laquelle les patients étaient généralement plus âgés, avec un taux plus élevé de complications diabétiques, les taux d'incidence des effets indésirables liés à la déplétion volémique ont été de 2,3 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg une fois par jour, 2,9 avec canagliflozine 300 mg et 1,9 avec placebo. Pour évaluer les facteurs de risque relatifs à ces effets indésirables, une analyse poolée à plus grande échelle (N = 12 441) a été menée chez des patients provenant de 13 études de phase 3 et de phase 4 contrôlées incluant les deux doses de canagliflozine. Dans cette analyse poolée, les patients traités par diurétiques de l'anse, les patients avec un DFGe initial compris entre 30 ml/min/1,73 m² et < 60 ml/min/1,73 m² et les patients âgés de 75 ans et plus avaient généralement des incidences supérieures de ces effets indésirables. Pour les patients sous diurétiques de l'anse, les taux d'incidence ont été de 5,0 événements pour 100 patients-années avec canagliflozine 100 mg et 5,7 avec canagliflozine 300 mg, contre 4,1 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle. Pour les patients avec un DFGe initial compris entre 30 ml/min/1,73 m² et < 60 ml/min/1,73 m², les taux d'incidence ont été de 5,2 événements pour 100 patients-années d'exposition avec canagliflozine 100 mg et 5,4 avec canagliflozine 300 mg, contre 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe témoin. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, les taux d'incidence ont été de 5,3 avec canagliflozine 100 mg et 6,1 avec canagliflozine 300 mg, contre 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition dans le groupe contrôle. Dans l'étude cardiovasculaire dédiée et l'analyse poolée à plus grande échelle, les arrêts de traitements dus à des effets indésirables liés à la déplétion volémique et à des effets indésirables graves liés à la déplétion volémique n'ont pas augmenté avec la canagliflozine. **Hypoglycémie en cas d'association à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline.** La fréquence des hypoglycémies a été faible (environ 4 %) dans les différents groupes de traitement, y compris le groupe sous placebo, lorsque la canagliflozine a été utilisée en monothérapie ou en association à la metformine. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à une insulinothérapie, on a observé une hypoglycémie chez respectivement 49,3 %, 48,2 % et 36,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo et une hypoglycémie sévère s'est produite chez respectivement 1,8 %, 2,7 % et 2,5 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Lorsque la canagliflozine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une hypoglycémie a été observée chez respectivement 4,1 %, 12,5 % et 5,8 % des patients traités par canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. **Infections mycosiques génitales.** Une candidose vulvovaginale (incluant une vulvovaginite et une infection mycosique vulvovaginale) a été observée chez respectivement 10,4 % et 11,4 % des femmes traitées par canagliflozine 100 mg et canagliflozine 300 mg, contre 3,2 % chez les patientes sous placebo. La plupart des candidoses vulvovaginales sont apparues au cours des quatre premiers mois de traitement par canagliflozine. 2,3 % des femmes sous canagliflozine ont présenté plus d'une infection. Dans l'ensemble, 0,7 % des patientes ont arrêté le traitement par canagliflozine en raison d'une candidose vulvovaginale. Dans le programme CANVAS, la durée médiane de l'infection était plus longue dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo. Une balanite ou une balanoposthite à Candida a affecté les hommes selon un taux de, respectivement, 2,98 et 0,79 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. Chez les hommes sous canagliflozine, 2,4 % ont présenté plus d'une infection. L'arrêt de la canagliflozine chez les hommes en raison d'une balanite ou une balanoposthite à Candida s'est produit selon un taux de 0,37 événements pour 100 patients-années. Des phimosis ont été rapportés selon un taux de, respectivement, 0,39 et 0,07 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. Une circoncision a été réalisée respectivement à des taux de 0,31 et 0,09 événements pour 100 patients-années sous canagliflozine et placebo. **Infections des voies urinaires.** La survenue d'infections des voies urinaires a été plus fréquente sous canagliflozine 100 mg et 300 mg (respectivement 5,9 %, et 4,3 %), comparativement à la fréquence observée sous placebo (4,0 %). La plupart des infections ont été légères à modérées, sans augmentation de l'apparition des effets indésirables graves. Les sujets ont répondu à des traitements standards tout en continuant le traitement par canagliflozine. **Fracture osseuse.** Dans une étude cardiovasculaire (CANVAS) de 4 327 sujets traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,6, 1,8 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, respectivement sous 100 mg de canagliflozine, 300 mg de canagliflozine et placebo, avec un déséquilibre de ce taux survenant initialement dans les 26 premières semaines de traitement. Dans une deuxième étude cardiovasculaire (CANVAS-R) de 5 807 sujets traités pour une maladie cardiovasculaire établie ou présentant au moins deux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,1 et 1,3 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Dans les autres études avec la canagliflozine dans le diabète de type 2, qui ont inclu une population diabétique générale de 8 114 patients, aucune différence dans le risque de fracture n'a été observée par rapport au groupe contrôle. Les taux d'incidence de l'ensemble des fractures osseuses avérées étaient respectivement de 1,2 et 1,1 événements pour 100 patients-années de suivi, sous canagliflozine et placebo. Après 104 semaines de traitement, la canagliflozine n'a pas affecté la densité minérale osseuse. **Populations particulières.** *Patients âgés (≥ 65 ans)* : Dans une analyse poolée de 13 études contrôlées versus placebo et contrôlées versus comparateur actif, le profil de sécurité de canagliflozine chez les patients âgés était généralement cohérent avec celui des patients plus jeunes. Les patients âgés de 75 ans et plus avaient une incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la déplétion volémique (comme les sensations vertigineuses posturales, l'hypotension orthostatique, l'hypotension), avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 6,1 et 2,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. Des diminutions du DFGe (-3,4 et -4,7 ml/min/1,73 m²) ont été respectivement rapportées dans les groupes canagliflozine 100 mg et 300 mg, comparativement au groupe contrôle (4.2 ml/min/1,73 m²). Les DFGe moyens de référence étaient respectivement de 62,5, 64,7 et 63,5 ml/min/1,73 m² pour la canagliflozine 100 mg, la canagliflozine 300 mg et le groupe contrôle. *Insuffisance rénale:* Les patients avec un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² avaient une incidence supérieure d'effets indésirables associés à la déplétion volémique (par exemple, sensation vertigineuse posturale, hypotension orthostatique, hypotension) avec des taux d'incidence respectivement de 5,3, 5,1 et 3,1 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. Le taux d'incidence globale de potassium sérique élevé était supérieur chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, avec des taux d'incidence, respectivement, de 4,9, 6,1 et 5,4 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. En général, ces augmentations de la kaliémie ont été transitoires et n'ont pas nécessité de traitement spécifique. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée, une augmentation de la créatinine sérique de 9,2 µmol/l et de l'azote urétique du sang d'environ 1,0 mmol/l aux deux doses de canagliflozine a été observée. Les taux d'incidence de plus fortes diminutions du DFGe (> 30 %), à tout moment du traitement, étaient respectivement de 7,3, 8,1 et 6,5 événements pour 100 patients-années d'exposition pour canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg et placebo. À la dernière valeur post-référence, les taux d'incidence de ces diminutions étaient de 3,3 pour les patients traités par canagliflozine 100 mg, 2,7 pour canagliflozine 300 mg et 3,7 événements pour 100 patients- années d'exposition pour le placebo. Quel que soit leur DFGe de référence, chez les patients traités par canagliflozine, le DFGe moyen a commencé par chuter. Par la suite, le DFGe s'est maintenu ou a progressivement augmenté durant la suite du traitement. Le DFGe moyen est revenu à la valeur de référence après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques peuvent jouer un rôle dans ces modifications de la fonction rénale. **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. **Belgique :** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be). **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché** : Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **Information complémentaire :** Sur prescription médicale. **Numéro(s) d'autorisation** : Invokana 100 mg, comprimés pelliculés EU/1/13/884/001 (10 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/002 (30 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/003 (90 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/004 (100 comprimés pelliculés). Invokana 300 mg, comprimés pelliculés EU/1/13/884/005 (10 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/006 (30 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/007 (90 comprimés pelliculés), EU/1/13/884/008 (100 comprimés pelliculés). Le présent RCP court est basé sur le texte approuvé datant de septembre 2018, pour le RCP complet le plus récent: www.ema.europe.eu ou contacter: **Représentant pour la correspondance et les renseignements :** Mundipharma Comm.VA, Blarenberglaan 3C, 2800 Malines, tel +32 (0)15 45 11 80. – BE/INVK-18215 – Septembre 2018

Invokana® 100 mg	Prix public
30 comprimés	€ 60,93
90 comprimés	€ 134,75

Invokana® 300 mg	Prix public
30 comprimés	€ 87,62
90 comprimés	€ 197,57

NOUVEAU: A partir du 1er décembre 2018
extension des conditions de remboursement

Une glycémie incontrôlée peut entraîner des complications majeures



Les reins comme nouvelle option de traitement

Invokana®

canagliflozine en comprimés

Optez pour Invokana® et engendrez des années de bénéfices pour votre patient

mundipharma

BE/INVK-18309 – Novembre 2018

Traitement du diabète de type 2 en 2019 : un même rapport coût-bénéfices ? Le point de vue du diabétologue

Michel P. Hermans

Type 2 diabetes management in 2019: the same cost-efficiency ratio? The diabetologist's perspective

The results of 14 prospective randomized clinical trials designed to verify the macrovascular safety of various classes of anti-hyperglycemic agents in T2DM, such as DPP4-inhibitors, SGLT2-inhibitors, and GLP-1 receptor agonists, have confirmed their safety for use in all studies; for some molecules, such as empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine, liraglutide, semaglutide, albiglutide and dulaglutide, the data revealed a beneficial pleiotropic effect on the primary endpoint, usually consisting of a composite of CV death, non-fatal infarction, and non-fatal stroke.

KEY WORDS

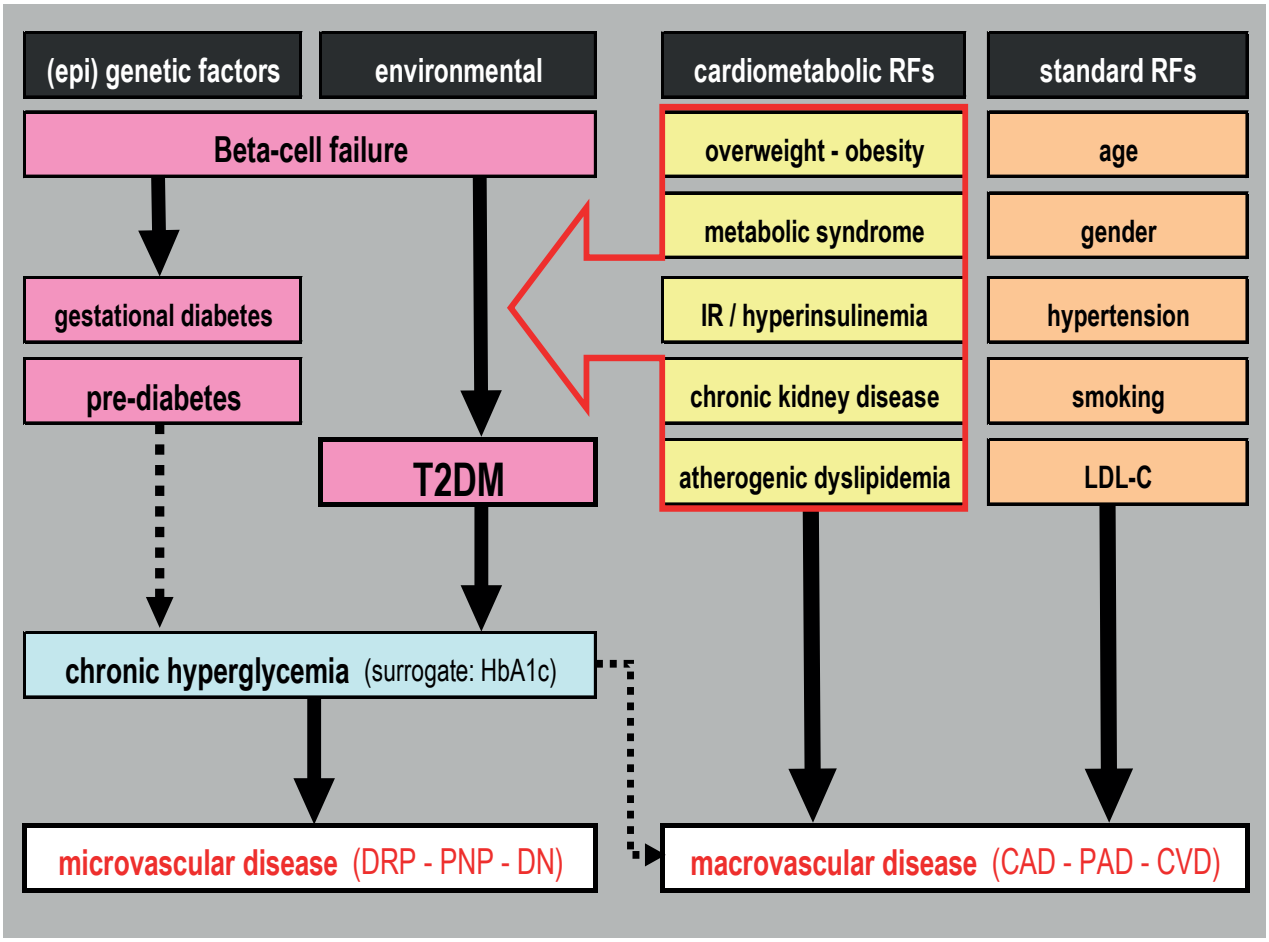
Type 2 diabetes macroangiopathy, microangiopathy, safety; cardiovascular, anti-hyperglycemic agents

Les résultats de 14 essais cliniques prospectifs randomisés destinés à vérifier l'innocuité cardiovasculaire (CV) au niveau des grands vaisseaux de diverses classes d'agents anti-hyperglycémiques du DT2 (DPP4-inhibiteurs, SGLT2-inhibiteurs, et agonistes du récepteur au GLP-1) ont confirmé leur sécurité d'utilisation (ensemble des études), et pour certaines molécules (empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine, liraglutide, semaglutide, albiglutide et dulaglutide) elles ont montré un effet pléiotropique bénéfique sur le critère d'évaluation principal, constitué habituellement d'un composite de décès CV, d'infarctus non-fatal et d'accident cérébrovasculaire non-fatal.

Le diabète de type 2 (DT2) procède d'une physiopathologie complexe, combinant un déficit de sécrétion beta avec hyperglycémie progressive à des anomalies cardiométaboliques habituellement associées à l'obésité sarcopénique, à la résistance à l'insuline, à l'hyperinsulinémie, et aux différentes manifestations phénotypiques du syndrome métabolique, notoirement l'hypertension artérielle et la dyslipidémie athérogène (Figure 1). Ces anomalies accélèrent la survenue d'athérothrombose des grands vaisseaux par accumulation de cholestérol au sein des plaques pariétales, et augmentent considérablement le risque cardiovasculaire (CV) indépendamment de l'hyperglycémie et de son contrôle. Dans le DT2, le risque résiduel macrovasculaire représente un défi majeur, et les nouvelles classes thérapeutiques anti-hyperglycémiques doivent démontrer leur innocuité d'utilisation au plan macrovasculaire.

MOTS-CLÉS ▶ Diabète de type 2, macroangiopathie, microangiopathie, sécurité, cardiovasculaire, hypoglycémiants

FIGURE 1.



Cette sécurité CV des « anti-diabétiques » oraux (OAD) et des agonistes injectables du récepteur au *glucagon-like peptide 1* (GLP-1 RA) destinés à contrôler l'hyperglycémie dans le DT2 est désormais largement documentée, en particulier pour les nouvelles classes de molécules commercialisées au cours des deux dernières décennies. Ceci résulte notamment des grandes études prospectives randomisées et contrôlées, requises par la *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats-Unis d'Amérique, devant démontrer leur innocuité CV pour pouvoir accéder (ou demeurer) à la commercialisation sur le marché US.

Pour comparer les caractéristiques à l'inclusion et les résultats des essais cliniques prospectifs randomisés menés à terme et dont le but était d'établir la sécurité cardiovasculaire (CV) de différentes médications anti-hyperglycémiques déjà disponibles ou en développement, à la requête de la FDA, il est nécessaire d'effectuer une analyse comparative de 14 essais cliniques dont les résultats sur le critère d'évaluation principal de survenue de *major CV event* (MACE) sont disponibles (ou déjà annoncés positifs) concernant (i) des dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibiteurs (n=4); (ii) des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2-I) (n=3); et (iii) des GLP-1 RA (n=7) [1-14]. L'objectif primaire de ces études était de déterminer l'incidence de survenue d'un critère composite CV (décès d'origine CV; infarctus myocardique non-fatal; et accident cérébro-vasculaire non-fatal) dans des cohortes traitées par agents anti-hyperglycémiants par rapport à un placebo.

