

**MARS 2017**

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



*Louvain  
édical*

**14<sup>e</sup> CONGRÈS UCL  
D'ENDOCRINO-DIABÉTOLOGIE**

**Samedi 18 mars 2017  
Organisateur : D. Maïter**

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



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

Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients nés du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients nés du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 % ; et tout au long des 52 semaines de l'étude). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). (Les infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédefinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédefinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0,0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : - Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) ; e-mail : [adversedureactions@afag.afmps.be](mailto:adversedureactions@afag.afmps.be) - Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55276 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** [jardiance.10mg.com/prs/pellucides/EU/114/930/010](http://jardiance.10mg.com/prs/pellucides/EU/114/930/010) [EU/114/930/011](http://EU/114/930/011) [EU/114/930/012](http://EU/114/930/012) [EU/114/930/013](http://EU/114/930/013) [EU/114/930/014](http://EU/114/930/014) [EU/114/930/015](http://EU/114/930/015) [EU/114/930/016](http://EU/114/930/016) [EU/114/930/017](http://EU/114/930/017) [EU/114/930/018](http://EU/114/930/018) [EU/114/930/019](http://EU/114/930/019) [EU/114/930/020](http://EU/114/930/020) [EU/114/930/021](http://EU/114/930/021) [EU/114/930/022](http://EU/114/930/022) [EU/114/930/023](http://EU/114/930/023) [EU/114/930/024](http://EU/114/930/024) [EU/114/930/025](http://EU/114/930/025) [EU/114/930/026](http://EU/114/930/026) [EU/114/930/027](http://EU/114/930/027) [EU/114/930/028](http://EU/114/930/028) [EU/114/930/029](http://EU/114/930/029) **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 22 mai 2014 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, C. LIETAER, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

M. BUYSSCHAERT

► Président par intérim de l'AMA-UCL

J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,

M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,

► anciens directeurs de la Revue

M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †

► anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical

## RÉDACTION

Rédacteur en chef

► C. HERMANS

Rédacteur en chef adjoint

► A. PASQUET

Comité éditorial :

► C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,  
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,  
J.M. MALOTEAUX, A. PASQUET,  
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

D. VANTHUYNE ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

► O.S. DESCAMPS J. MELIN D. VANTHUYNE  
D. DU BOULLAY R.J. OPSOMER FR. ZECH  
C. HERMANS A. PASQUET  
M. LAMBERT D. VANPEE

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

L'accès Internet est gratuit pour les macs de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> année

## COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

► Louvain Médical asbl,  
avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles  
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80  
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be  
ING. IBAN : BE91 3100 3940 0476  
BIC : BBRUBEBB  
ISSN : 0024-6956  
TVA BE 0445.001.455

## CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

## RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ► Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63

E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est également accessible sur l'internet  
à l'adresse suivante :

**www.louvainmedical.be**

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

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

## ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ► avenue E. Mounier 52/B1.52.14  
1200 Bruxelles

## COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

Bulletin mensuel du Secteur des Sciences de la Santé,  
de l'Association des Médecins anciens étudiants,  
du Cercle médical Saint-Luc et de la Commission  
d'Enseignement Continu Universitaire

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)



# SOMMAIRE

Mars 2017

## 14<sup>e</sup> Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie Samedi 18 mars 2017

## 1<sup>E</sup> PARTIE – SESSION D'ENDOCRINOLOGIE : PATHOLOGIE SURRÉNALIENNE

### Dosage du cortisol plasmatique : utilité et pièges diagnostiques

Damien Gruson ..... 143

### Pubarche prématurée : quand faut-il s'inquiéter ?

Véronique Beauloye ..... 149

## GRANDE CONFÉRENCE D'ENDOCRINOLOGIE

### Les communications intercellulaires dans le syndrome de Cushing d'origine surrénalienne : de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de l'hypercortisolisme

Hervé Lefebvre ..... 157

## 2<sup>E</sup> PARTIE – SESSION D'ENDOCRINOLOGIE : PATHOLOGIE SURRÉNALIENNE

### Usage des glucocorticoïdes synthétiques : effets secondaires en pratique clinique

Dominique Maiter ..... 163

### L'apport d'une association de patients dans le cas de la maladie d'Addison

Yvan Lattenist ..... 173

## XXIII<sup>E</sup> LECTURE AE LAMBERT

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

Eric Renard ..... 179

## GRANDE CONFÉRENCE DE DIABÉTOLOGIE

### La pompe à insuline : une nouvelle modalité pour intensifier l'insulinothérapie du diabète de type 2

Yves Reznik ..... 183



# SOMMAIRE

Mars 2017

14<sup>e</sup> Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie  
Samedi 18 mars 2017

## SESSION DE DIABÉTOLOGIE : ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU PIED DIABÉTIQUE

### La prise en charge du pied diabétique : de la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire

Laura Orioli, Bernard Vandeleene ..... 187

### L'imagerie diagnostique dans l'artérite des membres inférieurs du patient diabétique

Frank Hammer ..... 197

### Le traitement moderne du pied diabétique : le point de vue du chirurgien orthopédiste

Dan Putineanu, Thomas Schubert ..... 205

## ONCOLOGIE

ARTICLE ORIGINAL

### Tumeurs de Krukenberg, métastases ostéoblastiques et élévation du taux de parathormone : cas clinique et revue de la littérature

Léopold Pirson, Yves Humblet, Ingrid Ferreira de Castro Moutinho,  
Christine Galant, Dominique Maiter ..... 211



**LUC@RNE**  
VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à [communication-externe-saintluc@uclouvain.be](mailto:communication-externe-saintluc@uclouvain.be)



# Sponsors

14<sup>e</sup> Congrès UCL d'Endocrino-Diabétologie  
Samedi 18 mars 2017



## DOSAGE DU CORTISOL PLASMATIQUE : UTILITÉ ET PIÈGES DIAGNOSTIQUES

Damien Gruson

*Louvain Med 2017; 136 (3): 143-146*

Le dosage du cortisol est recommandé en cas de suspicion d'hyper- comme d'hypo-corticisme. Le dosage du cortisol est donc un outil majeur pour les cliniciens en particulier pour les endocrinologues. La précision et la spécificité des dosages de cortisol sont donc extrêmement importantes pour fiabiliser la décision médicale. La détermination des concentrations circulantes de cortisol peut aujourd'hui être réalisée par un grand nombre de méthodes différentes dont les performances sont très variables.

## PUBARCHE PRÉMATURÉE : QUAND FAUT-IL S'INQUIÉTER ?

Véronique Beauloye

*Louvain Med 2017; 136 (3) : 149-153*

La survenue d'une pilosité pubienne précoce est souvent une source d'inquiétude, tant pour les familles que pour les médecins. Dans la majorité des cas, il ne s'agit que d'une variante de la normale ou prémature adrenarche. Cependant, cette situation peut être en rapport avec des pathologies potentiellement graves comme une hyperplasie congénitale des surrénales ou une tumeur surrénalienne ou gonadique qu'il convient de diagnostiquer et de prendre en charge.

## USAGE DES GLUCOCORTICOÏDES SYNTHÉTIQUES : EFFETS SECONDAIRES EN PRATIQUE CLINIQUE

Dominique Maiter

*Louvain Med 2017; 136 (3) : 163-169*

De multiples facteurs peuvent rendre compte de la toxicité chronique plus ou moins importante des glucocorticoïdes (GC) de synthèse, qui sont très (trop) largement utilisés en pratique clinique. La puissance relative du GC utilisé, la dose quotidienne administrée et la durée du traitement, la voie et le moment de l'administration, ainsi que des facteurs individuels tels que l'âge, des facteurs génétiques ou une co-morbidité importante comme une insuffisance rénale ou hépatique, déterminent le délai de survenue de complications potentiellement graves, incluant la suppression de l'axe corticotrope. Il faut aussi tenir compte de la prise de médicaments affectant le métabolisme et/ou l'action de ces glucocorticoïdes et capables de potentialiser ainsi leur toxicité. Le traitement proposé devra donc tenir compte de tous ces facteurs, de l'efficacité démontrée et souhaitée dans l'indication considérée, et préférer si possible des traitements de courte durée ou non systémiques.

Le syndrome de Cushing iatrogène se caractérise par certaines complications particulières comme la cataracte sous-capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou une crise psychotique. Une suppression de l'axe corticotrope peut être assumée si le traitement a comporté une dose quotidienne équivalente à 16 mg de méthylprednisolone ou plus pendant au moins 6 semaines et chez les patients qui ont développé un syndrome de Cushing clinique. Elle n'est jamais présente quand le traitement a duré moins de 3 semaines. Dans les autres cas, la fonction cortico-surrénalienne devra être évaluée par un dosage du cortisol matinal et, éventuellement, la réalisation d'un test de stimulation par ACTH (Synacthen®). Si les résultats confirment la suppression complète ou partielle de l'axe corticotrope, un traitement par hydrocortisone (20 mg/jour le matin) devra être administré jusqu'à la récupération d'une fonction cortico-surrénalienne suffisante.

## LA PRISE EN CHARGE DU PIED DIABÉTIQUE : DE LA NÉCESSITÉ D'UNE ÉQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE

Laura Orioli, Bernard Vandeleene<sup>1</sup>

*Louvain Med 2017; 136 (3) : 187-194*

L'ulcère du pied complique l'évolution du diabète dans 20% des cas. La neuropathie en est la cause première tandis que l'infection et l'artérite influencent profondément la prise en charge et le pronostic. Son évaluation doit être systématique à l'aide de la classification PEDIS.