La Figure 2 résume le nombre et les principales caractéristiques des patient(e)s inclus dans ces 14 études. Ces études comportaient majoritairement des patients de sexe masculin, avec une fraction (ou l'ensemble) des patient(e)s en prévention CV secondaire (PS) à l'inclusion, dont 2 essais réalisés chez des patient(e)s après syndrome coronarien aigu (SCA). Le pourcentage de patient(e)s à l'inclusion présentant une insuffisance cardiaque et/ou une diminution de la fonction rénale est également repris dans la Figure 2.

Huit études ont montré une sécurité CV sans bénéfice additionnel sur le critère d'évaluation principal composite de décès CV, d'infarctus myocardique non fatal et d'accident cérébrovasculaire non fatal:

- **SAVOR** (saxagliptine; n=16492; 79%PS);
- **EXAMINE** (alogliptine; n=5380; 100% post-SCA);
- **TECOS** (sitagliptine; n=14671; 100%PS);
- **CARMELINA** (linagliptine; n=6979; 58%PS);
- **DECLARE** (dapagliflozine; n=17160; 41%PS);
- **ELIXA** (lixisenatide; n=6068; 100% post-SCA);
- **EXSCEL** (exenatide; n=14752 ; 73%PS);
- **PIONEER 6** (semaglutide oral; n=3183; 85%PS).

FIGURE 2.

	SAVOR saxagliptine	EXAMINE alogliptine	TECOS sitagliptine	CARMELINA linagliptine	EMPA-REG empagliflozine	CANVAS canagliflozine	DECLARE dapagliflozine
n patients	16492	5380	14671	6979	7020	10142	17160
follow up (median; yrs)	2.1	1.5	3.0	2.2	3.1	2.4	4.2
age (yrs)	65	61	66	66	63	63	64
diabetes duration (yrs)	10.3	7.2	11.6	15	>10	14	11
male gender (%)	67	68	71	62	71	64	63
HbA1c (%)	8.0	8.0	7.2	7.9	8.1	8.2	8.3
established CVD	79%	100%	100%	58%	100%	66%	41%
established HF	13%	28%	18%	27%	10%	14%	10%
eGFR < 50-60 ml/min/1.73m^2	16%	30%	10%	53%	26%	20%	7%

	ELIXA lixisenatide	LEADER liraglutide	SUSTAIN-6 semaglutide 1/wk	EXSCEL exenatide 1/wk	HARMONY albiglutide 1/wk	REWIND dulaglutide 1/wk	PIONEER 6 oral semaglutide
n patients	6068	9340	3297	14752	9463	9901	3183
follow up (median; yrs)	2.1	3.8	2.1	3.2	1.6	> 5	1.3
age (yrs)	60	64	65	63	64	66	66
diabetes duration (yrs)	9	13	14	>10	14	10	15
male gender (%)	69	64	61	62	70	54	68
HbA1c (%)	7.7	8.7	8.7	8.0	8.8	7.3	8.2
established CVD	100%	82%	72%	73%	100%	31%	85%
established HF	22%	14%	24%	16%	20%	9%	NA
eGFR < 50-60 ml/min/1.73m^2	NA	24%	29%	21%	23%	22%	27%

Sept études ont montré une sécurité CV mais avec bénéfice CV ajouté, ce dernier portant sur le critère d'évaluation principal composite:

- **EMPA-REG** (empagliflozine; n=7020; 100%PS);
- **CANVAS** (canagliflozine; n=10142; 66%PS);
- **LEADER** (liraglutide; n=9340; 82%PS);
- **SUSTAIN-6** (semaglutide injectable; n=3297; 72%PS);
- **HARMONY** (albiglutide; n=9463; 100%PS);
- **REWIND** (dulaglutide; n=9901; 31%PS);
- **DECLARE** (dapagliflozine) a montré un bénéfice sur un *co-critère primaire d'évaluation principal* composite incluant la décompensation cardiaque, médié essentiellement par un effet bénéfique sur la décompensation cardiaque, sans atteindre la signification statistique pour le co-critère utilisé dans les autres essais cliniques comme critère principal composite [décès CV + infarctus myocardique non fatal + accident cérébrovasculaire non fatal].

On dispose donc pour les nouvelles classes d'ADO non-hypoglycémiants de données convergentes établissant leur sécurité CV à long terme (DPP-IV-inhibiteurs et SGLT2-I), qui peut être associée à un bénéfice CV dans le cas des SGLT2-I, soit pour les patients en prévention CV secondaire et/ou dans le cadre de la décompensation cardiaque.

On dispose ainsi également pour les nouvelles molécules de la classe des GLP-1 RA de données établissant leur sécurité CV à long terme (lixisenatide; exenatide; semaglutide [oral et injectable]; liraglutide; albiglutide; dulaglutide), associé pour 4 molécules seulement à un bénéfice CV (liraglutide; semaglutide [injectable]; albiglutide; dulaglutide).

Dans le cadre des SGLT2-I, l'examen des données disponibles suggère à l'évidence un effet de classe (dépendant dans son intensité du risque CV et de la proportion de patients en PS à l'inclusion) pour le bénéfice CV, l'amélioration de la décompensation cardiaque, et les effets rénoprotecteurs, ces derniers comportant à la fois une action anti-protéinurique et un effet de préservation de la filtration glomérulaire (Figure 3).

La décompensation cardiaque, avec fraction d'éjection conservée ou non, est une co-morbidité fréquente et sous-diagnostiquée du DT2. Il ne fait aucun doute que les résultats récents des essais cliniques sur les SGLT2-I justifient une recherche plus proactive de la présence de cette pathologie dans les prochaines années, puisque l'on dispose à l'évidence d'une nouvelle approche pharmacologique à ajouter à l'arsenal thérapeutique classique.

FIGURE 3.

	EMPA-REG empagliflozine	CANVAS canagliflozine	DECLARE dapagliflozine
n patients	7020	10142	17160
follow up (median; yrs)	3.1	2.4	4.2
age (yrs)	63	63	64
diabetes duration (yrs)	>10	14	11
male gender (%)	71	64	63
HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3
established CVD	100%	66%	41%
established HF	10%	14%	10%
eGFR < 50-60 ml/min/1.73m^2	26%	20%	7%
MACE - all	⊕⊕	⊕⊕	⊕
MACE - PP		~	~
MACE - SP	⊕⊕	⊕⊕	⊕
all-cause death - all	⊕⊕⊕	⊕⊕	⊕
all-cause death - PP		⊕⊕⊕	⊕
all-cause death - SP	⊕⊕⊕	⊕⊕	⊕

CONCLUSION

Les classes récentes d'agents destinés à contrôler l'hyperglycémie dans le DT2 sont sûres en terme d'utilisation, avec une neutralité CV pour la classe des DPP4-inhibiteurs, et un bénéfice CV additionnel observé pour les trois représentants de la classe des SGLT2-inhibiteurs actuellement investigués, et également un bénéfice CV additionnel observé pour certaines molécules de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1. Ces données récentes ont mené à revoir les recommandations de sélection des différents traitements anti-hyperglycémiques dans le DT2 pour prendre en compte, pour la classe des SGLT2-I et de certains GLP-1 RA, du profil CV des patients, y compris la décompensation cardique et le status cardio-rénal [15].

RÉFÉRENCES

1. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, *et al.*; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-657.
2. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, *et al.*; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269. [Epub ahead of print].
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.*; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347-357.
4. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, *et al.*; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247-57.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, *et al.*; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013;369:1327-35.
7. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, *et al.*; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:1228-1239.
8. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, *et al.*; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392:1519-1529.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.*; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:311-22.
10 Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.*; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375:1834-1844.
11. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, *et al*. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. Diabetes Obes Metab. 2018; Oct 4. doi: 10.1111/dom.13553.
12. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.*; REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. Diabetes Obes Metab. 2018;20:42-49.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al.*; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369:1317-26.
14. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:232-42.
15. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, *et al*. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41:2669-2701.

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10, route 690,
B-1200 Brussels (Belgium)
Tél : +32 (0)2 764 54 75
michel.hermans@uclouvain.be

Traitement du diabète de type 2 en 2019 : un même rapport coût-bénéfices ? Le point de vue du cardiologue

Christophe Beauloye

Type 2 diabetes management in 2019: the same cost-efficiency? The cardiologist's perspectives

Diabetes is a major cardiovascular risk factor, as it significantly increases the risk of cardiovascular events, such as myocardial infarction or stroke. In addition, once these last complications have occurred, the patient prognosis is poorer. Recently, as well documented in the scientific literature, diabetes has been demonstrated to be a significant risk factor for heart failure. New anti-hyperglycemic treatments for Type 2 diabetes and, particularly, sodium-glucose-2 co-transporter inhibitors have reduced cardiovascular events both in primary and secondary prevention. This pharmacological class has been proven to protect Type II diabetes patients from heart failure and to reduce their mortality. These medications' impact on the occurrence of acute coronary syndromes appears to be more marginal.

KEY WORDS

Type 2 diabetes, cardiovascular complications, SGLT-2 inhibitors

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Il augmente de manière importante le risque d'événements cardiovasculaires à savoir l'infarctus du myocarde ou l'AVC chez nos patients. De plus, une fois que ces dernières complications surviennent, leur pronostic est plus sombre. Récemment, il a été bien mis en évidence que le diabète est également un facteur de risque important de survenue d'insuffisance cardiaque. Les nouveaux traitements anti-hyperglycémiques du diabète de type 2 et particulièrement les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose-2 ont permis de réduire les événements cardiovasculaires, que ce soit en prévention primaire ou secondaire. Cette classe pharmacologique protège les patients diabétiques de type II de l'insuffisance cardiaque et diminue leur mortalité. L'impact de ces médications sur la survenue d'infarctus ou de syndrome coronarien aigu est plus marginale.

LE DIABÉTIQUE EN DANGER… SUR LE PLAN CARDIOVASCULAIRE

L'augmentation constante de la prévalence du diabète représente un problème de santé publique majeur. Chez ces patients, les complications cardiovasculaires sont la cause principale de mortalité. Le diabète est avant tout, un facteur de risque majeur du développement de la maladie coronaire et d'infarctus du myocarde. En effet, la survenue d'un syndrome coronarien aigu est plus fréquente chez les patients diabétiques que dans le reste de la population (1). De plus, le syndrome coronarien aigu est associé à un pronostic plus défavorable et à une mortalité plus élevée.

Dans les années 70, l'étude Framingham a démontré que le diabète pouvait affecter la structure et la fonction cardiaque indépendamment d'un changement de la pression artérielle et de la maladie coronarienne. Le risque d'insuffisance cardiaque est doublé chez un homme diabétique et multiplié par 5 chez une femme diabétique (2). Cela a abouti au concept de « cardiomyopathie diabétique ». Des indices de dysfonction diastolique sont communs chez les patients diabétiques. Ceux-ci identifient les patients à risque de présenter de l'insuffisance cardiaque, de la fibrillation auriculaire ou encore de mourir.

MOTS-CLÉS ▶ Diabète de type 2, complications cardiovasculaires, inhibiteurs de SGLT-2

DIABÈTE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Des données récentes ont mis en évidence que l'incidence d'insuffisance cardiaque était probablement sous-estimée dans la population de patients diabétiques de type II.

Parmi les personnes atteintes de diabète de type 2 présentant une première manifestation cardiovasculaire, les plus fréquentes étaient les maladies artérielles périphériques (signalées chez 16 % des patients) et l'insuffisance cardiaque (14 % des patients) (3). Les hommes et les femmes diabétiques âgés de moins de 55 ans présentent un risque nettement plus élevé d'insuffisance cardiaque (par rapport à la population non diabétique du même âge). Ce risque supplémentaire diminue avec l'âge mais persiste malgré un bon contrôle glycémique (4).

De manière plus intéressante, les facteurs de risque associés au diabète et favorisant l'insuffisance cardiaque sont différents des facteurs favorisant la survenue d'infarctus du myocarde. Chez le patient diabétique, l'insuffisance cardiaque est associée à la présence d'une fibrillation atriale, d'un poids excessif ou d'une altération de la fonction rénale alors que l'infarctus est associé à l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie (LDL cholestérol), le tabac, la durée du diabète et l'insuffisance rénale (5). Ceci suggère que l'insuffisance cardiaque n'est pas exclusivement une complication de la maladie coronaire ou d'un infarctus du myocarde.

L'insuffisance cardiaque, comme pour le reste de la population, peut se présenter sous deux tableaux cliniques, soit de l'insuffisance cardiaque avec une fonction systolique préservée ou HFpEF (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*), soit de l'insuffisance cardiaque avec une fonction systolique réduite ou HFrEF (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*). Le diabète est une des principales co-morbidités associées à de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique préservée (6). Dans notre cohorte de patients souffrant d'HFpEF aux Cliniques universitaires Saint Luc, 40 % des patients étaient des diabétiques lorsque l'incidence du diabète dans la cohorte de patients contrôles n'était que de 4 % (7). Nous avons également montré qu'une fibrose myocardique plus importante était détectée par résonnance magnétique nucléaire chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques.

Tous ces éléments soutiennent la notion de la présence d'une cardiomyopathie diabétique, indépendamment de l'hypertension artérielle ou de la maladie coronaire.

ASPECT PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA CARDIOMYOPATHIE DIABÉTIQUE

Les modifications structurelles (fibrose et hypertrophie cardiomyocytaire) sont à l'origine d'une dysfonction ventriculaire gauche principalement diastolique, comme mentionné ci-dessus. Ces modifications structurelles sont associées, sur le plan moléculaire, à une augmentation persistante de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) au sein du myocarde. En plus d'une production excessive de ROS, la cardiomyopathie diabétique est caractérisée par une dysfonction mitochondriale, une stimulation de l'oxydation des acides gras, une accumulation de lipides au sein du myocarde (stéatose myocardique), une altération du couplage excitation-contraction, et une altération de la fonction contractile. Ces modifications sont liées au fait que le cœur diabétique évolue dans un environement différent et est soumis à la fois à une hyperglycémie et à une augmentation des acides gras libres (non estérifiés), à cause de l'insulino-résistance systémique. Cet excès de substrats énergétiques va être à l'origine d'une altération du métabolisme myocardique et être toxique pour le cardiomyocyte (gluco- et lipo-toxicité). Cela va induire une diminution de la production d'ATP et une perte d'efficience métabolique (8). Par rapport au cœur normal, le cœur diabétique présente une augmentation de l'apport d'acide gras au sein du myocarde et une augmentation de l'oxydation des acides gras, par rapport à l'oxydation du glucose (alors qu'une hyperglycémie est présente). La disponibilité en acides gras dépasse leur capacité d'oxydation. Ceci n'est pas un trait commun à toutes les cardiomyopathies. Dans l'insuffisance cardiaque non diabétique (par exemple, une insuffisance cardiaque liée à une surcharge chronique de pression), le cardiomyocyte présente un défaut d'oxydation des substrats en général et surtout une diminution de l'oxydation des acides gras, entrainant un défaut de production d'ATP (Figure 1) (9).

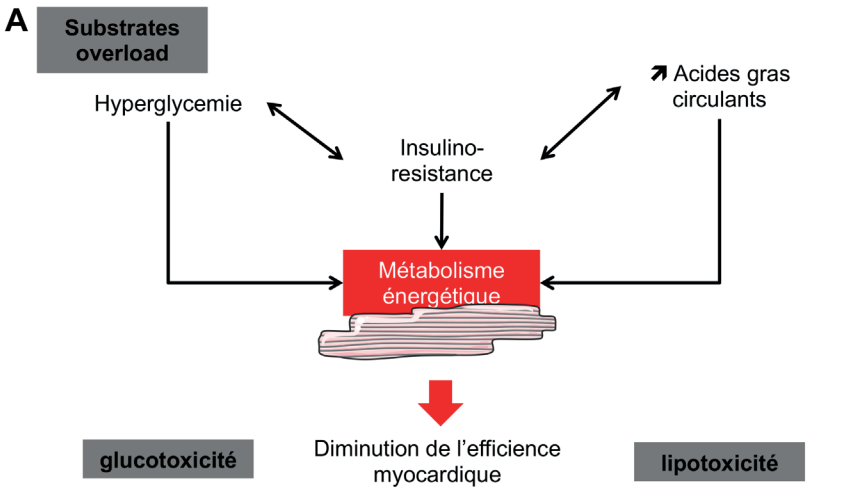
TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE II ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Le traitement du diabète par des antidiabétiques oraux (ADO) n'a pas toujours été associé à une diminution des événements cardiovasculaires. Il est connu depuis plusieurs années que l'utilisation des thiazolidinediones, et en particulier la Rosiglitazone et la Pioglitazone, était associée à un risque plus important d'aggravation d'insuffisance cardiaque et ce, malgré l'efficacité de ces traitements pour contrôler la glycémie. Ces molécules ne sont donc pas recommandées chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque. Suite à la révélation de ces effets secondaires cardiovasculaires, l'agence fédérale du médicament aux Etats-Unis a exigé, pour chaque nouvel ADO, de démontrer leur innocuité sur le plan cardiovasculaire (études dite de Safety). Ces études nous ont apporté des données intéressantes et capitales pour notre pratique clinique.

Les agonistes GLP-1, les inhibiteurs de DPP4 et les inhibiteurs de SGLT-2 ont tous montré leur sécurité d'utilisation sur le plan cardiovasculaire (10, 11). Il faut cependant noter qu'une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été observée en cas de traitement par la Saxagliptine. Par contre, seuls le Liraglutide, le Semaglutide et les inhibiteurs de SGLT2 ont montré qu'ils pouvaient réduire les complications cardiovasculaires du patient diabétique. Les résultats obtenus avec les inhibiteurs de SGLT2 (Empagliflozine, Canagliflozine et Dapagliflozine) ont particulièrement attiré l'attention des cardiologues. La figure 2 montre un tableau comparatif des trois essais prospectifs randomisés

C. Beauloye

FIGURE 1. **Altération du métabolisme myocardique au cours du diabète de type II. (A) le cœur du patient diabétique est soumis à un excès de substrats énergétiques induisant un effet toxique pour le myocarde. (B) Comparaison des différences métaboliques entre l'insuffisance cardiaque non diabétique (liée à une surcharge chronique de pression) et la cardiomyopathie diabétique**



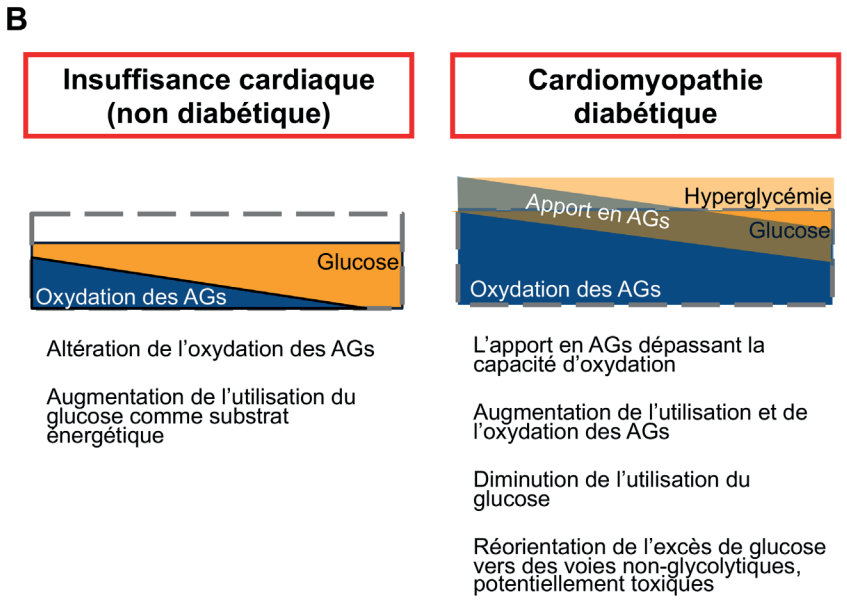


FIGURE 2. **Tableau comparatifs de EMPA-REG, CANVAS et DECLARE**

Trials	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
Médication	**Empagliflozine**	**Canagliflozine**	**Dapagliflozine**
Dose	10 – 25 mg OD	100 – 300 mg OD	10 mg OD
Follow-up Median (années)	3,1	2,4	4,2
n	7020	10142	17160
Age	63,1	63,3	63,9
Patients – maladie cardiovasculaire athéromateuse avérée	100 %	65,6 %	40,6 %
Patients – insuffisance cardiaque	10,1 %	14,4 %	10 %
Patients – GFR < 60 ml/min per 1,73 m^2	25,9 %	20,1 %	7,4 %

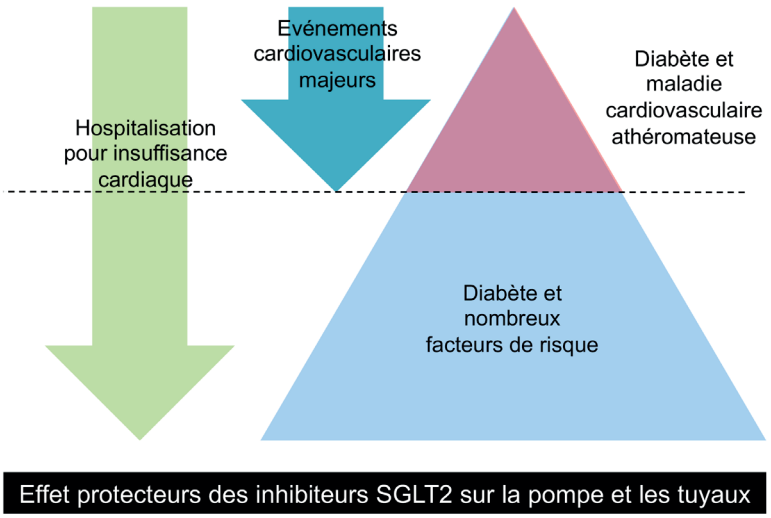
avec 3 inhibiteurs de SGLT2 : EMPA-REG (12), CANVAS (13) et DECLARE (14) (Figure 2). Une méta-analyse publiée récemment a démontré que les inhibiteurs de SGLT2 réduisent la mortalité et la survenue d'insuffisance cardiaque du patient diabétique de type II, que ce soit en prévention primaire (patients diabétiques avec de multiples facteurs de risque) ou en prévention secondaire (patients diabétiques avec une maladie athéromateuse avérée) (15). Par contre, l'effet de ces médications sur les événements cardiovasculaires majeurs classiquement reportés en cardiologie (« major cardiovascular events » or MACE, reprenant la mortalité, l'infarctus du myocarde ou l'AVC) n'est observé que chez les patients diabétiques souffrant d'une maladie cardiovasculaire athéromateuse (Figure 3).

L'effet protecteur des inhibiteurs de SGLT-2 ne peut s'expliquer par un effet direct sur le cœur puisque SGLT2 n'est pas exprimé dans le cœur (16) et fait l'objet de nombreuses investigations en recherche cardiovasculaire. Plusieurs hypothèses ont été émises et proposées : un effet diurétique et d'hémoconcentration, un effet hypotenseur sans stimulation du système sympathique, une augmentation des corps cétoniques et une réduction de la glucotoxicité, une inhibition de l'échangeur sodium-proton empêchant l'accumulation de sodium intracellulaire (17).

CONCLUSION

Les inhibiteurs de SGLT2 sont une classe pharmacologique qui protège le patient diabétique de complications cardiovasculaires et plus particulièrement de l'insuffisance cardiaque. Ceci est à ce point vrai que les inhibiteurs de SGLT2 font l'objet d'études cliniques pour tenter de démontrer leur potentiel thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque en dehors de tout diabète.

FIGURE 3. Représentation schématique reprenant les effets protecteurs cardiovasculaires des inhibiteurs de SGLT2



Adapté de Verma et al., Lancet 2019 (editorial)

RÉFÉRENCES

1. Donahoe, S.M., *et al.,* JAMA, 2007;298:765-75.
2. Kannel *et al.*, Am J Cardiol. 1974;34:29-34.
3. Shah *et al.*, Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:105-13.
4. Rosengren *et al.*, Diabetologia 2018;61:2300-2309.
5. Rawshani *et al.*, NEJM 2018;379:633-644.
6. Mentz, *et al.* JACC 2014;64:2281-93.
7. Roy *et al.*, J Cardiovasc Magn Reson 2018;20-55.
8. Boudina, S and ED. Abel, Circulation 2007;115:3213-23.
9. Beauloye *et al.*, Cardiovasc Res, 2011;90:224-33.
10. Maack *et al.*, Eur Heart J. 2018;39:4243-4254.
11. Kenny and Abel. Circ. Res. 2019;124:121-141.
12. Bruce Neal *et al.*, NEJM 2017 ;377 :644-657.
13. Zinman *et al.*, NEJM 2015;373:2117-2128.
14. Wiviott *et al.*, NEJM 2019;380:347-357.
15. Zelniker *et al.*, Lancet 2019;393:31-39.
16. Van Steenbergen *et al.*, Sci Rep. 2017;7:41166.
17. Staels. Am J Cardiol 2017;120:S28-S36

CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE BEAULOYE

Clinique universitaire Saint Luc
Service de Cardiologie
10 Avenue Hippocrate
1200 Bruxelles
christophe.beauloye@uclouvain.be

C. Beauloye

Traitement du diabète de type 2 en 2019 : un même rapport coût-bénéfices ? Le point de vue du néphrologue

Jean-François Cambier

Management of Type 2 diabetes in 2019: the same cost/efficiency ratio? The nephrologist's perspective

Diabetic nephropathy is currently the leading cause of chronic end-stage renal disease. Its prevention is essential and implies a multidisciplinary management of the diabetic patient, as based on a strict control of blood glucose levels from the onset of diabetes, control of blood pressure, with a privileged place for either ACE inhibitors or sartans whose anti-proteinuric effect has been well demonstrated, and control of other cardiovascular risk factors. In addition, chronic kidney disease significantly increases the cardiovascular risk of diabetic patients. Recent randomized clinical trials involving the new classes of anti-diabetic agents (DPP4-inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and SGLT2-inhibitors) have demonstrated the cardiovascular protection ensured by several molecules (empaglifozin, canaglifozin, dapaglifozin, liraglutide, semaglutide, albiglutide, and dulaglutide), along with an additional nephroprotective effect shown for gliflozins, liraglutide, and semaglutide.

KEY WORDS

Diabetic nephropathy, gliflozin, nephroprotection

La néphropathie diabétique est actuellement la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale. Sa prévention est donc essentielle et implique une prise en charge pluridisciplinaire du patient diabétique reposant sur un contrôle strict de la glycémie dès le début du diabète, de la tension artérielle, avec une place privilégiée pour les IECA ou les Sartans dont l'effet anti-protéinurique est bien démontré, et des autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Par ailleurs, l'insuffisance rénale chronique majore de manière significative le risque cardio-vasculaire des patients diabétiques. Les essais cliniques randomisés récemment effectués et impliquant les nouvelles classes d'agents anti-diabétiques (DPP4-inhibiteurs, agonistes du récepteur au GLP-1, SGLT2-inhibiteurs) ont permis de mettre en évidence une protection cardio-vasculaire de plusieurs de ces molécules (empaglifozine, canaglifozine, dapaglifozine, liraglutide, semaglutide, albiglutide et dulaglutide), avec un effet néphroprotecteur surajouté pour les glifozines, le liraglutide et le semaglutide.

Dans nos pays industrialisés, la prévalence du diabète et de l'obésité ne cesse d'augmenter. Actuellement, plus d'une personne sur trois est obèse et une personne sur dix diabétique (1). En Belgique francophone, parmi les patients commençant la dialyse, le diabète représente actuellement la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale, avec une prévalence de patients atteints de néphropathie diabétique qui a doublé en l'espace de 20 ans (2). La survenue de cette néphropathie ne survient cependant pas du jour au lendemain ; elle est le résultat de plus de dix ans de diabète déséquilibré. Le premier stade de la néphropathie diabétique est celui de l'hyperfiltration glomérulaire, caractérisée sur le plan biologique par une créatinine dosée à une valeur anormalement basse (3). Cette hyperfiltration glomérulaire est la conséquence de l'hypertension intra-glomérulaire induite par la vasodilatation chronique de l'artériole afférente du glomérule, cette dernière s'expliquant par une perte du feed-back tubulo-glomérulaire secondaire à l'hyperglycémie chronique (4). Par la suite, une microalbuminurie (définie par un rapport albuminurie/créatininurie compris entre 30-300 mg/g) peut éventuellement apparaître, avec une fonction rénale qui redevient

MOTS-CLÉS ▶ Néphropathie diabétique, glifozine, néphroprotection

normale. Ce n'est qu'après une dizaine d'années que la fonction rénale commence à se dégrader, définissant une néphropathie diabétique clinique. À ce stade, une hypertension artérielle est très souvent présente, tout comme une macroalbuminurie (définie par un rapport albuminurie/créatininurie ≥ 300 mg/g), ces deux facteurs accélérant la perte de filtration glomérulaire. La prévention de la néphropathie diabétique implique le contrôle de différentes cibles, à savoir l'équilibre glycémique, la tension artérielle, la protéinurie et d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire.

L'intérêt d'un contrôle glycémique strict (HbA1c < 7%) a été évalué dans de nombreuses études randomisées et contrôlées (UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT…) ayant inclus plus de 25 000 patients. Une méta-analyse regroupant ces différentes études montre qu'un équilibre glycémique strict réduit de manière significative la survenue de la micro- et de la macro-albuminurie (respectivement de 14% et 26%), mais pas celle de l'insuffisance rénale chronique terminale (5) (réduite de 31%, mais pas de manière significative). Ces résultats mitigés s'expliquent par l'inclusion de patients diabétiques depuis plus de 10 ans et chroniquement mal équilibrés, chez qui d'une certaine façon des lésions rénales irréversibles sont constituées. Une analyse récente de l'étude ADVANCE montre d'ailleurs que les patients diabétiques bénéficiant le plus d'une intensification de l'équilibre glycémique sont ceux avec une fonction rénale normale, alors que ceux ayant déjà une insuffisance rénale chronique modérée en bénéficient peu (6).

Les cibles de valeurs tensionnelles chez le patient diabétique ont par contre été très peu étudiées, avec des recommandations découlant principalement d'études concernant des patients avec une fonction rénale normale. Les objectifs tensionnels proposés par différentes sociétés scientifiques pour les patients diabétiques avec une maladie rénale chronique associée sont <140/90 voire 85 mmHg. Des valeurs plus basses (< 130/80 mmHg) peuvent être proposées en cas de protéinurie pathologique (7).

Au début des années 2000, la place des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (Sartans) dans la néphropathie diabétique est devenue incontestable, suite à la publication de plusieurs essais prospectifs randomisés et contrôlés. Par exemple, l'étude IDNT qui a inclus 1715 patients hypertendus avec une néphropathie diabétique (définie par une insuffisance rénale chronique et/ou une macro-albuminurie) a montré une réduction significative de 20% d'un critère composite associant le doublement de la créatinine, la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale et la mortalité, et ce indépendamment du contrôle tensionnel (8). Ce bénéfice s'explique en partie par une vasodilatation de l'artériole efférente du glomérule qui permet de diminuer l'hypertension intra-glomérulaire et la protéinurie. Au cours des dix dernières années, de nombreuses études ont évalué s'il y avait un intérêt à associer IECA et Sartans. Ces études ont été pour la plupart interrompues précocement en raison d'un risque significativement accru d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie pouvant être à l'origine de mort subite, comme illustré dans l'essai VA NEPHRON-D (9).

En comparaison avec des sujets non diabétiques et du même âge, la mortalité cardio-vasculaire d'un patient diabétique âgé de moins de 55 ans et atteint d'une insuffisance rénale chronique sévère (définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon MDRD < 30 ml/min/1.73 m^2) est environ 35 fois plus élevée (10). Depuis plusieurs années, avant de pouvoir commercialiser une nouvelle molécule antidiabétique, la *Food and Drug Administration (FDA)* des Etats-Unis d'Amérique impose de démontrer sa sécurité cardio-vasculaire. À ce jour, 14 études randomisées et contrôlées ont permis d'évaluer l'incidence de survenue d'un critère composite cardio-vasculaire (associant décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal) dans de large cohorte de patients traités par ces nouvelles thérapeutiques, à savoir les inhibiteurs des dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4i), les agonistes injectables du récepteur au glucagon-like peptide 1 (GLP-1 RA), et les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2-i). Une partie de ces études (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, LEADER, SUSTAIN-6, SAVOR-TIMI 53 et CARMELINA) (11-19) a également évalué l'incidence de survenue d'un critère composite néphrologique (associant, pour la plupart des études, le doublement de la créatinine ou une diminution soutenue d'au moins 40% du DFGe initial, la survenue d'une macroalbuminurie ou d'une insuffisance rénale chronique terminale, et le décès d'origine rénale) (Tableau 1). Il est important de souligner que, même si ces études ont inclus un grand nombre de patients atteints de maladie rénale chronique (définie par un DFGe < 60 ml/min/1.73m^2 et/ou une micro/macro-albuminurie), cette dernière ne constituait pas un critère d'inclusion (excepté pour l'étude CARMELINA). Il ressort de ces études que les DPP4-i et certains agonistes du récepteur du GLP-1 (Liraglutide et Semaglutide) permettent de stabiliser voire de réduire la protéinurie, sans effet néanmoins sur des critères plus robustes que sont le doublement de la créatinine, la survenue d'une IRC terminale ou le décès de cause rénale. Les SGLT2-i présentent par contre un réel effet néphroprotecteur, et ce indépendamment du contrôle tensionnel et glycémique. En effet, les SGLT2-i réduisent la pente de déclin du DFG, ou encore le recours à l'épuration extra-rénale. Qui plus est, cette néphroprotection semble encore plus marquée chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique modérée ou une macro-albuminurie. L'effet spectaculaire des SGLT2-i a dès lors justifié la mise en place de nouvelles études randomisées et contrôlées (CREDENCE, DAPA-CKD et EMPA-KIDNEY), dont le critère d'évaluation primaire sera essentiellement néphrologique. Parmi elles, l'étude CREDENCE, qui a évalué l'efficacité de la Canaglifozine sur le critère néphrologique composite associant le doublement de la créatinine, la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale, et le décès d'origine rénale ou cardio-vasculaire, a été arrêtée plus tôt que prévu car les analyses intermédiaires ont démontré qu'elle remplissait le critère d'efficacité pré-défini. Les mécanismes à l'origine de l'effet

Protection sur mesure

pour vos patients avec FA* en insuffisance rénale

AVC
RRR
-16%
1,4

Saignement fatal
RRR
-61%
2,4

Saignement intracranien
RRR
-19%
3,4

* Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge ≥75ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.