L'évaluation et la prise en charge de l'ulcère du pied nécessitent une équipe médicale mais également paramédicale pluridisciplinaire et inter-métiers. Un dialogue entre les lignes de soins et le respect de leurs rôles respectifs est également crucial. Ainsi, l'infection profonde et étendue, le pied de Charcot et l'artérite sévère requièrent une prise en charge dans un centre de référence.

## L'IMAGERIE DIAGNOSTIQUE DANS L'ARTÉRITE DES MEMBRES INFÉRIEURS DU PATIENT DIABÉTIQUE

Frank Hammer

*Louvain Med 2017; 136 (3) : 197-201*

L'écho-Doppler couleur (EDC) des artères périphériques, examen non-invasif par excellence, reste l'examen incontournable dans le bilan initial chez un patient présentant des signes d'ischémie aiguë ou chronique. Pour une cartographie plus exhaustive et précise des lésions on s'orientera vers des techniques volumétriques performantes comme le scanner multi-coupes ou la résonance magnétique nucléaire. Ces techniques sont onéreuses et nécessitent l'injection d'un produit de contraste. Elles ne sont donc pas totalement sans risques et sont généralement proposées lorsqu'on envisage un geste de revascularisation, ou si l'écho-Doppler ne permet pas d'orienter correctement la prise en charge médicale. L'angiographie digitalisée reste l'examen étalon-d'or compte tenu de son excellente résolution spatiale et qualité d'image. Cet examen offre la possibilité d'un traitement endo-vasculaire dans la foulée.

## LE TRAITEMENT MODERNE DU PIED DIABÉTIQUE : LE POINT DE VUE DU CHIRURGIEN ORTHOPÉDISTE

Dan Putineanu, Thomas Schubert

*Louvain Med 2017; 136 (3) : 205-207*

Dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire du pied diabétique, la chirurgie garde un rôle prépondérant dans la prévention et le contrôle de l'infection, dans la reconstruction osseuse et des tissus mous, dans le sauvetage d'un membre ou dans l'exécution d'une amputation qui sera la plus distale possible tout en obtenant un moignon d'amputation correct. Il y existe une multitude de techniques chirurgicales à disposition du chirurgien pour atteindre l'ensemble de ces objectifs.

### TUMEURS DE KRUKENBERG, MÉTASTASES OSTÉOBLASTIQUES ET ÉLÉVATION DU TAUX DE PARATHORMONE : CAS CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Léopold Pirson, Yves Humblet, Ingrid Ferreira de Castro Moutinho, Christine Galant, Dominique Maiter

*Louvain Med* 2017; 136 (3) : 211-219

De nombreux cas de tumeurs de Krukenberg ont été décrits dans la littérature, et plusieurs revues ont été publiées sur ce sujet durant ces trois dernières décennies. L'origine précise de ces tumeurs métastastiques n'est cependant pas toujours élucidée, malgré les marqueurs biologiques et immunohistochimiques dont nous disposons à l'heure actuelle. L'objectif de cet article est de présenter les difficultés diagnostiques et thérapeutiques posées par les tumeurs de Krukenberg dans un contexte d'adénocarcinome peu différencié de présentation atypique, ainsi que d'effectuer une revue de la littérature à ce sujet.

Nous décrivons le cas d'une patiente de 29 ans référée au service d'endocrinologie pour un remodelage osseux accru et une élévation du taux de parathormone dans un contexte de lombalgies chroniques. Les examens complémentaires ont mis en évidence des tumeurs de Krukenberg bilatérales, des métastases osseuses multifocales ostéoblastiques et une probable dissémination péritonéale. L'origine de ces métastases reste indéterminée mais est probablement digestive haute, après avoir exclu soigneusement un cancer mammaire.

Bien qu'il n'existe pas de ligne de conduite bien établie pour la prise en charge des tumeurs de Krukenberg, le traitement actuel consiste en une bi- ou tri-chimiothérapie concomitante à une annexectomie bilatérale, prolongeant ainsi la survie de quelques mois à quelques années. Le pronostic vital, quant à lui, reste sombre avec une médiane de survie à 16 mois, sauf si la tumeur primitive est connue et réséquée avec les métastases, ce qui peut allonger la survie de manière considérable.



Januvia® : 100 mg comp pell 28×100 mg : 45,63 €/98×100 mg : 141,11 €;  
50 mg comp pell 28×50 mg : 26,31 €/98×50 mg : 76,01 €; 25 mg comp pell 28×25 mg : 26,31 €/98×25 mg : 76,01 €  
Janumet® : 50/850 mg comp pell 56 : 51,52 €/196 : 143,33 €; 50/1000 mg comp pell 56 : 51,52 €/196 : 143,33 €



## Choisissez Januvia® ou Janumet® comme partenaire après la metformine

**Aidez plus de patients à atteindre leur HbA<sub>1c</sub> cible:**

- Réduction forte de l'HbA<sub>1c</sub><sup>1,2</sup>
- Profil de sécurité éprouvé<sup>3,4</sup>
- Une vaste expérience<sup>5</sup>

HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée.

Références: 1. Raz I et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2008;24:537–550. 2. Nauck MA et al. for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194–205. 3. SPC Januvia 01/2016. 4. SPC Janumet 01/2016. 5. IMS Health, NPA™ Monthly, TRx's, October 2006–May 2013.

Veuillez consulter la notice scientifique avant toute prescription.

DIAB-1186858-0000, Date du dernière revision: 09/2016



MSD Belgium sprl, Clos du Lynx 5, 1200 Bruxelles  
© Copyright 2016. All rights reserved.

**Janumet®**  
(sitagliptine/metformine, MSD)

**Januvia®**  
(sitagliptine, MSD)

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** Janumet® 50 mg/850 mg, comprimés pelliculés, Janumet® 50 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés **2.COMPOSITION QUALITA- TIVE ET QUANTITATIVE** 50/850 mg: Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine. 50/1 000 mg: Chaque comprimé contient du phosphate monohydraté de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). 50/850 mg: comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rose portant l'inscription «515» sur une face. 50/1 000 mg: comprimé pelliculé en forme de gélule, de couleur rouge portant l'inscription «577» sur une face.

**4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Chez les patients adultes diabétiques de type 2, Janumet® est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique: - chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée ou chez les patients déjà traités par l'association sitagliptine/metformine, - en association à un sulfamide hypoglycémiant (trithérapie) lorsque les doses maximales tolérées de metformine et de sulfamide ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie, - en trithérapie avec un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyssomes gamma (PPARγ) (thiazolidinedione) lorsque les doses maximales tolé- rées de metformine et de l'agoniste des récepteurs PPARγ ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie, - en addition à l'insuline (trithérapie) lorsque l'insuline et la metformine, seules, à doses stables, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La posologie du traitement antihyperglycémiant par Janumet® doit être adaptée au patient en fonction de son traitement en cours, de son efficacité et de sa tolérance, sans dépasser la dose maximale quotidienne recommandée de 100 mg de sitagliptine. **Patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie à la dose maximale tolérée** Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit être: sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus metformine à la posologie déjà prise par le patient. **Patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine en association (substitution)** Chez les patients qui prenaient la sitagliptine et la metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par Janumet® doit être instauré aux doses de sitagliptine et de metformine déjà prises par le patient. **Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées** La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise. Lorsque Janumet® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). **Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie metformine et agoniste des récepteurs PPARγ aux doses maximales tolérées** La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. **Patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie insuline et metformine à la dose maximale tolérée** La posologie doit apporter 50 mg de sitagliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine égale à la dose déjà prise par le patient. Lorsque Janumet® est utilisé en association à l'insuline, une réduction de la posologie de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). Pour permettre les différentes posologies de metformine, Janumet® est disponible aux dosages de 50 mg de sitagliptine et 850 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine. Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire qui leur a été recommandé, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. **Populations particulières** **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 ml/min). Janumet® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4). **Insuffisance hépatique** Janumet® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 5.2). **Sujets âgés** La metformine et la sitagliptine étant éliminées par voie urinaire, Janumet® doit être administré avec prudence chez les patients âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les sujets âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). **Population pédiatrique** Janumet® chez les enfants et adolescents de la naissance à moins de 18 ans n'est pas établie. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Janumet® doit être pris deux fois par jour au cours des repas pour diminuer les effets indésirables gastro- intestinaux associés à la metformine. **4.3 Contre-indications** Janumet® est contre-indiqué chez les patients avec: - hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8); - acidocétose diabétique, précoma diabétique; - insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min) (voir rubrique 4.4); - affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que: 1. déshydratation, 2. infection grave, 3. choc, 4. administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4); - maladies aiguës ou chroniques pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que: 1. insuffisance cardiaque ou respiratoire, 2. infarctus du myocarde récent, 3. choc; - insuffisance hépatique; - intoxication éthylique aiguë, alcoolisme; - allaitement. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec Janumet® comprimés, mais la bioéquivalence de Janumet® avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Des hypoglycémies ont été rapportées en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et à l'insuline (10,9 %). **Sitagliptine et metformine** Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau Les effets indésirables sont répertoriés ci-après selon les termes MedDRA, par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (Tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/100; fréquent (≥ 1/100, < 1/100; 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). Tableau 1. Fréquence des effets indésirables dans les études cliniques avec la sitagliptine et la metformine seules versus placebo et depuis la commercialisation - affections du système immunitaire: réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques\* (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie\* (fréquent), - affections du système nerveux: somnolence (peu fréquent), - affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: maladie interstitielle pulmonaire\* (Fréquence indéterminée), - affections gastro-intestinales: diarrhée (peu fréquent), nausées (fréquent), flatulence (fréquent), constipation (peu fréquent), douleur abdominale haute (peu fréquent), vomissements (fréquent), pancréatite aiguë\*, (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale\* (Fréquence indéterminée), - affections de la peau et des tissus sous-cutanés: prurit\* (Peu fréquent), angio-oedème\*, (Fréquence indéterminée), éruption cutanée\*, (Fréquence indéterminée), urticaire\*, (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée\*, (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson\*, (Fréquence indéterminée), pemphigide bulleuse\* (Fréquence indéterminée), - affections musculo- squelettiques et systémiques: arthralgie\* (Fréquence indéterminée), myalgie\* (Fréquence indéterminée), douleur des extrémités\* (Fréquence indéterminée), douleur dorsale\* (Fréquence indéterminée), arthropathie\* (Fréquence indéterminée), - affections du rein et des voies urinaires: altération de la fonction rénale\* (Fréquence indétermi- née), insuffisance rénale aiguë\* (Fréquence indéterminée), \* Effets indésirables identifiés depuis la commer- cialisation. Voir rubrique 4.4. **Description des effets indésirables sélectionnés** Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en co-administration avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec la pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline) **Sitagliptine** Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, versus placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements. Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle). **Metformine** Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent); acidose lactique, les troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (anémie mégaloblastique, par exemple). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne. **Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS** L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥ 30 et < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA<sub>1c</sub> et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo. Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo. **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: en Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. EUORATION II. Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. (Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@tagg-afmps.be), au Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. (Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activities/pharmacie-medicament/index.html). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Janumet® 50/850 mg EU/1/08/455/001 EU/1/08/455/002 EU/1/08/455/003 EU/1/08/455/004 EU/1/08/455/005 EU/1/08/455/006 EU/1/08/455/007 EU/1/08/455/008 EU/1/08/455/009 EU/1/08/455/010 EU/1/08/455/011 EU/1/08/455/012 EU/1/08/455/013 EU/1/08/455/014 EU/1/08/455/016 EU/1/08/455/018 EU/1/08/455/021 EU/1/08/455/022 **9. DATE DE PREMIERE AU- TORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 16 juillet 2008 Date de dernier renouvel- lement: 13 mars 2013 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2016 **Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments** http://www.ema.europa.eu. Mode de délivrance sur prescription médicale.

EU/1/08/455/008 EU/1/08/455/009 EU/1/08/455/010 EU/1/08/455/011 EU/1/08/455/012 EU/1/08/455/013 EU/1/08/455/014 EU/1/08/455/016 EU/1/08/455/018 EU/1/08/455/021 EU/1/08/455/022 **9. DATE DE PREMIERE AU- TORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 16 juillet 2008 Date de dernier renouvel- lement: 13 mars 2013 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2016 **Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments** http://www.ema.europa.eu. Mode de délivrance sur prescription médicale.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** Januvia® 25 mg comprimés pelliculés, Januvia® 50 mg comprimés pelliculés, Januvia® 100 mg comprimés pelliculés **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 25 mg: Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 25 mg de sitagliptine. 50 mg: Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 50 mg de sitagliptine. 100 mg: Chaque comprimé contient du phosphate de sitagliptine monohydraté, équivalent à 100 mg de sitagliptine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMA- CEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). 25 mg: Comprimé pelliculé rond, de couleur rose portant l'inscription «221» sur une face. 50 mg: Comprimé pelliculé rond, de couleur beige clair portant l'inscription «112» sur une face. 100 mg: Comprimé pelliculé rond, de couleur beige portant l'inscription «277» sur une face. **4.DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeu- tiques.** Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Januvia® est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie: **en monothérapie:** chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. **en bithérapie orale, en association à** - la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie - un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. - un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyssomes gamma (PPARγ) (thiazolidinedione), lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. **en trithérapie orale, en association à** - un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. - un agoniste des récepteurs PPARγ et à la metformine, lorsque l'agoniste des récepteurs PPARγ est approprié et qu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Januvia® est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. **4.2 Posologie et mode d'administration.** Posologie La posologie de est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour. En cas d'utilisation en association à la metformine et/ou à un agoniste des récepteurs PPARγ, la posologie de la metformine et/ou de l'agoniste des récepteurs PPARγ doit être maintenue, et Januvia® administré de façon concomitante. Quand Januvia® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). En cas de oubli d'une dose de Januvia®, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Il ne faut pas prendre une double dose le même jour. **Populations particulières** **Insuffisance rénale** Lorsque l'utilisation de la sitagliptine en association à autre médicament antidiabétique est envisagée, les précautions d'emploi chez l'insuffisant rénal doivent être vérifiées. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 50 ml/min), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr ≥ 30 ml/min et < 50 ml/min), la posologie de Januvia® est de 50 mg une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de Januvia® est de 25 mg une fois par jour. Le traitement peut être administré sans tenir compte du moment de la dialyse. Dans la mesure où la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'initiation du traitement par Januvia® et périodiquement par la suite. Insuffisance hépatique Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Januvia® n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence (voir rubrique 5.2). Dans la mesure où la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, aucune influence sur la pharmacocinétique de la sitagliptine n'est attendue en cas d'insuffisance hépatique sévère. **Sujets âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de la sitagliptine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été étudiées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Januvia® peut être pris au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8). **4.8 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Des effets indésirables graves incluant pancréatite et réactions d'hypersensibilité ont été rapportés. Une hypoglycémie a été rapportée lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % - 13,8 %) et à l'insuline (9,6 %) (voir rubrique 4.4). **Liste des effets indésirables présentés sous forme de tableau** Les effets indésirables sont répertoriés ci-après par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10; fréquent (≥ 1/100, < 1/100; 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). **Tableau 1. Fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques en monothérapie versus placebo et depuis la commercialisation** affections du système immunitaire: réactions d'hypersensibilité incluant des réponses anaphylactiques\* (Fréquence indéterminée), - troubles du métabolisme et de la nutrition: hypoglycémie\* (fréquent), - affections du système nerveux: céphalées (fréquent), étourdissements (peu fréquent), - affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: maladie pulmonaire interstitielle\* (Fréquence indéterminée), - affections gastro-intestinales: constipation (peu fréquent), vomissements\* (Fréquence indéterminée), pancréatite aiguë\* (Fréquence indéterminée), pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non-fatale\* (Fréquence indéterminée), - affections de la peau et des tissus sous-cutanés: prurit\* (Fréquence indéterminée), vascularite cutanée\*, (Fréquence indéterminée), lésions cutanées exfoliatives y compris syndrome de Stevens-Johnson\* (Fréquence indéterminée), pemphigide bulleuse\* (Fréquence indéterminée), - affections musculo- squelettiques et systémiques: arthralgie\* (Fréquence indéterminée), myalgie\* (Fréquence indéterminée), douleur des extrémités\* (Fréquence indéterminée), douleur dorsale\* (Fréquence indéterminée), arthropathie\* (Fréquence indéterminée), - affections du rein et des voies urinaires: altération de la fonction rénale\* (Fréquence indétermi- née), insuffisance rénale aiguë\* (Fréquence indéterminée), \* Effets indésirables identifiés depuis la commer- cialisation. Voir rubrique 4.4. **Description des effets indésirables sélectionnés** Lors des études sur l'utilisation de l'association de la sitagliptine et de la metformine en co-administration avec d'autres médicaments antidiabétiques, certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment, par rapport aux études sur l'utilisation de la sitagliptine et la metformine seules. Ces effets incluent l'hypoglycémie, (très fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline), la constipation (fréquent, en cas de co-administration avec un sulfamide hypoglycémiant), l'œdème périphérique (fréquent, en cas de co-administration avec la pioglitazone), ainsi que les céphalées et la bouche sèche (rare, en cas de co-administration avec l'insuline) **Sitagliptine** Dans des études en monothérapie, réalisées avec 100 mg de sitagliptine, une fois par jour, versus placebo, les effets indésirables ont été les céphalées, l'hypoglycémie, la constipation et les étourdissements. Parmi ces patients, des effets indésirables ont été rapportés indépendamment de la relation de cause à effet avec le médicament chez au moins 5 % des patients. Ils comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures et des rhino-pharyngites. De plus, des cas d'arthrose et de douleur des extrémités ont été rapportés comme peu fréquents (avec une incidence supérieure de plus de 0,5 % chez les patients traités par sitagliptine par rapport au groupe contrôle). **Metformine** Les symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et après la commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent lors de l'initiation du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. D'autres effets indésirables associés à la metformine comprennent un goût métallique (fréquent); acidose lactique, les troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (anémie mégaloblastique, par exemple). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible dans l'Union européenne. **Etude de sécurité cardiovasculaire TECOS** L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) a inclus dans la population en intention de traiter 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour lorsque la valeur à l'inclusion du Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) était ≥ 30 et < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), et 7 339 patients recevant le placebo. Les deux traitements étaient ajoutés au traitement habituel ciblant les recommandations régionales pour l'HbA<sub>1c</sub> et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves a été similaire entre les patients recevant la sitagliptine et ceux recevant le placebo. Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients recevant le placebo; parmi les patients qui n'étaient ni sous insuline ni sous sulfamides hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients recevant le placebo. **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: en Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. EUORATION II. Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. (Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@tagg-afmps.be), au Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. (Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activities/pharmacie-medicament/index.html). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/07/383/001, EU/1/07/383/002, EU/1/07/383/003, EU/1/07/383/004, EU/1/07/383/005, EU/1/07/383/006, EU/1/07/383/007, EU/1/07/383/008, EU/1/07/383/009, EU/1/07/383/010, EU/1/07/383/011, EU/1/07/383/012, EU/1/07/383/013, EU/1/07/383/014, EU/1/07/383/015, EU/1/07/383/016, EU/1/07/383/017, EU/1/07/383/018, EU/1/07/383/019, EU/1/07/383/020. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 21 mars 2007 Date de dernier renouvellement: 21 februari 2012 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 01/2016 **Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments** http://www.ema.europa.eu. Mode de délivrance: sur prescription médicale.