1. HR 0.84 (95% CI 0.57, 1.23)
2. HR 0.39 (95% CI 0.15, 0.99)
3. HR 0.81 (95% CI 0.41, 1.60)
4. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011;32(19):2387–94.

10 years
Generation Xarelto®
2008-2018

L.BE.MKT.10.2018.5501

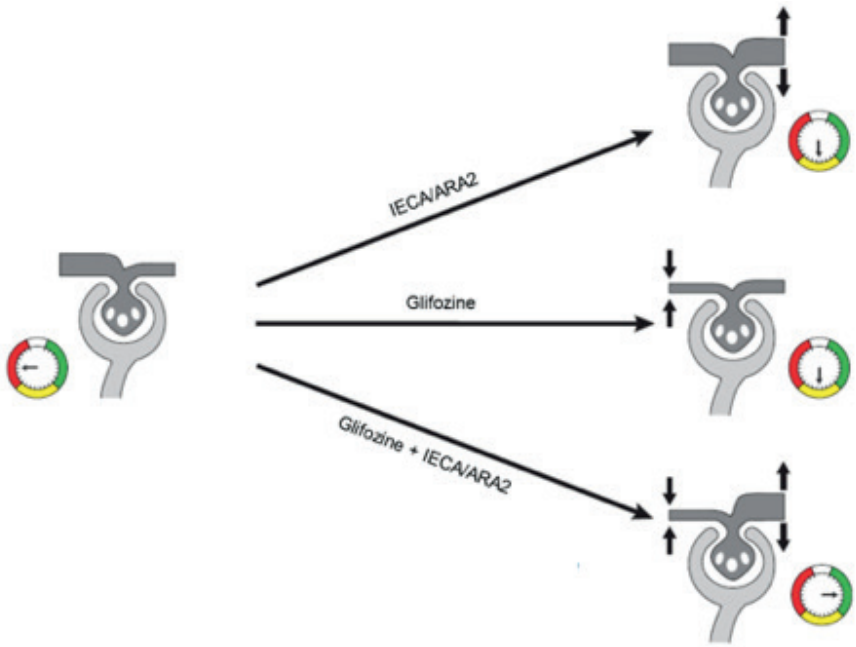
Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient : *Xarelto 2,5 mg :* 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée), *Xarelto 10 mg :* 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée),. *Xarelto 15 mg :* 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée). *Xarelto 20 mg :* 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé (comprimé) *Xarelto 2,5 mg :* Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle, *Xarelto 10 mg :* Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg :* Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg :* Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** *Xarelto 2,5 mg :* Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques., *Xarelto 10 mg :* Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. *Xarelto 15 et 20 mg :* Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration :** *Posologie Xarelto 2,5 mg :* La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. *SCA :* Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comprenant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. *MC/MAP :* Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La bithérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. *Posologie Xarelto 10 mg : Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.* La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. Posologie Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des AVC et des embolies systémiques: La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg : Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP :* La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récidive sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récidives de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récidive de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récidive de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto: Xarelto 2,5 mg :* Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Xarelto 10 mg :* Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (l'INR) est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives: le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK) : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. *Populations particulières : Insuffisance rénale : Xarelto 2,5 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). *Xarelto 10 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. - Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). *Insuffisance hépatique : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). *Personnes âgées : Xarelto 2,5 mg :* Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* aucun ajustement posologique. *Poids et Sexe : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* Aucun ajustement posologique. *Population pédiatrique : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. *Patients bénéficiant d'une cardioversion : Xarelto 15 mg - 20 mg :* Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioversion **et pour tous les patients,** il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. *Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent. Xarelto 15 mg – 20 mg :* Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. *Mode d'administration :* Xarelto est pour usage par voie orale. *Xarelto 2,5 mg - 10 mg :* Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale. **Contre-indications :** *Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg et 20 mg :* hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, , dabigatran, etexilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. *Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg :* Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par de l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent. **Effets indésirables :** *Xarelto 2,5 mg - 10 mg – 15 mg – 20 mg : Résumé du profil de sécurité :* la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53.103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. *Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou* (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). *Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe* (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). *Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récidives* (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois). *Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire* (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). *Prévention des évènements athérothrombotiques suite à un SCA* (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). *Prévention des évènements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP* (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : *Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou :* des saignements sont survenus chez 6,8% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. *Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe :* des saignements sont survenus chez 12,6% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. *Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives :* des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire :* des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. *Prévention des évènements athérothrombotiques suite à un SCA :* des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. *Prévention des évènements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP :* des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années**. (* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent ≥ 1/100, <1/10; peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100; rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000; très rare < 1/10000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* : *Affections hématologiques et du système lymphatique :* anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)A , Thrombopénie (peu fréquent). *Affections du système immunitaire :* réaction allergique, dermatite allergiquen Œdème de Quincke et œdème allergique (peu fréquent), Réactions anphylactiques y compris chos anaphylactique (très rare). *Affections du système nerveux :* Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). *Affections oculaires :* hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). *Affections cardiaques :* tachycardie (peu fréquent). *Affections vasculaires :* hypotension, hématomes (fréquent). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* epistaxis; hémoptysie (fréquent). *Affections gastro-intestinales :* Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipationA, diarrhée, vomissementsA (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires :* Elévation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, Elévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguinesA, élévation des γ-GTA (peu fréquent); Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent)), Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare). *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* douleur des extrémitésA (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires :* hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragieB); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)A (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* fièvreA, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localiséA (rare). *Investigations :* Elévation de la LDHA, de la lipaseA, de l'amylaseA (peu fréquent). *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :* hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintanteA (fréquent), pseudoanévrisme vasculaireC (rare). A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des évènements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). * Une approche sélective prédéfinie du recueil des évènements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. *Description de certains effets indésirables :* en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c-à-d épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. *Déclaration des effets indésirables suspectés :* La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmaciemedicament/index.html. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Xarelto 2,5 mg : EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047 ; Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, , EU/1/08/472/042-045; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 08/2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu L.BE.MKT.10.2018.5501

TABLEAU 1. Principales études ayant évalué un critère néphrologique. ND : non défini, NS : non significatif. Empaglifozine (EMPA-REG), Canaglifozine (CANVAS), Dapaglifozine (DECLARE-TIMI 58), Liraglutide (LEADER), Semaglutide (SUSTAIN-6), Saxagliptine (SAVOR-TIMI 53), Linagliptine (CARMELINA)

	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	LEADER	SUSTAIN-6	SAVOR-TIMI 53	CARMELINA
Nombre de patients	7020	10 142	17 160	9340	3297	16 492	6979
Suivi médian (années)	3.1	2.4	4.2	3.8	2.1	2.1	2.2
Age moyen (années)	63	63	64	64	65	65	66
Durée du diabète (années)	> 10	13.5	11	13	13.9	10.3	15
Maladie cardio-vasculaire établie	100%	65.6%	40.5%	82%	72%	78.5%	58%
Insuffisance cardiaque établie	10%	14%	10%	14%	24%	12.8%	26.8%
IRC stade III (DFGe 30-59 ml/ min/1.73m²)	25.5%	17.5% de néphropathie	7%	20.7%	25.2%	13.6% (DFGe 30-50 ml/ min/1.73m²)	47%
IRC stade IV	Exclus	Exclus	Exclus	2.4%	2.9%	2%	15.2%
Albuminurie (> 30 mg/g créatininurie)	39.7%	30.2%	Non disponible	36.8%	Non disponible	36.7%	80%
IECA/ARA2	80.7%	80%	81%	82.8%	83.5%	82%	81%
Critère d'évaluation rénale	↓ 39%	↓ 40% (NS)	↓ 47% (NS)	↓ 22%	↓ 36%	↑ 8% (NS)	↓ 2% (NS)
Progression vers la macroalbuminurie	↓ 38%	↓ 27%	ND	↓ 26%	↓ 46%	ND	↓ 14%
Doublement de la créatinine et DFGe ≤ 45 ml/ min/1.73m²	↓ 44%	ND	ND	↓ 11% (NS)	NS	ND	NS
Epuration extra-rénale	↓ 55%	ND	ND	↓ 13% (NS)	↓ 9% (NS)	ND	NS

néphroprotecteur des glifozines ont été décrits dans d'autres revues (20). D'une part, les glifozines permettent d'améliorer la fonction cardiaque, les paramètres métaboliques (perte de poids, réduction de l'hémoglobine glycosylée), le contrôle tensionnel, l'oxygénation rénale et la dysfonction endothéliale. D'autre part, ces médications ont un effet diurétique, et, réduisent l'albuminurie ainsi que l'hypertension intra-glomérulaire via la restauration du feed-back tubulo-glomérulaire (et donc de la vasoconstriction de l'artériole afférente du glomérule). Cet effet hémodynamique est illustré dans les études cliniques par une baisse initiale et rapide du DFGe de l'ordre de 4 à 6 ml/min/1.73m² peu après l'instauration du SGLT-2i, avec par la suite, une stabilisation de ce DFGe, et ce, quel que soit le niveau de fonction rénale initiale. Cette diminution du DFGe est par ailleurs réversible à l'arrêt des SGLT2-i, et ce même après plusieurs années de traitement. D'un point de vue physiopathologique, il existe donc un réel intérêt à combiner un SGLT2-i (vasoconstriction de l'artériole afférente) à un IECA/ARA2 (vasodilatation de l'artériole efférente) afin de diminuer l'hypertension intra-glomérulaire (figure 1). Cette association nécessite d'éduquer le patient, avec une interruption transitoire de ces médications lors de situations à risque de déshydratation (gastro-entérite…), pour minimiser

FIGURE 1.



En cas de néphropathie diabétique, l'hypertension intra-glomérulaire résulte d'une vasodilatation de l'artériole afférente (par perte du feed-back tubulo-glomérulaire) associée à une vasoconstriction de l'artériole efférente. En restaurant le feed-back tubulo-glomérulaire, les glifozines permettent de réduire l'hypertension intra-glomérulaire via une vasoconstriction de l'artériole afférente. Leur combinaison à un IECA ou un ARA2 (qui induisent une vasodilatation de l'artériole efférente) potentialise cet effet (adapté de référence 21, avec permissions).

les risques d'insuffisance rénale aiguë. L'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est bien évidemment à déconseiller.

Une fois l'insuffisance rénale chronique installée, et surtout lorsqu'elle est sévère, le patient diabétique présente plusieurs particularités, à savoir un risque cardio-vasculaire nettement accru, une restriction concernant la prescription de nombreux antidiabétiques, et un risque plus marqué d'hypoglycémie en cas d'utilisation de sulfamidés hypoglycémiants (en dehors de la gliquidone dont l'élimination est exclusivement hépatique) ou d'insuline. Selon les nouvelles recommandations de la *FDA*, la metformine, qui reste actuellement le traitement de choix de première ligne du diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué, doit être interrompue en cas d'insuffisance rénale chronique sévère. Des arguments indirects montrent cependant un effet néphroprotecteur de la metformine (atténuation de la fibrose rénale, réduction de la croissance des kystes rénaux chez des souris atteintes de polykystose hépato-rénale autosomique dominante…) (22) et ont justifié la mise en place d'une étude randomisée contrôlée (RENOMET), dont le recrutement devrait commencer en 2019.

CONCLUSION

Les études récentes ayant évalué le profil de sécurité cardio-vasculaire des nouvelles classes thérapeutiques du diabète de type 2 (DPP-4i, GLP-1 RA et SGLT2-i) ont permis de mettre en évidence un effet néphroprotecteur surajouté des SGLT2-i, avec une réduction du déclin du DFGe et du recours à l'épuration extra-rénale. Les DPP4-i et les GLP-1 RA ont essentiellement un effet anti-protéinurique, sans bénéfices démontrés sur les critères d'évaluation néphrologique que sont la perte de DFGe et le recours à l'épuration extra-rénale. À l'exception des DPP4-i, les SGLT-2i et les GLP-1 RA sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique sévère. Malgré les nombreux bénéfices (cardio-vasculaire et néphrologique) démontrés des SGLT-2i chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique modérée, le remboursement de cette classe thérapeutique est limité aux patients sans insuffisance rénale chronique. Les résultats de l'étude CREDENCE devraient permettre de changer ces conditions de remboursement.

RÉFÉRENCES

1. Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. Ann Intern Med 2014, Apr 15; 160(8): 517-25.
2. Source GNFB (Groupement des Néphrologues Francophones de Belgique). Rapport des centres 2018.
3. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. Acta Diabetol 2014, 51: 905–915.
4. Anders HJ, Davis JM, Thurau K. Nephron Protection in Diabetic Kidney Disease. N Engl J Med 2016, Nov 24; 375(21): 2096-2098.
5. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. Arch Intern Med 2012, May 28; 172(10):761-9.
6. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J , Woodward M, Li Q, Cooper ME *et al.* Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care 2016, May; 39(5):694-700.
7. Lengelé JP, Persu A. Objectifs tensionnels chez l'hypertendu atteint d'une maladie rénale chronique. Louvain Med 2016; 135 (9).
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC *et al.* Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-860.
9. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W *et al.* Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. N Engl J Med 2013; 369: 1892-1903.
10. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015, Oct 29; 373(18): 1720-32.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128.
12. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M *et al.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 323-334.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N *et al.* CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:644-657.
14. Stephen DW, Itamar R, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A *et al.* Dapaglifozine and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 380:347-357.
15. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N *et al.* Effect of Linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269. [Epub ahead of print].
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:311-22.
17. Johannes FEM, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S *et al.* Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 377:839-848.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016; 375:1834-1844.
19. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013; 369:1317-26.
20. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. Kidney Int. 2018; 94:26-39.
21. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ *et al.* The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clin Kidney J. 2018; 11(6): 749-761.
22. De Broe M, Kajbaf F, Lalau JD. Renoprotective effects of metformin. Nephron 2018; 138:261-274.

CORRESPONDANCE

Dr. JEAN-FRANÇOIS CAMBIER

Grand Hôpital de Charleroi (site St-Joseph)

Service de Néphrologie

avenue Marguerite Depasse 6

B-6060 Gilly

Tél : +32 (0)71 10 74 89

cambierjeanfrancois@hotmail.com

La diabétologie, pionnière d'un changement de paradigme

Gérard Reach

Dans ses avis n°2 et n°5 publiés en 2017, intitulés respectivement « Médecine fondée sur les preuves et décision médicale partagée » et « Participation et adhésion thérapeutique du patient », la Société Francophone de Diabétologie présente en fait 3 concepts : 1. elle appelle une vision nuancée de l'*evidence-based medicine* (EBM) ; 2. elle exprime la prise de conscience de la gravité du phénomène connu sous le nom de non-observance des patients ; 3. enfin, elle propose que le concept de Décision Médicale Partagée, au-delà de sa valeur *éthique*, devient une nécessité pour la *pratique*.

Dans cette conférence, nous tenterons de montrer que l'articulation de ces trois concepts représente un véritable *changement de paradigme*, tel que Thomas Kuhn l'a décrit, en tant que moteur des révolutions scientifiques : lorsque des phénomènes apparaissent comme des anomalies ne pouvant être expliquées dans le cadre scientifique du moment, une crise survient, conduisant à un changement de paradigme permettant l'établissement d'un nouveau cadre conceptuel.

Nous proposons d'appliquer ce modèle à la médecine. Ici, les deux anomalies sont 1.la non-observance des patients qui ne suivent pas les prescriptions médicales ; 2. l'inertie clinique des médecins, qui, souvent, ne suivent pas les recommandations de bonne pratique. Nous montrerons comment, par leur fréquence et la gravité de leurs conséquences, ces deux phénomènes grippent la roue du progrès médical, conduisant à une véritable crise. Nous proposons que ces deux anomalies pourraient avoir une cause commune : les progrès médicaux des cinquante dernières années ont conduit à l'avènement d'une médecine scientifique qui finit par méconnaître que les patients et les médecins sont des personnes, c'est-à-dire des êtres doués d'une pensée complexe. Un tel diagnostic appelle un changement de paradigme mettant en place une « médecine de la personne » visant spécifiquement à instaurer une relation symétrique dans la nécessaire asymétrie qui existe dans tout métier.

Cette symétrie est le fondement même de l'éducation thérapeutique du patient, concept prenant aujourd'hui la forme d'une décision médicale partagée. Dans ces deux inventions, la diabétologie peut s'enorgueillir d'avoir eu un rôle de pionnier.

CORRESPONDANCE

Pr. GÉRARD REACH

Groupe Hospitalier Hôpitaux Universitaires Paris-Seine Saint-Denis
Département Qualité, Accueil du Patient, et Opérations,
Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, Bobigny, France
gerard.reach@aphp.fr

Doit-on opérer tous les nodules thyroïdiens de plus de 3 cm de diamètre ?

Rébecca Fischler, Bernard Corvilain

En dehors de la présence d'un syndrome compressif, il n'y a pas de raisons objectives de proposer une résection chirurgicale de principe basée sur la taille seule pour les nodules de grande taille (3-4 ou 5 cm) cytologiquement bénins. Une grande taille ne semble en effet pas être un facteur de risque de malignité ni entrainer un nombre significativement plus grand de faux négatifs à la ponction. Seule une apparence échographique suspecte semble augmenter de manière significative le risque de faux négatifs et devrait faire envisager dans certains cas une ponction de contrôle ou une chirurgie diagnostique.

Are thyroid nodules with a diameter size > 3 cm an indication for surgery ?

Excepting the presence of a compressive syndrome, there are no objective reasons for proposing a surgical resection exclusively based on size alone for large (3-4 or 5cm), cytologically benign nodules. A large size itself is neither a risk factor for malignancy nor does it result in a significantly larger number of false-negative results based on fine-needle aspiration cytology. Only a suspicious ultrasound appearance is likely to significantly increase the risk of false-negative results and should, in some cases, suggest performing either a new fine-needle aspiration cytology or diagnostic surgery

KEY WORDS

Large thyroid nodule, fine needle aspiration cytology, false negative

Que savons-nous à ce propos ?

Des données conflictuelles existent dans la littérature quant à l'opportunité de proposer une chirurgie systématique au patient avec nodule thyroïdien > 3 cm

Que nous apporte cet article ?

Une méta-analyse récente nous montre que la grande taille d'un nodule ne semble pas être un facteur de risque de malignité ni entrainer un nombre significativement plus grands de faux négatifs à la ponction. Une chirurgie de principe ne doit donc pas être proposée

What is already known about the topic?

Conflicting data exist in the literature regarding the need to propose systematic surgery to patients with thyroid nodules> 3 cm

What does this article bring up for us?

A recent meta-analysis demonstrates that the large size of a nodule does not appear to be a risk factor for malignancy nor does it result in a significantly greater number of false negatives of the fine needle aspiration cytology

INTRODUCTION

Les nodules thyroïdiens peuvent être mis en évidence par le patient, par le clinicien lors d'un examen physique ou plus fréquemment de manière fortuite au cours d'une procédure radiologique, telle qu'une échographie carotidienne, une tomodensitométrie du cou ou du thorax ou une tomographie à émission de positrons (PET). Leur importance clinique est principalement liée à la nécessité d'exclure un cancer thyroïdien, qui représente environ 5% de tous les nodules thyroïdiens dans les séries non chirurgicales (1-2). La prise en charge des nodules thyroïdiens implique une approche multidisciplinaire. En plus d'un examen clinique soigneux, il sera nécessaire d'évaluer la fonction thyroïdienne et de bien caractériser le nodule lors d'un examen échographique complet. L'échographie permet d'apporter d'autres informations que la simple présence d'un nodule et sa taille. Il devient donc indispensable de standardiser les termes utilisés et de les introduire au sein d'un score pour permettre aux cliniciens de bénéficier d'un outil chiffré permettant de stratifier le risque de cancer thyroïdien au sein d'un nodule. Les critères de malignité

MOTS-CLÉS ▶ Nodule thyroïdien de grande taille, ponction à l'aiguille fine, faux négatifs

généralement retenus sont le caractère solide et hypo échogène du nodule, les contours flous et irréguliers, les microcalcifications, la vascularisation et des critères de forme (nodule plus épais que large). Pris isolément, ces différents critères sont insuffisants pour évaluer le risque d'un cancer thyroïdien. Par contre un score chiffré intégrant l'ensemble de ces critères est plus performant. L'acronyme TIRADS pour *Thyroid Imaging Reporting and Data System* a été créé en 2009 par l'équipe d'Horvath (3). Depuis lors, différents scores TIRADS ont été proposés qui n'ont pas tous été validés (4-6). Les différents scores de risque ont tous le même but, déterminer la taille à partir de laquelle un nodule thyroïdien doit être ponctionné. En 2017 l'ETA (*European Thyroid Association*) publie des recommandations et un système de stratification du risque appelé EU-TIRADS (7). Ce système est établi pour permettre l'utilisation d'un outil d'évaluation commun par les médecins européens. Ce système se voulait plus simple que les autres, prenant en compte le nombre minimal de critères permettant néanmoins d'établir de manière rapide un score fiable et reproductible utilisable en pratique quotidienne. Le score EU-TIRADS est très largement basé sur le score TIRADS français dont la fiabilité avait été validée dans une étude prospective (8).

La taille à partir de laquelle il est recommandé de ponctionner un nodule dépendra du score EU-TIRADS du nodule (Figure 1). En règle générale, les nodules < 1 cm ne doivent pas être évalués, car le risque de cancer cliniquement significatif est faible. Néanmoins, certains nodules <1 cm peuvent nécessiter une ponction en raison de symptômes cliniques ou de la présence d'une adénopathie associée. La prise en compte de la taille du nodule pour proposer une ponction est liée au danger de méconnaitre un cancer dans un nodule de grande taille.

PONCTION À L'AIGUILLE FINE ET CLASSIFICATION DE BETHESDA

La ponction à l'aiguille fine (PAF) d'un nodule permet de réaliser un examen cytologique permettant d'évaluer le risque de pathologie maligne. De nombreuses classifications existent, la plus répandue étant celle de Bethesda (9). La classification cytologique de Bethesda a été conçue pour stratifier les nodules selon un risque croissant de malignité. Elle est basée sur les caractéristiques cytologiques de l'échantillon prélevé par la PAF. Les nodules sont classés dans l'une des six catégories de diagnostic suivantes :

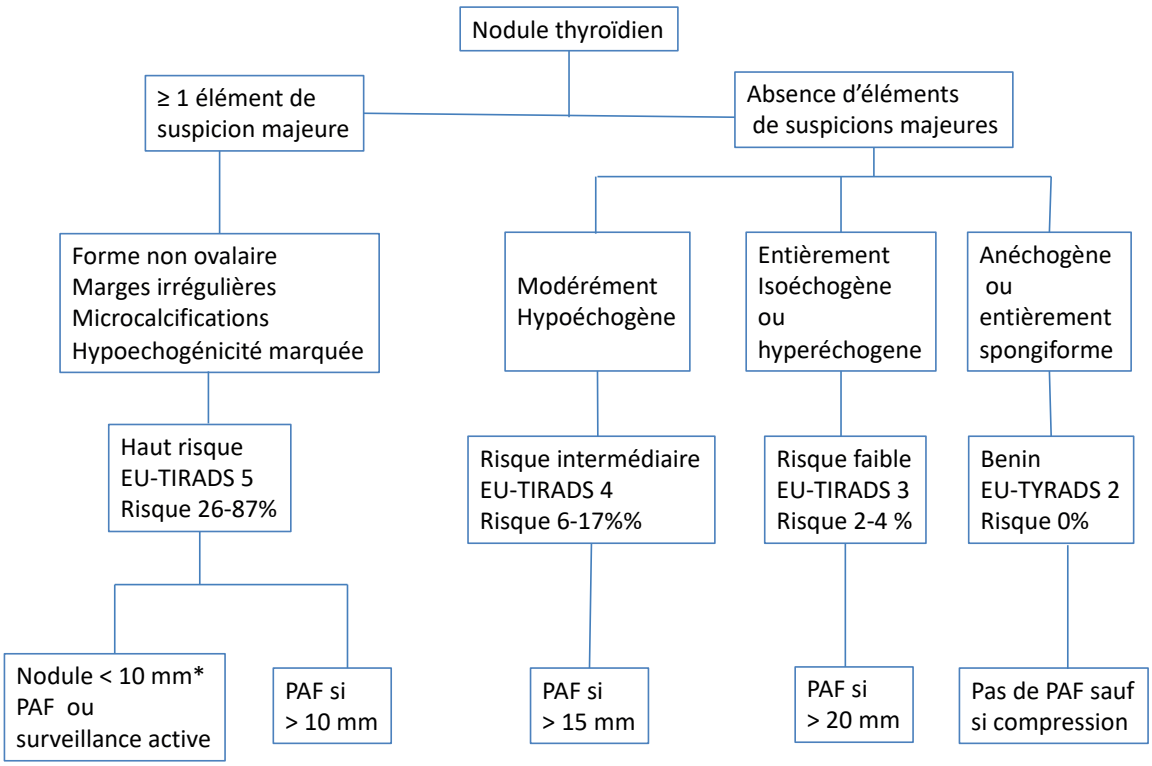
Bethesda I: non diagnostique ;

Bethesda II : bénigne – risque de cancer 0-3% ;

Bethesda III : atypies ou lésion folliculaire de signification indéterminée -risque de cancer 5-15% ;

Bethesda IV : néoplasie folliculaire-risque de cancer 15-30% ;

FIGURE 1. Taille du nodule et réalisation d'une PAF : Algorithme décisionnel basé sur la taille du nodule et le score EU-TIRADS



* Une ponction doit être réalisée de manière systématique si découverte d'une adénopathie suspecte

R. Fischler, B. Corvilain

Bethesda V : suspecte de malignité- risque de cancer 60-75% ;

Bethesda VI : maligne- risque de cancer 97- 99%.

Cependant, les pourcentages réels varient très fort d'une équipe à l'autre selon l'expérience de l'équipe qui réalise et analyse les ponctions

À QUELS PATIENTS FAUT-IL PROPOSER UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ?

En 2015, l'« American Thyroid Association » (ATA) a fait les recommandations suivantes (10):

- la chirurgie est la règle pour les patients avec ponction classée **Bethesda V ou VI**. Les seules exceptions sont: les patients avec des lésions < 1 cm de diamètre suspectes de microcarcinomes à faible risque, les patients présentant un risque chirurgical élevé ou une espérance de vie courte, ou les patients dont les autres affections médicales nécessitent des soins plus importants ou plus urgents ;
- la chirurgie reste généralement la règle pour les patients avec ponction classée **Bethesda IV**. Si l'excision chirurgicale diagnostique reste l'approche la plus généralement recommandée, le diagnostic anatomopathologique final sera néanmoins bénin dans plus de 70% des cas. Ces dernières années plusieurs équipes utilisent des tests moléculaires visant à mieux préciser le risque de malignité. Dans ces centres experts, la proportion de lésions malignes diminue de manière très significative en cas de résultats moléculaires rassurants (11-12). Dans ces conditions, en fonction des autres éléments cliniques, une attitude attentiste pourrait être proposée au patient après information sur les avantages et inconvénients de ces deux possibilités. Ces analyses moléculaires ne sont pas encore largement répandues en Belgique et leur fiabilité devra être réanalysée dans des centres non experts. Si les tests moléculaires ne sont pas effectués ou ne sont pas concluants, l'excision chirurgicale devra être proposée pour obtenir le diagnostic anatomopathologique définitif ;
- la place de la chirurgie est plus discutée pour les patients avec ponction classée **Bethesda III**. Il est généralement conseillé de refaire la ponction et en cas de résultat similaire de prendre en compte les autres paramètres cliniques comme l'aspect échographique ou les analyses moléculaires. Les risques et avantages de la chirurgie et du suivi rapproché devront également être expliqués au patient avant toute prise de décision ;
- pour les patients avec une ponction classée **Bethesda II** une chirurgie n'est généralement pas nécessaire. Il est toutefois important d'insister sur le fait que le nombre de faux négatifs dépendra directement de l'expertise de l'équipe qui prend en charge le patient. La ponction doit être réalisée sous échographie et le frottis interprété par un cytologiste compétent. Dans ces conditions, le pourcentage de faux négatifs est généralement compris entre 1 et 2% dans de grandes séries rétrospectives analysant l'intérêt de la répétition systématique de la ponction à l'aiguille dans des nodules avec cytologie bénigne. Dans des séries chirurgicales, le taux de faux négatif est d'environ 3%.

QUE FAIRE AVEC LES NODULES DE GRANDE TAILLE DONT LA CYTOLOGIE EST BÉNIGNE ?

Les guidelines de l'ATA estiment que les données actuelles sont insuffisantes pour permettre des recommandations sur le traitement des nodules de grande taille à cytologie bénigne. En particulier ils ne se prononcent pas sur le fait de savoir si les patients avec nodules thyroïdiens > 4 cm et cytologie bénigne ont un risque plus élevé de malignité et doivent être gérés autrement que ceux avec des nodules plus petits.

Une méta-analyse récente a fait une revue exhaustive de la littérature et a étudié si la taille était un élément à prendre en compte dans la prise en charge d'un nodule thyroïdien (13). Cette méta-analyse a inclus les études analysant la corrélation entre la taille des nodules thyroïdiens et le risque de malignité ainsi que la corrélation entre la taille et le risque d'une PAF faussement négative (nodules avec un diagnostic bénin sur la cytologie mais un diagnostic malin à l'examen anatomopathologique définitif).

Les deux principales questions posées dans cette méta-analyse étaient donc les suivantes : (I) Quel est le risque de malignité d'un nodule en fonction de sa taille ? (II) Quel est le risque de ponction faussement négative en fonction de la taille du nodule ? Il faut toutefois d'emblée signaler la grande hétérogénéité des différentes études incluses dans la méta-analyse. On note, par exemple, des différences importantes entre les études dans le pourcentage de faux négatifs démontrant probablement des expertises très diverses dans la pratique de la cytologie thyroïdienne.

QUEL EST LE RISQUE DE MALIGNITÉ D'UN NODULE EN FONCTION DE SA TAILLE ?

La méta-analyse a étudié le risque de malignité pour les nodules opérés avec tous les types de cytologie. La comparaison des nodules < et > à 3 cm a pu être faite dans 8 études. Le risque de cancer était jugé équivalent dans deux études, plus élevé pour les nodules < 3 cm dans 5 études et pour les nodules > 3 cm dans 1 étude. Selon les modèles utilisés pour la méta-analyse, le risque de cancer était jugé soit plus bas soit équivalent pour les nodules > 3 cm. La comparaison des nodules < et > à 4 cm a pu être faite dans 14 études. Dans 5 études on ne notait pas de différences significatives, dans 5 études on trouvait plus de lésions malignes pour les nodules < à 4 cm et dans 4 études plus de lésions malignes pour les nodules > 4 cm. La méta-analyse montrait à nouveau une tendance à un risque plus faible de malignité pour les nodules > 4 cm. Une seule étude a étudié les nodules > 5 cm et le risque

de cancer était également plus faible pour les nodules > 5 cm. Cette méta-analyse nous démontre clairement que le risque de cancer n'est pas plus grand dans les nodules de grande taille. Ces résultats doivent toutefois être analysés avec prudence, les études incluses dans la méta-analyse étant le plus souvent rétrospectives avec des indications opératoires non précisées pour les patients avec cytologie bénigne.

QUEL EST LE RISQUE DE PONCTION FAUSSEMENT NÉGATIVE EN FONCTION DE LA TAILLE DU NODULE ?

La méta-analyse a étudié le nombre de faux négatifs à la ponction en fonction de la taille du nodule. Globalement, le pourcentage de faux négatifs variait de 0% à 28%. Pour un cut-off de 3 cm, il n'existait pas de différences dans les faux négatifs pour les nodules < ou > à 3 cm. Une tendance à un taux plus élevé de faux négatifs était observée pour les nodules > 4 cm mais la différence était jugée peu significative. Dans cette méta-analyse, les faux négatifs concernaient principalement des cancers papillaires (39%) et des cancers papillaires bien encapsulés de variante folliculaire (24%). Les données n'étaient généralement pas disponibles par rapport à la nouvelle classification de l'OMS de 2017 qui reclasse les cancers papillaires encapsulés de variante folliculaire non invasifs en néoplasie thyroïdienne folliculaire non invasive avec atypies nucléaires de type papillaire (NIFTP) (lésions considérées comme non malignes) (14,15). Cette nouvelle classification modifiera le nombre de cancer dans chaque catégorie de Bethesda et en particulier diminuera le nombre de faux négatifs (16).