Veuillez consulter la notice scientifique avant toute prescription.

DIAB-1186858-0000, date du dernière revision: 09/2016

# Dosage du cortisol plasmatique : utilité et pièges diagnostiques

Damien Gruson<sup>1,2</sup>

## Assessment of plasma cortisol levels : usefulness and diagnostic pitfalls

Assessing cortisol levels is recommended in the event of suspected hypercorticism like Cushing's syndrome, as well as in the event of hypocorticism like adrenal insufficiency. Cortisol testing is therefore a major tool for clinicians, and especially for endocrinologists, with particular attention required for selecting the most appropriate cortisol measurement tool in relation to clinical expectations. Most of the current assays while being automated rely on immunoassays. It should, however, be noted that the standardization process for cortisol assays has not yet been fully completed, with still significant inter-method variations. The clinicobiological relationship thus appears paramount in order to best select the most appropriate cortisol assessment method.

### KEY WORDS

Cortisol, assays, interferences, CBG, mass spectrometry, automation

Le dosage du cortisol est recommandé en cas de suspicion d'hypercomme d'hypo-corticisme. Le dosage du cortisol est donc un outil majeur pour les cliniciens en particulier pour les endocrinologues. La précision et la spécificité des dosages de cortisol sont donc extrêmement importantes pour fiabiliser la décision médicale. La détermination des concentrations circulantes de cortisol peut aujourd'hui être réalisée par un grand nombre de méthodes différentes dont les performances sont très variables.

### Que nous apporte cet article ?

Cet article présente l'état actuel des dosages de cortisol plasmatique mais aussi de la détermination du cortisol libre. Les éléments importants à considérer pour la sélection des dosages y sont également discutés.

## INTRODUCTION

Le cortisol, synthétisé à partir du cholestérol au niveau des glandes surrénales, est la principale et la plus abondante hormone glucocorticoïde (1,2). La sécrétion du cortisol est soumise à un rythme nyctéméral, la concentration sanguine étant maximale le matin entre 7 et 10 heures et minimale à minuit pour un cycle classique de sommeil. Cette sécrétion est régulée par l'ACTH d'origine hypophysaire et le CRH d'origine hypothalamique.

Le cortisol est important pour la réponse au stress, le contrôle du métabolisme des protéines, des lipides et des glucides, le maintien des fonctions musculaire et myocardique et la régulation des activités inflammatoires et allergiques.

Dans le sang, le cortisol circule majoritairement sous forme liée à une protéine spécifique, la transcortine ou Cortisol Binding Globulin (CBG) et de manière minoritaire, sous forme libre (1,3). La CBG est une glycoprotéine monomérique d'environ 52 kDa essentiellement synthétisée par le foie et qui lie avec une haute affinité le cortisol, ce qui lui confère un rôle déterminant dans l'activité biologique de cette hormone.

Le dosage du cortisol est recommandé en cas de suspicion d'hypercorticisme, comme par exemple syndrome de Cushing, et d'hypocorticisme, comme par exemple en cas d'insuffisance surrénalienne (4,5). Le dosage du cortisol est donc un outil majeur pour les cliniciens en particulier pour les endocrinologues.

La fiabilité et la précision des dosages de cortisol sont donc extrêmement importantes pour supporter efficacement la décision médicale.



La détermination des concentrations circulantes de cortisol peut aujourd'hui être réalisée par un grand nombre de méthodes différentes dont les performances sont très variables (3,6). Cet article a pour but de décrire les différentes méthodes disponibles pour le dosage de cortisol total mais aussi pour la mesure de sa fraction libre.

## DOSAGE DU CORTISOL TOTAL

Le dosage du cortisol total correspond à la détermination du cortisol non liée aux protéines (libre), du cortisol lié aux protéines de faible affinité comme l'albumine et du cortisol lié à la Sex CBG. Cette détermination des concentrations de cortisol total peut s'effectuer par plusieurs méthodes différentes (2,7,8).

L'immunodosage reste la méthode la plus employée pour ce dosage et après les premières générations de dosages par radioimmunodosage (RIA - détection isotopique), les laboratoires utilisent maintenant des méthodes automatisées. Le principe étant alors basé sur une compétition entre un cortisol marqué (avec une structure luminescente) et le cortisol de l'échantillon du patient pour un anticorps (polyclonal ou monoclonal) dirigé contre le cortisol. Ces immunodosages automatisés permettent un rendu de résultat rapide, une cadence de dosages importante, l'utilisation d'un volume limité de plasma et se réalise sans extraction/pré-traitement préliminaire de l'échantillon.

Ces méthodes sont pratiques mais néanmoins un certain nombre de points d'attention doivent être intégrés pour leur bonne utilisation :

- Pré-analytique : le sérum et le plasma hépariné sont les matrices les plus souvent utilisées pour ces dosages. Le jeûne et une période de repos d'au moins quinze minutes avant le prélèvement doivent être encouragés, le rythme de base du cortisol étant modulé par le stress, l'activité physique, et l'alimentation.

- La sensibilité et l'étendue de mesure : le dosage devra permettre de pouvoir détecter en cas d'hypercorticisme des valeurs parfois très faibles de cortisol total et la limite de quantification devra donc être la plus basse possible. Cette méthode devra aussi être compatible avec la mesure de valeurs élevées en cas de sécrétion inappropriée de cortisol ou de cathétérisme des veines surrenaliennes.

- L'exactitude (ou justesse) : le dosage doit pouvoir être corrélé à une technique de référence. La méthode de référence, comme la plupart des autres structures stéroïdiennes est la chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse (7,11).

Les concentrations des échantillons choisis pour réaliser cette validation devront alors couvrir l'ensemble de la gamme de concentrations. Le biais attendu de la méthode évaluée avec la technique de référence devra pouvoir être communiqué. Les résultats devront être validés par la mesure des matériaux de référence reconnu et validés sur les différentes natures de prélèvement préconisé.

- La précision : elle doit être suivie par le laboratoire au travers des contrôles de qualité internes mais aussi au travers de politiques de contrôles externes de la qualité permettant aux laboratoires de se monitorer entre eux et d'objectiver de possibles biais au travers d'échantillons de concentrations connues. Cette démarche s'inscrit dans la logique d'accréditation des laboratoires (norme ISO15189).

- La standardisation : en l'état elle n'est toujours pas atteinte pour les dosages de cortisol et d'importantes variations inter-méthodes sont observées (2,10,12). Le suivi des patients doit donc considérer le recours à une même méthode de dosage afin de limiter les sources de variations lors de l'interprétation des résultats.

- Les valeurs de références : elles sont méthodes dépendantes et doivent être confirmées par les laboratoires (3,10). Des différences importantes peuvent être observées en fonction du sexe et lors de la grossesse (1,3). L'important biais lié au sexe pourrait être venir des variations de CBG (et surtout pendant la grossesse) (1,3).

- Des interférences pouvant altérer le dosage: différentes structures proches du cortisol comme la prednisolone, prednisone, corticostérone, cortisone, 11- desoxycortisol, 21-desoxycortisol, tétrahydrocortisol, tétrahydrocortisone, 6-méthylprednisolone, 17-hydroxyprogestérone ont été décrites comme pouvant être sources de résultats faussement positifs (réactivité croisée) avec les immunodosages utilisés pour la détermination du cortisol total (10,11,13,14). Les immunodosages, en raison du manque de spécificité des anticorps utilisés sont plus sujets aux interférences par des composés de structure chimique proche que la méthode basée sur la spectrométrie de masse qui vont pouvoir être beaucoup plus discriminantes en intégrant les rapports entre masse et charge des composés cibles. Néanmoins, des immunodosages de deuxième génération pour la détermination du cortisol sanguin utilisant des anticorps monoclonaux ont été développés récemment et permettent de réduire significativement les interférences tout en étant beaucoup plus standardisé vis-à-vis de la méthode de référence. Les réactivités croisées avec la méthylprednisolone et la prednisolone passant respectivement de 389% et 171% à 12% et 8% (10).

Notons que, comme évoqué ci-dessus, plusieurs laboratoires ont développé des méthodes de dosage par spectrométrie de masse afin d'améliorer la spécificité et la sensibilité de la mesure de cortisol sanguin (7,9,10). Néanmoins, l'accès à ces méthodes reste limité à certains laboratoires de référence.

## DOSAGE DU CORTISOL LIBRE

Le dosage du cortisol libre consiste en la quantification de la fraction de cortisol non liée aux protéines. Moins de 10% du cortisol n'est en effet pas lié aux protéines plasmatiques et représentent la fraction libre de l'hormone. La mesure du cortisol libre peut être intéressante pour des situations connues de variation de la CBG.

Certaines situations s'accompagnent en effet de modifications de la concentration plasmatique de la CBG, fluctuations aux répercussions immédiates sur la cortisolémie totale : la grossesse, les estrogènes à doses fortes (contraception oestroprogestative) stimulent la synthèse hépatique de la CBG. La concentration de celle-ci est diminuée au cours des hypothyroïdies, des néphropathies avec fuite protéique urinaire, de l'insuffisance hépato-cellulaire, des chocs septiques et en cas d'excès de glucocorticoïdes endogènes (syndrome de Cushing) ou exogène. L'exemple des patients septiques où il existe concomitamment une diminution de CBG et une stimulation de cet axe cortisol pourrait aussi être cité.

Les méthodes de dosages basées sur l'ultrafiltration ou dialyse à l'équilibre restent considérées comme les méthodes de référence, bien qu'elles soient techniquement difficiles et qu'elles nécessitent des locaux adaptés et un personnel expérimenté CBG (1,3). Pour ce dosage, une mesure directe par méthode automatisée n'est recommandée car manquant de sensibilité et de discrimination de la fraction libre. Dès lors, une autre façon

d'évaluer la fraction libre réside dans l'approximation au travers d'équations se basant sur les taux circulants de cortisol et de la CBG (1). L'équation de Coolens reste une référence pour cela.

## CONCLUSIONS

La mesure du cortisol plasmatique joue un rôle déterminant en cas de suspicion d'hyper- ou d'hypocorticisme et une attention particulière est nécessaire pour la sélection du dosage de cortisol le plus approprié par rapport aux attentes cliniques. Le processus de standardisation pour ce dosage n'est pas encore achevé et d'importantes variations inter-méthodes subsistent. Mentionnons aussi que la détermination cortisol sanguin peut être complétée par d'autres dosages comme les dosages cortisol urinaire et salivaire qui eux aussi ont connus une évolution importante ces dernières années. La relation clinico-biologique est donc très importante pour appréhender au mieux l'utilisation des différents dosages de cortisol.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Lors de l'évaluation d'un dosage de cortisol, il est important de connaître la spécificité et la sensibilité analytique de la méthode. Le processus de standardisation de ces dosages étant incomplet, les résultats entre les différents dosages ne sont pas transposables, les valeurs de références sont méthodes dépendantes et le suivi efficace du patient doit se baser sur des mesures obtenues par une même technique.



## RÉFÉRENCES

1. Dolomie-Fagour L, Corcuff JB. Is free plasmatic cortisol measurement useful in intensive care unit? *Ann Biol Clin (Paris)* 2008;66:31-41.
2. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, Spinella P, Cappellin E, De Palo EF. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem* 2009;42:1205-17.
3. Hawley JM, Owen LJ, Lockhart SJ, Monaghan PJ, Armston A, Chadwick CA *et al.* Serum Cortisol: An Up-To-Date Assessment of Routine Assay Performance. *Clin Chem* 2016;62:1220-9.
4. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD *et al.* Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364-89.
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-40.
6. Owen LJ, Adaway JE, Davies S, Neale S, El-Farhan N, Ducrocq D *et al.* Development of a rapid assay for the analysis of serum cortisol and its implementation into a routine service laboratory. *Ann Clin Biochem* 2013;50:345-52.
7. Hawley JM, Owen LJ, MacKenzie F, Russell C, Cowen S, Keevil BG. Candidate Reference Measurement Procedure for the Quantification of Total Serum Cortisol with LC-MS/MS. *Clin Chem* 2016;62:262-9.
8. Briegel J, Sprung CL, Annane D, Singer M, Keh D, Moreno R *et al.* Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009;35:2151-6.
9. Kirchhoff F, Briegel J, Vogeser M. Quantification of free serum cortisol based on equilibrium dialysis and isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2011;44:894-9.
10. Vogeser M, Kratzsch J, Ju BY, Bruegel M, Ceglarek U, Fiers T *et al.* Multicenter performance evaluation of a second generation cortisol assay. *Clin Chem Lab Med* 2016;j/cclm-print/cclm.
11. Maier B, Vogeser M. Target analyte quantification by isotope dilution LC-MS/MS directly referring to internal standard concentrations-validation for serum cortisol measurement. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:833-7.
12. El-Farhan N, Pickett A, Ducrocq D, Bailey C, Mitchem K, Morgan N *et al.* Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:673-80.
13. Klee GG. Interferences in hormone immunoassays. *Clin Lab Med* 2004;24:1-18.
14. Dodd AJ, Ducrocq DH, Neale SM, Wise MP, Mitchem KL, Armston A *et al.* The effect of serum matrix and gender on cortisol measurement by commonly used immunoassays. *Ann Clin Biochem* 2014;51:379-85.

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup> Pôle de recherche en Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Cliniques universitaires St-Luc and Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium.

<sup>2</sup> Department of Laboratory Medicine, Cliniques universitaires Saint-Luc and Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium.

## CORRESPONDANCE

Pr. DAMIEN GRUSON

Service de Biochimie Médicale  
Département des laboratoires cliniques  
Cliniques universitaires St-Luc  
Tour Rosalind Franklin,  
Avenue E. Mounier  
B-1200 Brussels, Belgium  
Phone +32-(0)2-7646747, fax +32-(0)2-7646930  
damien.gruson@uclouvain.be

Visualiser comment leur style de vie  
influence leurs valeurs glycémiques.  
C'est éclairant.

La gestion du diabète est sur le point d'être perçue sous un nouveau jour. Le lecteur de glycémie CONTOUR® NEXT ONE et l'application mobile CONTOUR® DIABETES sont connectés en continu pour enregistrer des valeurs glycémiques d'une précision remarquable.<sup>1,2</sup> Ce nouveau système permet aux patients de partager leurs données glycémiques avec vous, ce qui vous permettra d'avoir des échanges plus ciblés avec eux. De plus, ce système leur permet d'enregistrer leurs activités quotidiennes pour mieux visualiser comment celles-ci influencent leurs valeurs glycémiques. De cette façon, les patients pourront gérer leur diabète plus intelligemment.



Leur diabète, éclairé

**Contour  
next ONE**  
Système d'autosurveillance  
glycémique



Prenez contact avec votre représentant Ascensia pour obtenir plus d'information concernant le CONTOUR® NEXT ONE ou visitez [www.contournextone.be](http://www.contournextone.be)

**Références:** 1. CONTOUR® NEXT ONE mode d'emploi. 2. Christiansen M et al Accuracy and user performance evaluation of a new blood glucose monitoring system in development for use with CONTOUR® NEXT test strips. Poster présenté au 15ième Annual meeting of the Diabetes Technology society (DTS); Octobre 22-24, 2015; Bethesda, Maryland, USA

Ascensia, le logo Ascensia Diabetes Care et CONTOUR sont des marques commerciales d'Ascensia Diabetes Care Holdings AG. Apple et le logo Apple sont des marques commerciales d'Apple Inc. déposées aux Etats-Unis et dans d'autres pays. App Store est une marque de service d'Apple Inc. Google Play et le logo Google Play sont des marques commerciales de Google Inc.

©Copyright 2016 Ascensia Diabetes Care Holdings AG. Tous droits réservés. Date de publication: Août 2016 – Code: LMR-ADC-BE-201643-G-NL+FR

# Pubarche prématurée : quand faut-il s'inquiéter ?

Véronique Beauloye

## Premature pubarche : When should we be worried about ?

The occurrence of early pubic hair often causes concern to both families and physicians. Whereas, in the majority of cases, this is only a normal variant called premature adrenarche, this condition may also be related to potentially serious diseases, such as congenital adrenal hyperplasia, adrenal tumors, or gonadal tumors, which must be correctly diagnosed and managed appropriately.

### KEY WORDS

Pubarche, premature adrenarche, virilization, puberty

La survenue d'une pilosité pubienne précoce est souvent une source d'inquiétude, tant pour les familles que pour les médecins. Dans la majorité des cas, il ne s'agit que d'une variante de la normale ou prémature adrenarche. Cependant, cette situation peut être en rapport avec des pathologies potentiellement graves comme une hyperplasie congénitale des surrénales ou une tumeur surrénalienne ou gonadique qu'il convient de diagnostiquer et de prendre en charge.

## Que savons-nous à ce propos ?

L'apparition précoce d'une pilosité pubienne isolée est souvent confondue avec une puberté précoce.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article apporte une aide à la démarche diagnostique devant l'apparition d'une pilosité précoce chez l'enfant

## What is already known about the topic ?

The early development of pubic hair without other signs of virilization is often mistaken for central precocious puberty.

## What does this article bring up for us?

This article provides a framework to guide physicians in the diagnostic approach when confronted with the occurrence of early pubic hair in children.

## DÉFINITION

Le terme pubarche est un terme descriptif qui indique l'apparition d'une pilosité pubienne. Une pilosité axillaire peut être associée à la pilosité pubienne ou apparaître de manière isolée. La pubarche prématurée se définit comme l'apparition de longs poils noirs bouclés au niveau du pubis (et/ou axillaire) avant l'âge de 8 ans chez la fille et avant 9 ans chez le garçon. Cette entité ne doit pas être confondue avec un simple duvet, fréquent chez l'enfant ou une hypertrichose qui implique une pilosité s'étendant sur tout le corps comme on le voit dans certaines origines ethniques ou lors de l'utilisation de certains médicaments.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Les deux points essentiels de la démarche diagnostique consisteront à déterminer si l'apparition de la pilosité pubienne ( $\pm$  axillaire) précoce s'accompagne d'une accélération de croissance et si elle est isolée ou associée à d'autres signes soit de virilisation soit de puberté.