Si la taille ne semble pas constituer un risque important de faux négatifs, il n'en est pas de même pour l'aspect échographique. Plusieurs études ont montré que le risque de ponction faussement négative était plus important dans les nodules échographiquement suspects (17)

QUAND FAUT-IL PROPOSER LA CHIRURGIE À UN PATIENT DONT LE NODULE EST BÉNIN À L'EXAMEN CYTOLOGIQUE ?

En dehors des considérations oncologiques, une intervention chirurgicale pourra être proposée pour des nodules de grande taille si ceux-ci sont symptomatiques, en croissance, ou jugés inesthétiques par le patient. Les signes et symptômes peuvent inclure une dysphagie, une dyspnée ou une déviation de la trachée. Plus rarement on pourra observer une dysphonie par compression du nerf laryngé. Les symptômes compressifs sont le plus souvent associés à des goitres multinodulaires plongeants. Des examens complémentaires devront bien sûr être réalisés pour s'assurer que ces différents symptômes sont bien liés à la lésion nodulaire et pas à une autre pathologie. La présence d'un nodule retrosternal de grande taille dont la surveillance échographique ou par ponction est difficile pourra également justifier une chirurgie de principe.

CONCLUSION

En dehors de la présence d'un syndrome compressif, il n'y a pas de raisons objectives de proposer une résection chirurgicale de principe basée sur la taille seule pour les nodules de grande taille (3-4 ou 5 cm) cytologiquement bénins (Bethesda II). Le risque de malignité n'est pas plus important pour les nodules de grande taille que de petite taille. Le taux de faux négatif est très variable entre les études. Ce risque dépend surtout de l'expertise de l'équipe en charge du patient et ne semble pas significativement plus important pour les nodules de grande taille. Le taux de faux négatif devrait encore diminuer depuis la reclassification des cancers papillaires encapsulés de variante folliculaire non invasifs en néoplasie thyroïdienne folliculaire non invasive avec atypies nucléaires de type papillaire (NIFTP). Bien qu'aucune étude de type cout-efficacité n'ait été réalisée, il faut aussi tenir compte de la morbidité chirurgicale non négligeable (hypoparatyroïdie, parésie récurentielle….) par rapport à un suivi clinique rapproché permettant d'identifier les patients ayant réellement besoin d'une résection chirurgicale.

RÉFÉRENCES

1 Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review. JAMA. 2018 319(9):914-924.

2 Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 22(6):901-11

3 Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, Dominguez M. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. J Clin Endocrinol Metab. 2009 94(5):1748-512

4 Park JY, Lee HJ, Jang HW, Kim HK, Yi JH, Lee W, Kim SH. A proposal for a thyroid imaging reporting and data system for ultrasound features of thyroid carcinoma. Thyroid. 2009 19(11):1257-64

5 Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. Radiology. 2016 278(3):917-24

6 Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, *et al*. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol. 2017 14(5):587-595.

7 Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017 6(5):225-237.

8 Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. Eur J Endocrinol. 2013 15;168(5):649-55.

9 Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid. 2017 27(11):1341-1346

10 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al*. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 26(1):1-133

11 Livhits MJ, Kuo EJ, Leung AM, Rao J, Levin M, Douek ML, *et al*. Gene Expression Classifier vs Targeted Next-Generation Sequencing in the Management of Indeterminate Thyroid Nodules. J Clin Endocrinol Metab. 2018 103(6):2261-2268

12 Mayson SE, Haugen BR. Molecular Diagnostic Evaluation of Thyroid Nodules. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019 Mar;48(1):85-97.

13 Cipriani NA, White MG, Angelos P, Grogan RH. Large Cytologically Benign Thyroid Nodules Do Not Have High Rates of Malignancy or False-Negative Rates and Clinical Observation Should be Considered: A Meta-Analysis. Thyroid. 2018 28(12) : 1595-1608.

14 Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, *et al*. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. Thyroid. 2017 27(4):481-483.

15 Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LD, *et al*. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. JAMA Oncol. 2016 2(8):1023-9.

16 Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, Alexander EK, Cibas ES, Krane JF, Barletta JA. The Impact of Noninvasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma on Rates of Malignancy for Fine-Needle Aspiration Diagnostic Categories. Thyroid. 2015 25(9):987-92.

17 Nam SJ, Kwak JY, Moon HJ, Yoon JH, Kim EK, Koo JS. Large (≥3cm) thyroid nodules with benign cytology: Can Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) help predict false-negative cytology? PLoS One. 2017 12(10)

CORRESPONDANCE

Pr. BERNARD CORVILAIN

Hôpital Erasme

Service d'Endocrinologie

Route de Lennik 808

B-1070 Bruxelles Belgique

bcorvila@ulb.ac.be

Faut-il s'inquiéter d'un nodule thyroïdien positif au PET-scan ?

Cédric Reichel[1], Maude Berckmans[1], François Jamar[1]

La découverte fortuite (appelée incidentalome) de structures focales hypermétaboliques au PET-CT utilisant le ^{18}F-fluorodéoxuyglucose est assez fréquent. Il concernerait environ 1,5 à 2% des cas. La prévalence de cancers identifiés est cependant assez faible, largement en-dessous de 1%. En prenant en compte que le PET-CT est essentiellement effectué chez des patients atteints de cancer, parfois avancé, il est important de ne pas se précipiter sur une mise au point exhaustive dont l'impact clinique peut être limité par rapport au pronostic du patient. De manière synthétique, la mise au point d'anomalies focales rejoint celle de la prise en charge des nodules thyroïdiens, soit une classification échographie rigoureuse et un complément par cytoponction à l'aiguille fine dans les cas proposés par les recommandations en vigueur. Dans le cas d'un hypermétabolisme diffus, une mise au point endocrinienne, clinique et biologique est indiquée.

Messages clés :

- La découverte d'un nodule thyroïdien positif au PET-scan est fréquente, mais peu spécifique.
- La mise au point doit inclure une recherche d'anticorps auto-immuns, une échographie ciblée et pour les nodules suspects, une cytoponction à l'aiguille fine.
- Le contexte général du patient, souvent oncologique, doit conduire à une certaine réserve en fonction de son pronostic global.

Key messages:

- Detecting a PET-scan positive nodule is common, though not very specific.
- The investigative work-up should include the laboratory assessment of auto-immune antibodies, targeted ultrasound examination, and, in the event of suspicious nodules, fine-needle aspiration cytology.
- Due to the general health status of the patient, often afflicted by cancer, there is some question about the patient prognosis.

Should we be worried about PET-scan-positive thyroid nodules?

The serendipitous detection, also called incidentaloma, of focal hypermetabolic abnormalities at ^{18}F-fluorodeoxyglucose PET-CT of the thyroid gland is relatively frequent, estimated to be around 1.5-2% of the cases investigated. The prevalence of cancer cases appears to be very low, well below 1%. Considering that PET-CT is mainly performed in patients with –sometimes advanced-cancer, it is essential to refrain from extensive workups, with often limited impact as for the patient's prognosis. To summarize, the work-up of focal abnormalities is similar to that of the usual workup of thyroid nodules, including rigorous ultrasound evaluation and, if deemed appropriate, fine-needle aspiration biopsy, as recommended by current guidelines. In patients with diffuse uptake, a general endocrinology workup, based on clinical and laboratory data, is recommended.

KEY WORDS

^{18}F-fluorodeoxyglucose, PET-CT, thyroid incidentaloma

MOTS-CLÉS ▶ ^{18}F-fluorodéoxyglucose, PET-CT, incidentalome thyroïdien

INTRODUCTION

La découverte par hasard d'anomalies non recherchées lors d'examens d'imagerie médicale est de plus en plus fréquente. Un néologisme a été inventé pour les décrire : l'incidentalome.

L'incidentalome est défini comme la découverte d'une anomalie lors d'une imagerie médicale qui n'était pas connue initialement et qui n'est pas liée au motif de l'examen d'imagerie (1). Il existe de multiples exemples, à mesure que l'utilisation de l'imagerie corps-entier se généralise. Dans le passé, la mise au point d'un nodule pulmonaire se concentrait sur le thorax, celle d'un cancer du côlon, sur l'abdomen. Avec le développement de techniques rapides et efficaces d'imagerie corps-entier, la découverte d'anomalies non recherchées est devenue quotidienne…et leur gestion de plus en plus problématique.

La glande thyroïde ne fait pas exception à cette tendance nouvelle et la question des nodules thyroïdiens de découverte fortuite a toute son importance. On exclut ici le screening systématique ou les bilans généraux de santé qui incluent – on ne sait trop pourquoi- des échographies thyroïdiennes. Le véritable problème vient réellement de la découverte d'un nodule thyroïdien alors que l'examen d'imagerie est effectué pour une toute autre raison, le plus souvent dans un contexte oncologique, parfois avec une maladie agressive et avancée.

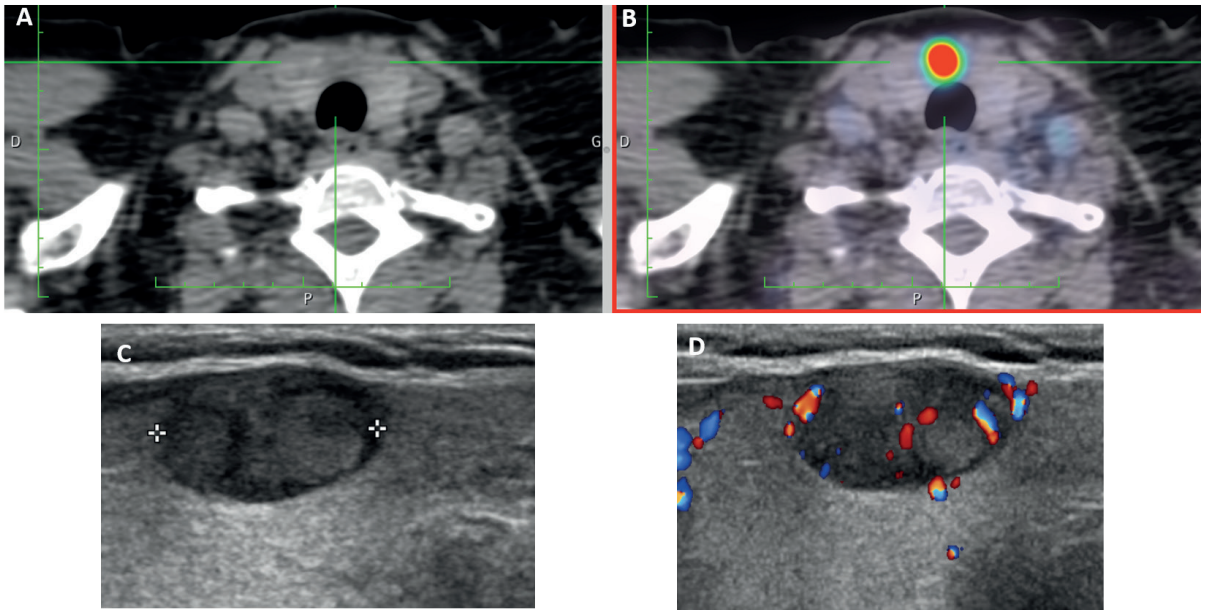
SÉMÉIOLOGIE

Le PET-scan au ^{18}F-fluorodéoxyglucose (FDG) est quasi toujours effectué avec un CT-scan (CT) à faible dose à des fins de localisation anatomique (PET-CT). La distribution du FDG dépend de l'expression des récepteurs GLUT dans les tissus et organes. Normalement cette expression est faible dans la glande thyroïde. Elle peut augmenter de manière diffuse dans de nombreuses pathologies fonctionnelles (maladie de Basedow, thyroïdite chronique ou subaiguë, …) et ceci sort du cadre de cet article. Brièvement, on peut dire que dans ce cas, un bilan clinique et biologique est indiqué, mais certainement pas une imagerie complémentaire ciblée de manière systématique. Il faut garder à l'esprit la possibilité d'une thyroïdite de De Quervain, comme cause de fièvre ou de syndrome inflammatoire d'origine indéterminée, ce diagnostic étant le plus souvent clinique et biologique.

Plus intéressante est la découverte d'une formation isolée, nodulaire au PET-CT. Il peut s'agir d'une structure anormale au PET ou au CT ou dans les deux modalités. Cet article se focalisera sur les anomalies au PET, reflétant la captation accrue de FDG dans une structure thyroïdienne. La composante CT de l'examen est souvent peu déterminante car celui-ci est réalisé sans produit de contraste. On peut noter la présence d'une structure nodulaire, de calcifications, de ganglions suspects. Un CT-scan à blanc peut toutefois être instructif, lorsqu'il montre une structure 'hypodense'. En réalité, il faut ici voir une structure dont l'absorbance est inférieure à celle tissu thyroïdien normal. Ce tissu se traduit au CT par une plus grande absorbance due à la quantité d'iode naturel contenu. Lorsqu'un nodule est constitué de cellules qui n'expriment pas le récepteur destiné à capter l'iode (Natrium-iodine-symporter ; NIS), celui-ci va apparaître modérément 'hypodense' au CT, parce que moins absorbant. Ceci est cependant peu spécifique de quelque maladie.

On va donc trouver au PET-CT trois types d'incidentalomes : les nodules thyroïdiens négatifs au FDG, les nodules thyroïdiens avides au FDG (Figure 1) et plus rarement les foyers positifs au FDG sans traduction tomodensitométrique.

FIGURE 1.



Patiente de 52 ans avec un cancer du sein agressif. Nodule isthmique découvert au PET-CT (a : CT-scan et b : PET-CT fusion) alors que la rémission du cancer mammaire est actée. La mise au point par échographie et ponction conduit à un diagnostic de cancer papillaire probable, qui sera confirmé par histologie lors de la thyroïdectomie totale. La SUV_{max} du nodule isthmique est relativement élevée, soit 9.2. L'échographie montre un nodule hypoéchogène, hétérogène avec un halo (c) et une vascularisation artérielle (d). A noter qu'au CT-scan le nodule apparaît 'hypodense'.

Il est difficile de définir les incidentalomes sur base d'une seule modalité, car en imagerie hybride, deux modalités sont associées. La suite de cet article portera essentiellement sur les structures positives au FDG sous une forme nodulaire. Un article de Russ *et al*. (2) indique néanmoins que la stratégie diagnostique est assez similaire qu'il s'agisse d'un incidentalome au CT-scan ou en IRM.

PRÉVALENCE

D'assez larges séries ont été publiées sur le sujet mais il s'agit le plus souvent de séries rétrospectives et de quelques méta-analyses. La prévalence des incidentalomes thyroïdiens lors de PET-CT effectués chez des patients sans cancer thyroïdien connu varie de 1.5 à 3.8 % suivant la revue présentée par Barrio *et al*. (3). Il existe toutefois une grande hétérogénéité dans la présentation des données (captation focale ou diffuse, exclusion des patients avec antécédents thyroïdiens, et *a fortiori* de cancer thyroïdien, …). Si l'on regarde les méta-analyses sur le sujet, on note que Nayan *et al*. concluent sur près de 200.000 examens à une prévalence de 1.8% (4) alors que pour Bertagna *et al*., la prévalence est de 2.5% sur 147.505 patients, ramenée à 1.5% en ne tenant compte que des anomalies focales (5).

La littérature sur le sujet identifie deux outliers remarquables. Thuiller *et al*. sont les seuls à avoir réalisé une étude prospective à large échelle en France (6). Ils trouvent une prévalence plus basse de 1.3%, avec au final une incidence de cancer de l'ordre de 0.1%. Il faut toutefois noter que la moitié des patients seulement ont eu une échographie et qu'au moment de la publication seule la moitié des patients suspects avaient un diagnostic histologique. À l'opposé, l'étude de Barrio *et al*. (3) rapporte plus de 13% d'incidentalomes : c'est la seule étude qui rapporte non seulement les foyers anormaux au FDG mais aussi les anomalies isolées au CT. Un petit nombre de patients seront opérés, ce qui peut ne rendre compte que d'une proportion limitée des cancers potentiels. Retenons donc en moyenne 2% d'incidentalomes sur les PET-CT tout venant. Ce chiffre est bien inférieur à celui observé pour le CT-scan ou l'IRM et bien sûr de l'échographie cervicale, très souvent pratiqués dans d'autres contextes (ORL, neurochirurgie, screening des carotides, …).

PROBABILITÉ DE CANCER

La probabilité de cancer de la glande thyroïde dans un incidentalome est en réalité mal connue car la majorité des études sont rétrospectives et bien sûr les deux méta-analyses publiées sont basées sur ces données. Chez les patients qui ont été conduits vers la chirurgie, la probabilité de cancer thyroïdien ou de métastase thyroïdienne est de l'ordre de 30 à 50%. Dans la méta-analyse de Nayan *et al*. (4) sur 197.296 patients inclus, et 1341 analyses cytologiques ayant conduit à la chirurgie chez 1340 patients, on dénombre 479 cancers dont 391 carcinomes papillaires et 28 métastases de cancers solides. Soit, en termes de prévalence, 0,24% de cancer et 0,01% de métastases. L'étude prospective de Thuiller *et al*. (6) aboutit à des chiffres un peu inférieurs, soit environ 0.1% de cancer. Globalement, dans la majorité des études publiées, les métastases du cancer primitif pour lequel l'examen est demandé représentent moins de 5% du contingent. Il est probable d'ailleurs, car ceci n'est pas rapporté, qu'il ne s'agit qu'exceptionnellement de métastases uniques, dont l'exérèse n'aurait dès lors que peu d'impact sur le pronostic global.

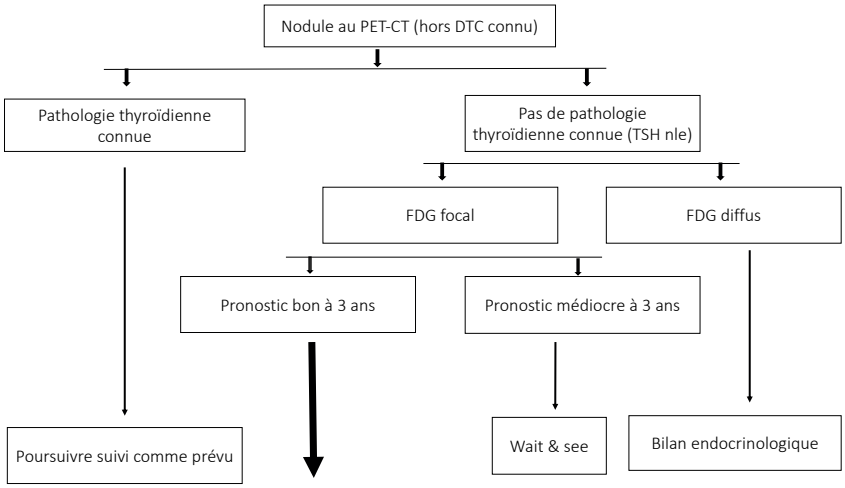
DÉMARCHE CLINIQUE

Il est difficile de proposer à ce jour une démarche clinique univoque basée sur l'évidence. Deux raisons à cela : l'hétérogénéité extrême des séries publiées, et pour cause –l'incidentalome est ce que l'on ne s'attend pas à trouver et dès lors une attitude prospective ne vient pas directement à l'esprit. Deuxièmement, le changement récent de stratification du risque sur base échographique entre TIRADS et EU-TIRADs, de plus en plus utilisé en Belgique. Nous nous sommes donc inspirés de l'algorithme proposé par G. Russ *et al*., en imaginant que sa traduction en EU-TIRADS resterait valable (2). À ce stade, cette proposition n'a pas été publiée à notre connaissance. Stratégie assez simple, si l'on se concentre sur les nodules hypermétaboliques au PET-CT. 1) Biologie : exclure une hyperthyroïdie infraclinique qui peut trahir un adénome autonome ou toxique, pas rare dans une population de patients oncologiques et, si histoire familiale relevante, dosage de la calcitonine. 2) Scintigraphie uniquement indiquée si TSH basse isolée ou hyperthyroïdie fruste. 3) Échographie de qualité adaptée, suivie le cas échéant d'une cytoponction à l'aiguille fine (FNAB) en fonction des critères (EU)-TIRADS. Cette stratégie est résumée par les Figures 2 et 3. C'est d'ailleurs celle globalement proposée par les guidelines ATA de 2015, même si certains l'on qualifiée de 'too zealous' parce que ne tenant pas compte de l'état global du patient (7). On peut imaginer que la migration du paradigme vers la classification EU-TIRADS se traduira quasi par un copier-coller. Ceci est par ailleurs confirmé par une étude incorporant à la fois les recommandations américaines (8) et coréennes (9).

La majorité des patients avec captation diffuse ont une maladie fonctionnelle de la thyroïde qui mérite le suivi requis. Ne pas oublier, cas rare mais plausible, la thyroïdite subaiguë atypique, peu douloureuse avec une thyrotoxicose modeste et un gros syndrome inflammatoire (10).

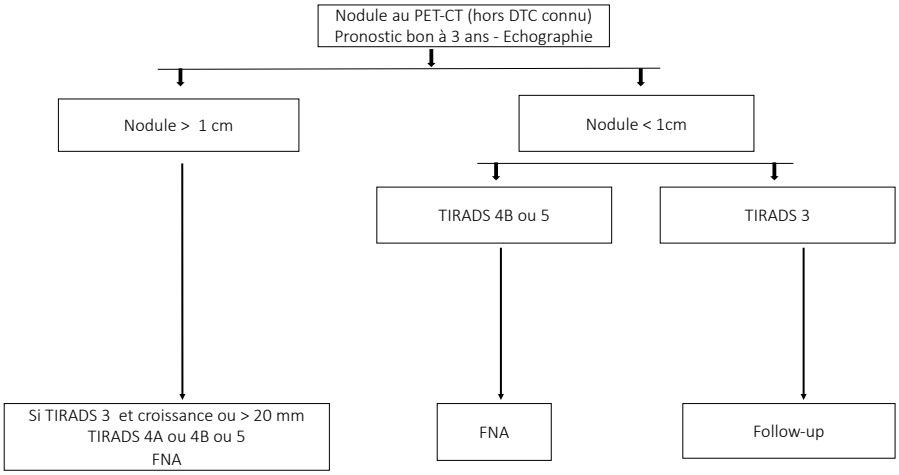
Il est important de garder à l'esprit que près de 75% des patients qui bénéficient d'un PET-CT sont des patients oncologiques et environ 10% des patients souffrant de démence ou de troubles cognitifs sévères. Le pronostic vital de ces patients peut être limité et il est essentiel de se poser la question du bien-fondé d'une mise au point thyroïdienne, lorsque l'on connait le pronostic généralement bon de ce type de tumeur. Pour exemple, Pattison *et al*. ont montré que, sur 500 patients avec

FIGURE 2. Approche initiale de l'incidentalome thyroïdien au PET-CT



Le cas des possibles carcinomes médullaires familiaux avec dosage anormal de la calcitonine est exclu.

FIGURE 3. Approche spécifique des cas à haut risque suite à la découverte d'un incidentalome au PET-CT



L'algorithme tient compte de la classification TIRADS

un incidentalome (focal) thyroïdien d'une série de plus de 45.000 patients, 362 décédaient avec une médiane de survie de 20 mois (7). À noter dans cette étude incontestablement biaisée – sans doute à raison- que seuls 1/3 des patients avaient eu une étude cyto- ou histologique. Cette étude toutefois confirme qu'il faut en tout cas raison garder !

CONCLUSION

Il est important, devant tout incidentalome de repositionner la pathologie découverte par rapport à la question posée. Par exemple, un méningiome découvert lors d'un CT des sinus et un adénome hypophysaire découvert fortuitement dans un bilan de céphalées méritent certainement une attention suivie. Mais qu'en est-il d'un microadénome hypophysaire découvert lors de la mise au point d'un glioblastome ou d'un adénome surrénalien non sécrétant dans une mise au point de mélanome métastatique. Il est essentiel de remettre la découverte fortuite dans le contexte et de ne pas

pousser trop loin une mise au point qui n'aura pas de bénéfice en termes de qualité de vie et de survie. Ceci est certainement essentiel aussi pour le patient qui ne doit pas se voir distraire de son objectif principal. Car, se préoccuper de manière excessive d'un incidentalome chez un patient avec une maladie agressive peut aussi être anxiogène et finalement contreproductif. La stratégie proposée est une opinion personnelle puisqu'à ce jour, des recommandations basées sur la classification EU-TIRADS ne sont pas disponibles. Nous espérons qu'elle se révèlera pratique. Et que des recommandations internationales verront le jour sous peu pour traiter ce problème de plus en plus fréquent.

RÉFÉRENCES

1. Goldfarb M. and the American Thyroid Association. FDG-PET positive thyroid incidentaloma. Clin Thyroidol. 2018; 11 (3): 11-12.
2. Russ G., Leboulleux S., Leenhardt L., Hegedüs L.Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. Eur Thyroid J. 2014, 3(3):154-63.
3. Barrio M., Czernin J., Yeh MW., Palma Diaz MF., Gupta P., Allen-Auerbach M. *et al*. The incidence of thyroid cancer in focal hypermetabolic thyroid lesions: an ^{18}F-FDG PET/CT study in more than 6000 patients. Nucl Med Commun. 2016, 37(12):1290-1296.
4. Nayan S, Ramakrishna J, Gupta MK. The Proportion of Malignancy in Incidental Thyroid Lesions on 18-FDG PET Study: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014, 151(2):190-200.
5. Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, Giubbini R. Diagnostic and clinical significance of F-18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab. 2012, 97(11):3866-75.5
6. Thuillier P, Roudaut N, Crouzeix G, Cavarec M, Robin P, Abgral R, *et al*. Malignancy rate of focal thyroid incidentaloma detected by FDG PET-CT: results of a prospective cohort study. Endocr Connect. 2017, 6(6):413-421.
7. Pattison DA, Bozin M, Gorelik A, Hofman MS, Hicks RJ, Skandarajah A. ^{18}F-FDG-Avid Thyroid Incidentalomas: The Importance of Contextual Interpretation. J Nucl Med. 2018, 59(5):749-755.
8. Haugen BR., Alexander EK., Bible KC., Doherty GM., Mandel SJ., Nikiforov YE., *et al*. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016, 26(1):1-133.
9. Chung SR, Choi YJ, Suh CH, Kim HJ, Lee JJ, Kim WG *et al.* Thyroid Incidentalomas detected on 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography: Malignant Risk Stratification and Management Plan. Thyroid. 2018, 28(6):762-768.
10. Lambert M, Jouret F, Lonneux M, Jamar F. Mismatch of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) and Tc-99m pertechnetate thyroid scan in subacute thyroiditis. Acta Clin Belg. 2008, 63(3):209-10.

Conflit d'intérêt : aucun

AFFILIATIONS

[1] Service de Médecine Nucléaire, Cliniques universitaires St-Luc, Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles.

CORRESPONDANCE

Pr. FRANÇOIS JAMAR, MD, PhD

Cliniques universitaires Saint-Luc – UCLouvain
Service de Médecine Nucléaire
Avenue Hippocrate, 10
B-1200 Bruxelles
Tél : 32-2-764 25 71
francois.jamar@uclouvain.be

Surveillance active des microcarcinomes papillaires thyroïdiens

Maria-Cristina Burlacu

L'augmentation récente et universelle de l'incidence du cancer thyroïdien différencié est attribuée majoritairement au dépistage des microcarcinomes papillaires. La surveillance active a été récemment proposée comme première ligne de conduite pour les microcarcinomes à faible risque, c'est-à-dire sans caractéristiques cliniques, radiologiques ou cytologiques de maladie agressive. Cette attitude est équivalente à l'intervention chirurgicale immédiate en termes de progression locale et de survie sans récidive après traitement. Le principal facteur pronostique de progression tumorale est un âge de moins de 40 ans. La surveillance active peut être proposée avec sécurité dans des cas bien sélectionnés de microcarcinome papillaire, mais cela nécessite une très bonne communication entre le médecin et le patient et une prise en charge multidisciplinaire.

Active surveillance of papillary thyroid microcarcinomas

The recent increase in the incidence of differentiated thyroid cancers has been reported worldwide, attributed to an overdetection of asymptomatic papillary microcarcinomas. Active surveillance has meanwhile emerged as a safe alternative to immediate surgery of microcarcinomas presenting with low-risk clinical, radiological, and cytological features. Given this cancer category, the risk of disease progression appears to be higher in third and fourth decades. Deferred surgical intervention has not been shown to modify disease recurrence and survival rates. A multidisciplinary approach proves to be critical for appropriate patient selection and follow-up.

KEY WORDS

Papillary thyroid microcarcinoma; active surveillance

L'augmentation récente et universelle de l'incidence du cancer thyroïdien différencié est attribuée majoritairement au dépistage des microcarcinomes papillaires (PMC). Ceux-ci représenteraient aujourd'hui plus d'un tiers des cas de cancer thyroïdien rapportés. La découverte souvent fortuite des PMC, ou suite à des bilans peu justifiés, est d'autant plus attendue que les études autopsiques mettent en évidence un vaste réservoir naturel de cancers thyroïdiens occultes. Ainsi, on estime qu'environ 10% de la population générale présente un foyer de (micro) carcinome thyroïdien qui n'aura jamais d'expression clinique durant la vie de l'individu (1).

L'appellation PMC est strictement liée à une taille tumorale ≤ 10 mm et non à d'autres caractéristiques radiologiques ou cytologiques. Il convient de différencier les PMC asymptomatiques de ceux qui se présentent avec des localisations secondaires et/ou une atteinte des organes de voisinage. Les PMC de la première catégorie ont un excellent pronostic après chirurgie seule avec un taux de récidive d'à peine 3% et sans modification de la survie liée à la maladie. En se basant sur ces observations et sur l'histoire naturelle des PMC, le groupe de Miyauchi *et al*. de l'hôpital Kuma au Japon a proposé en 1993 une étude pionnière de « surveillance active » des PMC « à faible risque », c'est-à-dire des micronodules avec cytologie et caractéristiques échographiques suggestives de malignité mais sans localisations secondaires locorégionales ou à distance objectivées, sans signes cliniques ou d'imagerie d'envahissement

MOTS-CLÉS ▶ Microcarcinome papillaire thyroïdien ; surveillance active

local et sans cytologie agressive (par exemple de type « tall cell »). Les patients étaient suivis par échographie cervicale 6 mois après le diagnostic et puis chaque année. L'intervention chirurgicale était recommandée en cas de progression du diamètre tumoral maximal ≥ 3 mm ou apparition de métastases ou si le patient le souhaitait. Les critères d'inclusion proposés par le groupe japonais sont toujours d'actualité dans les centres qui adoptent la surveillance active des PMC, mais on a ajouté comme indication chirurgicale la progression du volume tumoral de plus de 50% pendant la période de suivi.

Après plus de 10 ans de surveillance active et plus de 1000 patients inclus, l'étude japonaise a noté une augmentation de taille chez seulement 8% des PMC, et l'apparition de métastases ganglionnaires chez seulement 3,8% des cas (2). Le sexe, les antécédents familiaux ou la multiplicité des PMC n'influençaient pas l'évolution. Le principal facteur pronostique de progression tumorale, confirmé par la suite dans des études similaires américaines et coréennes, était l'âge des patients au diagnostic, un âge de moins de 40 ans étant plus à risque. Une revue très récente des données japonaises a même quantifié le risque de progression tumorale durant toute la vie du patient, estimé à 48,9% si le diagnostic de PMC était fait dans la 2ème décade, 25,7% pour la 3ème, 21,4% pour la 4ème, 11,4% pour la 5ème, 8,3% pour la 6ème et 3,5% pour la 7ème décade (3). La croissance tumorale était notée dès le début du suivi et se réalisait de façon progressive. La surveillance active semble donc particulièrement indiquée chez les patients âgés avec PMC comme alternative à la chirurgie d'emblée, alors que le même groupe d'âge est plus à risque de maladie persistante après chirurgie en cas de cancer papillaire « classique » (>10 mm). Si on ajoute qu'actuellement il y a peu d'arguments quant à une valeur pronostique péjorative des PMC *BRAF V600E* mutés, on comprend l'intérêt de faire des PMC une entité clinique à part entière.

Le rôle du traitement freinateur de la TSH dans l'évolution des PMC est encore controversé mais les données actuelles suggèrent plutôt un impact favorable sur la croissance tumorale et l'apparition de métastases ganglionnaires chez les patients freinés.

Les études de surveillance active ont montré que cette attitude est équivalente à l'intervention chirurgicale immédiate en termes de progression locale et de survie sans récidive après traitement, mais elle est quatre fois moins coûteuse pour le système de santé (3). De plus, si l'indication est bien posée, la surveillance active peut être proposée à toute catégorie de patients, y compris aux femmes enceintes. En collaboration avec l'équipe américaine du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, les auteurs japonais ont proposé en 2016 une stratification du risque des PMC permettant une prise en charge optimale[4] (Tableau 1).