### A. ACCÉLÉRATION DE CROISSANCE ET AVANCE D'ÂGE OSSEUX

Toute accélération de croissance staturale et avance de l'âge osseux signe une imprégnation hormonale anormale (soit oestrogénique en cas de puberté précoce, soit androgénique en cas de virilisation).

Un élément clé de la démarche diagnostique est donc la reconstruction de la courbe de croissance (taille) à partir des données disponibles dans le carnet de santé de l'enfant ou de la visite médicale et la réalisation d'un âge osseux (radiographie de la main et du poignet gauche).

Si l'évolution de la taille de l'enfant croise les percentiles vers le haut (Figure 1), on parle d'accélération staturale. Il convient toujours de revoir les patients présentant une pubarche prématurée après 6 mois pour s'assurer qu'il n'y a pas d'accélération staturale.

La lecture de l'âge osseux est basée sur les épiphyses radiales et cubitales, les métacarpiens et les phalanges, en référence à l'atlas de Greulich et Pyle. À l'âge de 7-8 ans, une avance d'âge osseux est significative si l'âge osseux est avancé de 2 ans (+ 2DS) par rapport à l'âge chronologique (1).

## B. PUBARCHE ISOLÉE OU ASSOCIÉE À D'AUTRES SIGNES

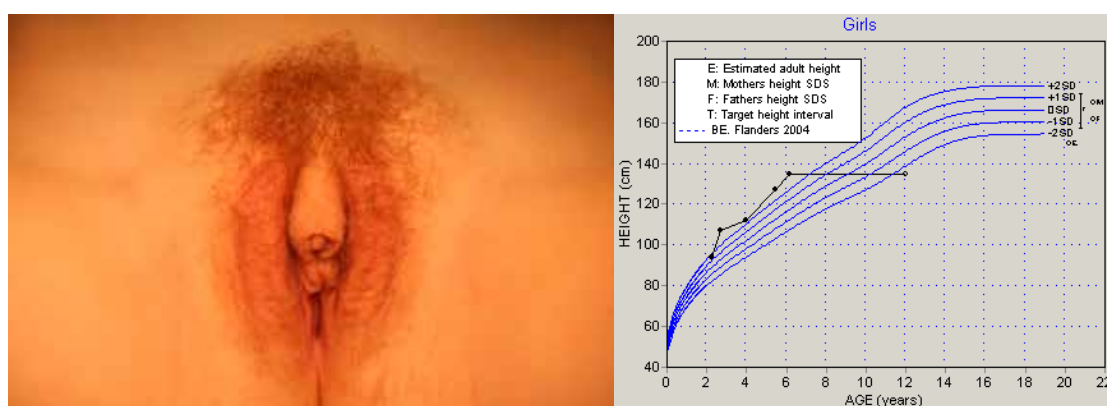
### I. Virilisation

Les signes de virilisation chez l'enfant sont la raucité de la voix, la clitoromégalie (Figure 1) chez la fille ou l'allongement de la verge chez le garçon (sans augmentation de volume des testicules). Ils sont le signe d'une imprégnation androgénique.

L'apparition rapidement progressive d'une pilosité pubienne, accompagnée d'acné, d'une accélération de la croissance, d'une hypertrophie clitoridienne chez la fille et d'une augmentation de volume de la verge chez le garçon doit faire éliminer une tumeur de la surrénale. Le plus souvent, il s'agit de tumeurs sécrétant des androgènes, mais parfois aussi du cortisol ou des estrogènes. Les dosages hormonaux très élevés (DHEAS (sulfate de déhydroépiandrosterone),  $\Delta 4$ -androstènedione, testostérone) et une échographie surrénalienne permettent un diagnostic rapide. Plus rarement, il s'agit de tumeurs ovariennes ou testiculaires (Leydigome) ou plus rarement encore de tumeurs sécrétant de l'HCG (Human Chorionic Gonadotrophin) (hépatoblastome).

Plus fréquemment, une pilosité pubienne dans l'enfance doit faire rechercher une forme classique (virilisante pure, accompagnée en général chez les filles d'une hypertrophie clitoridienne ou d'un allongement de la verge chez le garçon) ou plus souvent une forme non classique d'hyperplasie congénitale des surrénales. Le terme « hyperplasie congénitale des surrénales » (HCS) désigne un groupe de maladies autosomiques récessives, caractérisées par des défauts enzymatiques de la biosynthèse du cortisol. Le point commun de toutes ces affections est la diminution de la production de cortisol, qui entraîne une augmentation de la sécrétion d'ACTH hypophysaire et une hyperplasie des surrénales. La plus fréquente des HCS (95% des HCS), est causée par une mutation du gène CYP21A2 situé sur le chromosome 6p21.3 et codant pour une enzyme appelée la 21-hydroxylase. Le déficit d'activité de cette enzyme entraîne un blocage dans la production du cortisol et de l'aldostérone et, suite à la production exagérée d'ACTH qui en résulte, une accumulation considérable de précurseurs en amont de ce bloc qui sont transformés en androgènes (Figure 2). La sévérité de l'hyperplasie congénitale des surrénales dépend du degré du déficit en 21-hydroxylase c'est-à-dire de l'activité résiduelle de l'enzyme suite à la mutation. On distingue deux formes d'hyperplasie congénitale par déficit en 21-hydroxylase : les formes classiques (sévères) et non classiques (peu ou pas symptomatiques et de diagnostic tardif). Les formes classiques se présentent sous 2 formes : le plus souvent avec un syndrome de perte de sel (deux tiers des cas), soit sous forme virilisante pure. Les filles atteintes de formes classiques d'HCS sont diagnostiquées en prénatal ou à la naissance, devant une virilisation des organes génitaux externes de degré variable (allant de l'hypertrophie clitoridienne à un aspect masculin des organes génitaux externes sans gonade palpable), avec un utérus et des ovaires normaux. Les garçons atteints de formes classiques d'HCS avec perte de sel sont diagnostiqués vers la deuxième semaine de vie suite à une déshydratation ou une absence de prise de poids. Ils ne présentent aucune anomalie des organes génitaux externes.

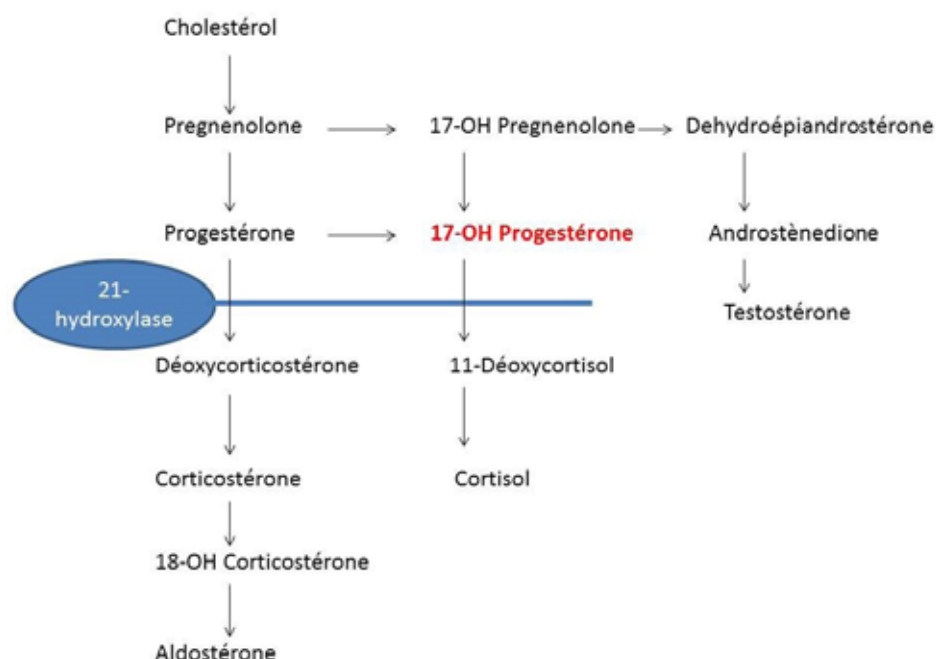
**Figure 1 : Hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase, forme virilisante pure chez une fille de 6 ans**



**(a) clitoromégalie et pubarche, (b) accélération de croissance staturale (•) et avance d'âge osseux (°)**



**Figure 2 Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens et action de la 21-hydroxylase**



Les formes virilisantes pures peuvent être diagnostiquées plus tardivement, habituellement entre 6 mois et 3-4 ans. Dans ce cas, la pubarche s'accompagne d'une virilisation (Figure 1), d'une accélération de croissance et d'une avance d'âge osseux.

Les formes non classiques se manifestent plus tardivement, vers l'âge de 7- 8 ans (pubarche, avance staturale et de maturation osseuse) tant chez la fille que chez le garçon, à l'adolescence ou l'âge adulte chez la femme (hirsutisme, a- ou oligoménorrhée, infertilité). Dans certains cas, ces formes non classiques peuvent être totalement asymptomatiques. Le diagnostic d'une HCS par déficit en 21-hydroxylase repose sur une augmentation de la 17-hydroxyprogesterone de base (8h du matin) et/ou après stimulation par l'ACTH. L'étude en biologie moléculaire du gène de la 21-hydroxylase (CYP21A2) viendra confirmer le diagnostic (2).

Une cause plus rare de virilisation est l'apport exogène d'androgènes par contact direct (main, peau, baiser) avec un parent ou grands-parents utilisant des gels de testostérone ou des crèmes anabolisantes pour la musculation.

## II. Puberté

L'apparition de la pilosité n'est pas isolée et s'accompagne du développement parallèle d'autres caractères sexuels. Les premières manifestations de la puberté sont le développement des seins chez la fille et l'augmentation du volume (> 4ml) des testicules chez le garçon. La pubarche ne survient que bien après.

La puberté précoce se définit non pas comme l'apparition d'une pubarche mais comme l'apparition d'un développement mammaire avant l'âge de 8 ans chez la fille et d'une augmentation du volume des testicules >4 ml avant 9 ans chez le garçon. La démarche diagnostic et la prise en charge des pubertés précoces ont été décrites dans un article précédent de cette revue (3).

## III. Prématuration adrénaire

L'adrénarchie correspond à la puberté de la glande surrénale. Les mécanismes d'initiation de la sécrétion des androgènes surrénaliens à l'adrénarchie sont différents de ceux qui régulent la gonadarchie et ne sont pas encore bien compris. Une augmentation de l'activité de la 17-hydroxylase et de la 17,20-lyase a été observée conjointement avec une réduction de l'activité de la 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase. Le diagnostic de prématuration adrénaire est un diagnostic d'élimination. La pubarche est isolée (une pilosité axillaire et /ou un changement d'odeur corporelle peuvent néanmoins être associés) et il n'y pas d'accélération de croissance. La prématuration adrénaire survient souvent vers 6 à 7 ans. Elle concerne les deux sexes, mais est trois fois plus fréquente chez la fille. Il existe parfois une petite avance d'âge osseux. L'échographie pelvienne chez la fille montre des organes génitaux internes impubères. Les dosages hormonaux retrouvent une augmentation des androgènes surrénaliens (DHEAS) circulants. Ces patients font une puberté normale. Aucun traitement n'est à envisager (4).

Cette entité était, jusqu'il y a peu, considérée comme une variante de la normale mais des données récentes suggèrent que cette situation pourrait être un signe annonciateur d'un syndrome métabolique ou précéder le développement d'ovaires polykystiques.

En fait, cette séquence – prémature adrénarche, syndrome métabolique, ovaires polykystiques) semble être plus fréquente lorsque la pubarche prématurée est précédée soit d'une croissance fœtale réduite (dysmaturité) suivie d'un rattrapage postnatal excessif en taille mais surtout en poids soit d'une prise de poids excessive dans la petite enfance. Le développement d'une insulinoresistance semble être un facteur clé dans l'ontogenèse de cette séquence d'événements. Chez les filles atteintes d'une pubarche prématurée ayant présenté un faible poids à la naissance suivi d'une croissance de rattrapage, des études récentes ont montré que la metformine peut inverser la progression vers l'hyperandrogénie ovarienne clinique, normaliser la composition corporelle et l'excès de graisse viscérale, et retarder la progression pubertaire sans atténuer la croissance linéaire et la minéralisation osseuse (5). Néanmoins, des études de suivi l'âge adulte sont nécessaire chez ces patientes pour déterminer les effets à long terme de la metformine ainsi que pour vérifier le maintien des avantages observés après l'arrêt du traitement.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les points clés de cet article sont :

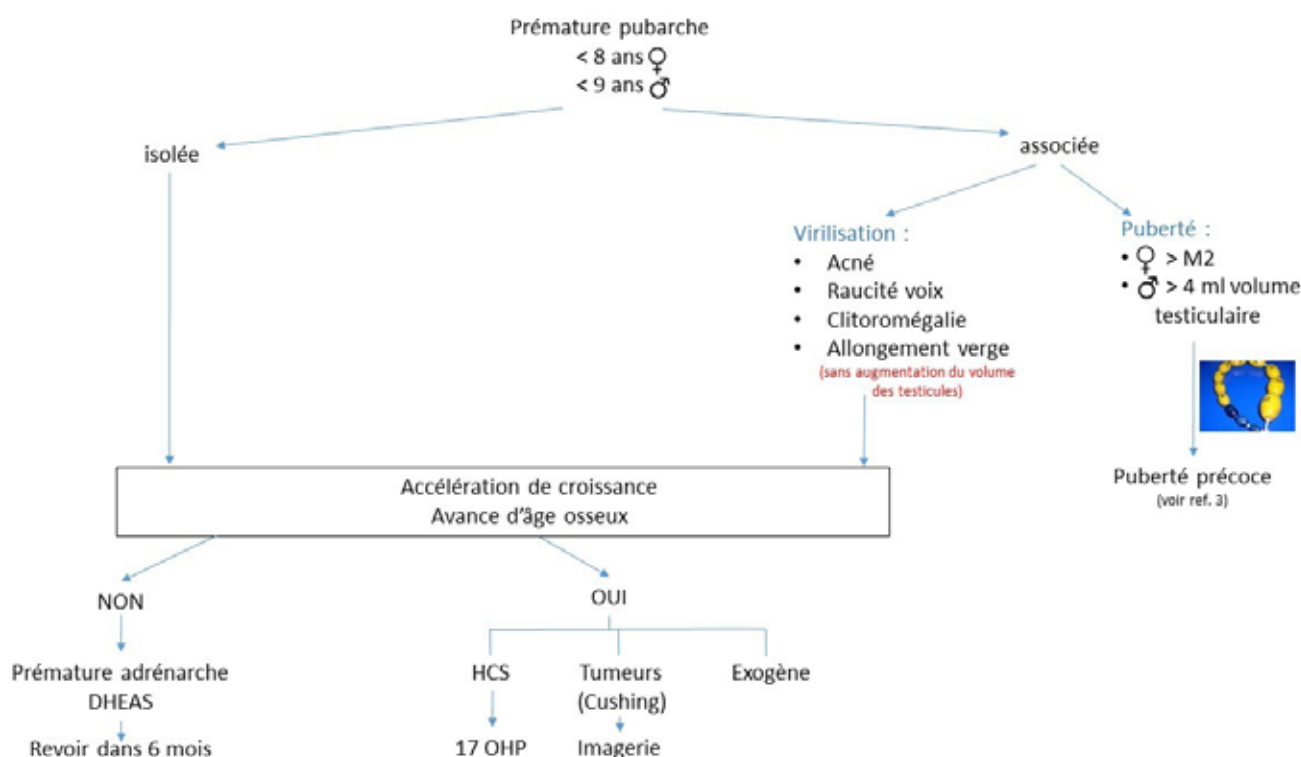
- Les premières manifestations de la puberté sont le développement des seins chez la fille et des testicules chez le garçon. Il ne faut donc pas confondre puberté et pubarche.
- Le diagnostic de prémature adrénarche est le diagnostic le plus fréquent mais est un diagnostic d'exclusion.
- L'accélération de la croissance staturale est un signe crucial à rechercher pour orienter le diagnostic.

La démarche clinique à suivre est résumée dans la figure 3.

## CONCLUSION

Une bonne compréhension de la physiopathologie ainsi qu'une étude complète des données cliniques et auxologiques de l'enfant permettent le plus souvent de rassurer la famille et de poser le diagnostic de prémature adrénarche, situation la plus fréquente. Parfois l'évolution clinique et les signes cliniques associés attirent l'attention et orientent le diagnostic vers des pathologies plus graves qui seront identifiées grâce à la biologie et l'imagerie.

**Figure 3** Orientation diagnostique devant une pubarche prématurée



DHEAS : déhydroépiandrostérone; HCS : hyperplasie congénitale des surrénales; 17-OHP : 17-hydroxyprogesterone

## RÉFÉRENCES

1. Bourguignon JP, Lebrethon MC. Approche algorithmique de la puberté précoce et tardive chez la fille. *Rev Med Liège* 1999 ; 54(5) : 362-6.
2. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzén EM, Sippell WG, Speiser PW; ESPE/ LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002; 58(4):188-95.
3. V. Beauloye. Pubertés précoces. *Louvain Med* 2013 ; 132 (9): 669-672.
4. Pauliina Utriainen, Salla Laakso, Jani Liimatta, Jarmo Jääskeläinen, Raimo Voutilainen. Premature Adrenarche – A Common Condition with Variable Presentation. *Horm Res Paediatr* 2015; 83:221–231.
5. Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia, and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5702-5.

## CORRESPONDANCE

Pr. VÉRONIQUE BEAULOYE

Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Unité d'endocrinologie pédiatrique  
Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles

# LES PATIENTS PEUVENT LE FAIRE SANS LANCETTES\*

Pour la Belgique, uniquement disponible en convention diabétique.

## FreeStyle Libre, système Flash du glucose

Un bref scan indolore vous montre:

- Votre valeur actuelle du glucose
- Jusqu'à 8 heures d'historique
- La variation et l'intensité du changement du taux de glucose pour prise de décisions éclairées.

Scan même à travers les vêtements.†



**FreeStyle**  
**Libre**

FLASH GLUCOSE MONITORING SYSTEM

Demandez plus d'information  
à votre convention diabétique

Pour en savoir plus surfez  
sur [www.FreeStyleLibre.be](http://www.FreeStyleLibre.be)

Renseignements (appel gratuit):

B 0800 167 72

L 8002 54 87

Chaque jour ouvrable entre 8.30h et 17h  
[www.abbottdiabetescare.be](http://www.abbottdiabetescare.be)



Pourquoi se **piquer**,  
quand on peut **scanner**?\*

 **Abbott**

\*Scanner le capteur ne requiert pas l'utilisation de lancettes.