TABLEAU 1. Schéma décisionnel pour la surveillance active des PMC (adapté selon Brito JP et al (4))

LE NODULE CANDIDATE	CARACTÉRISTIQUES ÉCHOGRAPHIQUES	CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT	CADRE MÉDICAL
Idéal	Nodule unique Marges bien définis ≥2 mm parenchyme normal autour Pas d'extension extra thyroïdienne Stable vs. examens antérieurs cN0 ; cM0	>60 ans Accepte la surveillance Accepte l'éventualité d'une chirurgie Accepte le suivi Encadrement médical et familial Comorbidités sévères	Equipe expérimentée Echographie performante Suivi prospectif Rappel de suivi
Approprié	Lésions multifocales Position sous capsulaire Marges mal définis Lésions associées (thyroïdite, adénopathies non-spécifiques, multiples nodules bénins) Nodule PET positif	18-59 ans ATCD cancer thyroïdien familial Femmes en âge de procréer	Médecin expérimenté Echographie disponible
Inapproprié	Cytologie agressive Position sous capsulaire proche du nerf récurrent Signes d'extension extra thyroïdienne Signes cliniques d'envahissement du nerf récurrent/trachée cN1 ; cM1 ≥3 mm augmentation de taille	<18 ans Non compliant avec le suivi N'accepte pas la surveillance	Echographie non disponible

M.-C. Burlacu

Un des obstacles majeurs à la surveillance active des PMC est l'anxiété des patients à l'annonce du diagnostic ou l'angoisse suscitée par les examens de suivi. L'anxiété précipite l'intervention chirurgicale dans plus de la moitié des PMC opérés. Fort de son expérience avec les PMC, Miyauchi recommandait déjà en 1997 de ne pas utiliser l'échographie cervicale comme méthode de dépistage pour le cancer thyroïdien et proposait de décrire dans le protocole de radiologie seulement les nodules suspects, suffisamment volumineux pour être candidats à la cytoponction à l'aiguille fine. Les dernières guidelines publiées en 2015 par l'*American Thyroid Association* recommandent de ne pas ponctionner les nodules thyroïdiens de 1 cm ou moins de plus grand diamètre, même s'ils présentent des caractéristiques échographiques très suspectes de malignité, en l'absence d'autres signes d'envahissement local ou à distance. Néanmoins, les guidelines conseillent de personnaliser la décision de cytoponction en fonction de l'âge du patient.

À l'instar du cancer de la prostate, la surveillance active peut être proposée avec sécurité dans des cas bien sélectionnés de PMC, mais cela nécessite une très bonne communication entre le médecin et le patient. Ce dernier doit être informé de toutes les attitudes thérapeutiques possibles, des contraintes du suivi régulier, et doit être en mesure de décider librement du traitement qu'il préfère.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La majorité des PMC à faible risque ne progressent pas
- La surveillance active et/ou le report de l'intervention chirurgicale ne modifient pas la survenue de la récidive ou le décès liée à la maladie.
- La surveillance active doit être la première ligne de conduite devant des PMC à faible risque

RÉFÉRENCES

1. Leboulleux S *et al*. Papillary thyroid microcarcinoma : time to shift from surgery to active surveillance. Lancet Diabet Endocrinol.. 2016; 4(11):933-942.
2. Ito Y *et al*. An observation trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. World J Surg. 2010; 34: 28-35.
3. Miyauchi A *et al*. Estimation of lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. Surgery. 2018; 163: 48-52.
4. Brito JP *et al*A clinical framework to facilitate risk stratification when considering an active surveillance alternative to immediate biopsy and surgery in papillary microcarcinoma. Thyroid. 2016; 26: 144-149.

CORRESPONDANCE

Dr. MARIA-CRISTINA BURLACU

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles, Belgique
maria.burlacu@uclouvain.be

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCL)

DIRECTIVES AUX AUTEURS

Louvain Médical est la revue mensuelle de la Faculté de médecine et médecine dentaire de l'Université catholique de Louvain (UCL) (publiée sur papier et disponible en ligne - 10 numéros par an).

Louvain Médical publie divers types d'article évalués pour leur qualité et originalité, principalement des articles de revue, des rapports de cas, des directives pratiques, des éditoriaux et des commentaires, ainsi que des articles de recherche originaux ayant une pertinence clinique.

Chaque manuscrit soumis subit une évaluation rigoureuse par les pairs impliquant des experts locaux ou nationaux.

L'objectif principal de la revue est de contribuer activement à la formation médicale continue des professionnels de la santé, y compris les étudiants de premier et de troisième cycle, les médecins généralistes et les spécialistes de toutes les disciplines.

Soumission des articles

Tous les manuscrits doivent être envoyés par email à la rédaction (isabelle.istasse@uclouvain.be) accompagnés d'une lettre d'introduction décrivant le type d'article soumis (revue de la littérature, directives pratiques, articles de recherche originaux,) ainsi que son thème. Elle sera signée par l'auteur responsable (ou auteur principal).

Processus d'évaluation (peer-review) et acceptation des articles

Chaque article soumis est évalué par le rédacteur en chef, secondé par le responsable éditorial, en termes de qualité générale, de pertinence, de portée, d'absence de biais et de respect des règles d'éthique et de confidentialité. Les manuscrits qui ne remplissent pas ces critères sont rejetés à ce stade. Chaque manuscrit est ensuite transmis pour révision à deux ou trois experts dans le domaine. L'évaluation prend habituellement jusqu'à 3 ou 4 semaines. Les commentaires des examinateurs sont centralisés par le responsable éditorial et réévalués par le rédacteur en chef. La décision finale est ensuite communiquée aux auteurs (rejet, révision majeure ou mineure). Les auteurs ont ensuite 4 à 6 semaines pour soumettre une version révisée avec une description détaillée des modifications apportées et des réponses aux commentaires et suggestions des évaluateurs. Cette version révisée est réévaluée par le rédacteur en chef, qui l'accepte avec ou sans modifications supplémentaires. La version acceptée du manuscrit fait l'objet d'une révision en français, si nécessaire, et la version anglaise du résumé est éditée par des anglophones. Une fois les articles acceptés, seules les modifications mineures de fond (amélioration de la compréhension) et de forme (typographie) seront possibles.

Articles

La longueur des articles ne doit pas dépasser 25 000 caractères (tout compris). Les figures, tableaux, graphiques et photographies qui facilitent la lecture ainsi que des références nationales et internationales récentes sont vivement recommandés.

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal. Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne 1.5 et paginé.

Il comprendra

- Un résumé circonstancié de 200-250 mots maximum structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales. Une version anglaise conforme à la version française doit être fournie.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre de manière courte et télégraphique (petit encadré) à deux questions en français et en anglais : 1. Que savons-nous à ce propos ? What is already known about the topic? 2.Que nous apporte cet article? What does this article bring up for us?

DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.

  Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.
- Coordonnées des auteurs

  Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.

  Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)
- Cas cliniques

  Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

Les abréviations doivent être écrites dans leur entier lors de sa première apparition dans le texte (sauf s'il s'agit d'une unité de mesure internationale).

Les références bibliographiques

Les références bibliographiques sont au nombre de 15 maximum pour un case report et 20 pour un article original. Elles seront numérotées selon leur ordre d'apparition dans le texte.

Les références bibliographiques seront citées selon le modèle du New England Journal of Medicine, issu de la systématique de la NLM (U.S. Library of Medicine).

On ne mentionnera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. Louvain Med. 2014; 133 (9): 634-638.
Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

Droits d'auteur

L'auteur s'engage à indiquer et référencer ses sources.

L'auteur s'engage à s'appuyer sur des sources scientifiquement reconnues.

Une autorisation de copyright doit être demandée et fournie avec l'article pour toutes figures, tableaux ou images déjà publiés dans un autre journal ou site internet.

Protection de la vie privée des patients

La vie privée des patients doit impérativement être respectée. Le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour la publication de toute image et/ou situation clinique susceptibles de permettre leur identification; les patients doivent également être informés de la publication de l'article sur internet.

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

Conflits d'intérêts

Les conflits d'intérêts doivent être signalés en fin de texte.

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés
au Professeur C. Hermans
Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Bruxelles
Belgique

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

isabelle.istasse@uclouvain.be

Louvain Médical is the monthly medical Journal of the Faculty of Medicine and Dentistry of The University catholique de Louvain (UCL).

GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical Journal (published in paper form and online in 10 editions per year) of the Faculty of Medicine and Dentistry of The University catholique de Louvain (UCL).

Louvain Médical publishes a range of different types of articles, each selected for their high quality and originality, primarily reviews, case reports, practical guidelines, editorials, and commentaries, as well as original research judged to be of clinical relevance.

Each manuscript submitted undergoes rigorous peer review by local and national experts.

The review's principal goal is to actively contribute to the continuing medical education and training of healthcare professionals, including undergraduate and doctorate medical students (first and third cycles), general practitioners, and specialists of all fields.

Article submission

All manuscripts must be submitted by email to the editing team (isabelle.istasse@uclouvain.be), accompanied by a cover letter describing the type of article (literature review practical guidelines, original research article, and so on) and its subject matter, signed by the corresponding author (or lead author).

Peer-review process and acceptance of articles

Each submitted article is assessed by the Editor-in-Chief, with the aid of the head editor, in terms of general quality, relevance, scope, potential bias, and adherence to ethical and confidentiality standards. Any manuscript that does not fulfil these requirements will be rejected at this stage. Each successful manuscript will then be forwarded for revision by two to three experts in the field. This evaluation usually takes three to four weeks. The reviewers' comments are gathered together by the head editor and reassessed by the Editor-in-Chief. The final decision of either rejection or major or minor revisions required is then communicated to the authors. They then have four to six weeks to submit a revised version along with a detailed description of the changes made and responses to the reviewers' comments and suggestions. This revised version is reassessed by the Editor-in-Chief, who judges whether any further changes are required and accepts the manuscript. The accepted version then sometimes undergoes a French-language revision, when necessary, and the English-language abstract is edited by native English linguists. Once an article is accepted, only minor changes to the content (such as improving coherence) and style (such as layout) can be made.

Articles

The length of articles cannot exceed 25,000 characters (including spaces). Authors are highly recommended to include figures, tables, charts, and photographs to aid reader comprehension, as well as recent national and international references.

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

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

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

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

GUIDELINES FOR AUTHORS

- It is to contain a "Practical Recommendations" insert of three to four lines at the end of the text.
- The tables, graphs and figures followed by their legends are to be reproduced on separate pages.
- Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution.
  NB: images taken from the internet will not be of good quality.
- Author contact details
  Authors should include both first and last names (in full) as well as their professional contact details (department and institution).
  For the corresponding author, the full address should be included (with telephone number and email address).
- Clinical case reports
  Clinical case reports will only be accepted for publication if they provide an up-to-date and practical summary of a clinical problem of general interest introduced and illustrated by a concise clinical vignette. The abstract should summarize the general content of the manuscript and its relevant messages without detailing the clinical vignette.

All abbreviated terms should be written out in full the first time they appear in the text (except for international measurement units).

References

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

Bibliography references should be cited following the model of the New England Journal of Medicine, the standard set by the NLM (U.S. Library of Medicine).

Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Exemple :

Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. Louvain Med. 2014; 133 (9): 634-638.
Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.
Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

Copyright

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

Copyright authorization must be requested and presented along with the article for all figures, tables or images that have already been published in another journal or online

Protecting patient privacy

The private life of patients must be respected at all costs. Informed consent must be obtained from all patients to publish any image or clinical description that could indicate a patient's identity. All patients must also be informed of the article's publication online.

For research articles, the authors must declare that they have adhered to the principles governing patient wellbeing laid down in the Helsinki Declaration, the Belgian Act of 22 August 2002 on patients' rights, and the Belgian law of 7 May 2004 relating to experiments on human subjects.

Conflicts of interest

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

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

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

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

www.louvainmedical.be

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

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be addressed to Professor C. Hermans
Editor-in-chief
of Louvain Médical

Louvain Médical
Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
B-1200 Brussels
Belgium

Tel. 32 2 764.52.65
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

isabelle.istasse@uclouvain.be

BIPRESSIL®

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

TRIPLIXAM®

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

LIPERTANCE®

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

COVERAM®

perindopril arginine / amlodipine

COVERSYL PLUS®

perindopril arginine / indapamide

Preterax®

perindopril arginine / indapamide

COVERSYL®

perindopril arginine

SERVIER

BF 19 HT C1 SB PR SP 01 - Date d'approbation de l'information médicale: 04/09/2018

Xultophy®

insulin degludec/liraglutide [rDNA origin] injection

5 x 3 ml € 171,58

Xultophy® 1 fois par jour[2]

Taking progress a step further

Avec bénéfices prouvés par rapport à la thérapie basale-bolus[1*]:

- Réduction comparable de l'HbA_{1c} [†] de 1,5 %, obtenue avec 44 unités d'insuline en moins et avec 1 seule injection par jour contre jusqu'à 5 injections par jour pour la thérapie basale-bolus[1‡]
- Perte de poids avec une différence favorable de 3,6 kg[1§]
- Diminution significative de 89 % du taux global d'épisodes d'hypoglycémie[1**]

chez les patients diabétiques de type 2 non contrôlés sous insuline basale[2]

Une intensification simple combinant insuline dégludec et liraglutide dans 1 seul stylo[2]

Pour plus d'informations concernant Xultophy®: www.xultophy.be

▼ *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir ci-dessous pour les modalités de déclaration des effets indésirables.*

Xultophy® 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable. **Composition** : 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADNr) et 3,6 mg de liraglutide (ADNr). Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. **Forme pharmaceutique** : solution injectable. Solution isotonique, incolore et limpide. **Indications** : Xultophy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : *Posologie :* Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour. L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires. En ajout aux antidiabétiques oraux : La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide). Xultophy peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque Xultophy est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée. En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 : Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) . La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. En remplacement de l'insuline basale : Avant de commencer Xultophy, le traitement par insuline basale devra être arrêté. Lors du remplacement de l'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Populations particulières : *Patients âgés (≥ 65 ans) :* Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. *Insuffisance rénale :* L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. *Insuffisance hépatique* : Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle. En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. *Population pédiatrique* : Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique. *Mode d'administration :* Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou l'abdomen. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Contre-indications** : hypersensibilité à l'une des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : *Résumé du profil de sécurité :* Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement 1 900 patients traités par Xultophy. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux. *Liste des effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3 : Très fréquent :* hypoglycémie. *Fréquent* : diminution de l'appétit, nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale, réactions au site d'injection, lipase augmentée, amylase augmentée. *Peu fréquent :* urticaire, hypersensibilité, déshydratation, éructations, flatulences, lithiase biliaire, cholécystite, rash, prurit, lipodystrophie acquise, fréquence cardiaque augmentée. *Fréquence indéterminée* : réaction anaphylactique, pancréatite (y compris pancréatite nécrosante), oedèmes périphériques. *Description de certains effets indésirables : Hypoglycémie :* L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. *Réactions allergiques :* Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %)) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. *Effets indésirables gastro-intestinaux :* Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrhées et des vomissements ont été rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrhées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportés jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy. *Réactions au site d'injection :* Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) ont été rapportées chez 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement. *Lipodystrophie :* La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) peut survenir au niveau du site d'injection. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une même région peut aider à diminuer le risque de développer ces réactions. Fréquence cardiaque augmentée : Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'évènements cardiovasculaires avec le liraglutide (un composant de Xultophy). *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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : www.afmps.be. **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/14/947/003. **Date de mise à jour du texte** : 06/2018.

Xultophy® est une marque déposée appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

* Insuline glargine 100 unités/ml + insuline aspartе jusqu'à quatre fois par jour[1]. † Différence estimée entre les traitements à la fin de l'étude : -0,02%. La non-infériorité était considérée comme confirmée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % (IC à 95 %) pour la différence moyenne estimée entre les traitements de la variation de l'HbA_{1c} par rapport à la référence était <0,3%[1]. ‡ Dose d'IDegLira à la fin de l'étude : 40 doses unitaires (40 unités d'insuline dégludec + 1,44 mg de liraglutide) ; insuline basale-bolus : 84 unités (52 unités d'insuline basale et 32 unités d'insuline bolus) (P<0,0001)[1]. § Différence estimée entre les traitements de -3,6 kg (p<0,0001) à la fin de l'étude pour la variation de poids corporel par rapport au poids de départ[1]. ** Taux estimé de ratio à la fin de l'étude 0,11 (IC à 95 % : 0,08–0,17 ; p<0,0001). Le taux global d'épisodes d'hypoglycémie était définie comme des épisodes hypoglycémiques sévères (nécessitant l'assistance d'une autre personne) ou confirmés par la glycémie (< 56 mg/dl) avec des symptômes correspondant à l'hypoglycémie[1].

Références : 1. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: The DUAL VII Randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41(5):1009-1016. **2.** Xultophy® résumé des caractéristiques du produit. juin 2018.

changing diabetes®

BE/XT/0718/0173 - 31 July 2018

novo nordisk®