†Le lecteur peut scanner à travers les vêtements jusqu'à 4 cm d'épaisseur.

‡La réalisation d'un test par prélèvement au bout du doigt à l'aide d'un lecteur de glycémie est nécessaire au moment des fluctuations rapides de la glycémie où le taux de glucose dans le liquide interstitiel ne reflète pas exactement le taux sanguin, ou si le système indique une hypoglycémie ou l'imminence d'une hypoglycémie, ou en cas de non-concordance des symptômes avec la lecture faite par le système.

FreeStyle et ses marques commerciales sont des modèles déposés par Abbott Diabetes Care dans diverses juridictions.



| Af                    |          |
|-----------------------|----------|
| VIPIDIA ® 28 x 25mg   | € 50,84  |
| VIPIDIA ® 98 x 25mg   | € 128,69 |
| VIPIDIA ® 28 x 12,5mg | € 41,06  |
| VIPIDIA ® 98 x 12,5mg | € 98,33  |
| VIPIDIA ® 28 x 6,25mg | € 41,06  |
| VIPIDIA ® 98 x 6,25mg | € 98,33  |

## Inhibiteur DPP-4 hautement sélectif<sup>1</sup>.

- **Seul** DPP-4-i avec une efficacité supérieure à une SU à 2 ans<sup>2</sup>
- **Seul** DPP-4-i avec sécurité CV établie chez les patients ayant présenté un SCA<sup>3</sup>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés-Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés-Vipidia 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient respectivement du benzoate d'alogliptine, équivalent à 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg d'alogliptine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés pelliculés rose clair, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-6.25 » à l'encre grise sur une face. Comprimés pelliculés jaunes, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-12.5 » à l'encre grise sur une face. Comprimés pelliculés rouge clair, ovales (mesurant environ 9,1 mm de long sur 5,1 mm de large), biconvexes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-25 » à l'encre grise sur une face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Vipidia est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique en association à d'autres médicaments hypoglycémisants, dont l'insuline, lorsque ceux-ci, associés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Pour les différents schémas posologiques, Vipidia existe en comprimés pelliculés dosés à 25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg. Adultes (18 ans et plus) La dose recommandée d'alogliptine est d'un comprimé de 25 mg une fois par jour en traitement adjuvant à la metformine, à une thiazolidinedione, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, ou en trithérapie en association à la metformine et à une thiazolidinedione ou de l'insuline. Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et/ou à une thiazolidinedione, la dose de metformine et/ou de la thiazolidinedione doit être maintenue, et Vipidia doit être administré de façon concomitante. Lorsque l'alogliptine est utilisée en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Des précautions doivent être prises lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et à une thiazolidinedione ; en effet, un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec cette trithérapie. En cas d'hypoglycémie, une réduction de la dose de la thiazolidinedione ou de la metformine peut être envisagée. La sécurité et l'efficacité de l'alogliptine utilisée en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été complètement établies. Populations particulières Sujet âgé (65 ans et plus) Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé. Toutefois, l'alogliptine doit être administrée avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Insuffisance rénale Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 à ≤ 80 ml/min), aucune adaptation de la posologie d'alogliptine n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 à ≤ 50 ml/min), la moitié de la dose d'alogliptine recommandée doit être administrée (12,5 mg par jour). Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, le quart de la dose d'alogliptine recommandée doit être administré (6,25 mg une fois par jour). L'alogliptine peut être administrée sans tenir compte du moment de la dialyse. Toutefois, l'expérience chez les patients nécessitant une dialyse rénale est limitée. En effet, l'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients dialysés. Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant l'instauration du traitement et régulièrement par la suite. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9). L'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de Vipidia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie orale. Vipidia doit être pris une fois par jour pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, notamment réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angioedème, à un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). **EFFETS INDESIRABLES** Résumé du profil de sécurité Les informations fournies sont basées sur un total de 9 405 patients atteints de diabète de type 2, dont 3 750 patients traités par 25 mg d'alogliptine et 2 476 patients traités par 12,5 mg d'alogliptine, qui ont participé aux études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo ou versus comparateur actif (une étude de phase 2 et 12 études de phase 3). De plus, une étude de tolérance cardiovasculaire a été menée chez 5 380 patients atteints de diabète de type 2 et d'un syndrome coronarien aiguë récent dont 2 701 ont été randomisés dans le bras alogliptine et 2 679 dans le bras placebo. Ces études ont évalué les effets de l'alogliptine sur le contrôle glycémique et sa sécurité en monothérapie, en association initiale à la metformine ou à une thiazolidinedione, et en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, à une thiazolidinedione (avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant) ou à l'insuline (avec ou sans metformine). Dans une analyse groupée des données de 13 études, l'incidence globale des effets indésirables, des effets indésirables graves et des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été comparable chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine a été les céphalées. La sécurité de l'alogliptine a été similaire chez les patients âgés (65 ans et plus) et non âgés (moins de 65 ans). Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : 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). Les effets indésirables observés dans des essais cliniques pivots contrôlés de phase 3 poolés portant sur l'alogliptine, en monothérapie et en association, incluent 5 659 patients). Effets indésirables observés dans des études cliniques pivots contrôlés contre placebo poolées. Infections et infestations, Infection des voies respiratoires supérieures : Fréquent - Rhinopharyngite : Fréquent; Affections du système nerveux, Céphalées : Fréquent; Affections gastro-intestinales, Douleur abdominale : Fréquent - Reflux gastro-œsophagien : Fréquent; Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Prurit : Fréquent - Rash : Fréquent. Surveillance après commercialisation. Effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément après commercialisation. Affections du système immunitaire, Hypersensibilité : Indéterminée; Affections gastro-intestinales, Pancréatite aiguë : Indéterminée; Affections hépatobiliaires, Dysfonction hépatique, dont insuffisance hépatique : Indéterminée; Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Lésions cutanées exfoliatives, dont syndrome de Stevens-Johnson : Indéterminée - Erythème polymorphe : Indéterminée - Angioedème : Indéterminée - Urticaire : Indéterminée. 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 les centres régionaux de pharmacovigilance. 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/pharmacie-medicament/index.html. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR** Plaquettes thermoformées en polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/polychlorure de vinyle (PVC) avec opercule en aluminium. Boîtes de 28 ou 98 comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Takeda Pharma A/S, Dybdal Alle 10, 2630 Taastrup, Danemark. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Vipidia 6,25 mg comprimés pelliculés : EU/1/13/844/003 (28 comprimés pelliculés), EU/1/13/844/008 (98 comprimés pelliculés), Vipidia 12,5 mg comprimés pelliculés : EU/1/13/844/012 (28 comprimés pelliculés), EU/1/13/844/017 (98 comprimés pelliculés), Vipidia 25 mg comprimés pelliculés : EU/1/13/844/021 (28 comprimés pelliculés), EU/1/13/844/026 (98 comprimés pelliculés). **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2015.

Vos patients diabétiques sont des patients **VIP**.

# Les communications intercellulaires dans le syndrome de Cushing d'origine surrénalienne : de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement de l'hypercortisolisme

Hervé Lefebvre

Intercellular communications in primary adrenal Cushing's syndrome : novel therapeutic targets for the management of hypercortisolism

Recent studies have demonstrated that most genetically-determined adrenal lesions responsible for Cushing's syndrome display abnormal cell differentiation resulting in the development of paracrine regulation loops that favor cortisol hypersecretion. In bilateral adrenal macronodular hyperplasia tissues, the causative gene mutations appear to lead to pseudo-gonadal differentiation of a subpopulation of adrenocortical cells, resulting in aberrant ACTH synthesis. In primary pigmented adrenocortical disease (PPNAD) and in some cortisol-secreting adenomas, activation of the protein kinase A (PKA) pathway is directly responsible for upregulation of the serotonergic signaling pathway. These original observations provide new insights into the pathophysiology of primary adrenal Cushing's syndrome. They also suggest that illicit intraadrenal paracrine regulatory mechanisms may be regarded as valuable targets for new pharmacological treatments of hypercortisolism. These original therapeutic approaches could represent valuable alternatives to adrenal surgery and the currently used anticortisol drugs which are responsible for various side-effects.

## KEY WORDS

Cushing's syndrome, hypercortisolism, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), adrenal hyperplasia, serotonin

Le syndrome de Cushing d'origine primitivement surrénalienne est lié à des hyperplasies nodulaires bilatérales ou des tumeurs corticosurrénales unilatérales cortisolo-sécrétantes qui s'inscrivent dans le vaste champ des maladies rares endocriniennes. Dans tous les cas, l'élévation de la cortisolémie exerce un rétrocontrôle négatif sur les cellules corticotropes hypophysaires aboutissant à un effondrement du taux plasmatique d'ACTH. Pour cette raison, il a longtemps été considéré que ces lésions étaient autonomes sur le plan fonctionnel. Depuis quelques années, les progrès de la génétique et le développement récent des approches de génomique tumorale ont permis des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie de ces affections en montrant la présence fréquente de mutations germinales ou somatiques chez les patients atteints de néoplasies surrénales cortisolo-sécrétantes (1). En particulier, des mutations affectant des protéines de la voie de l'AMP cyclique et conduisant à une hyperactivité de la protéine kinase A, ont été clairement identifiées au niveau germlinal dans la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (DMPS) et au niveau somatique dans les adénomes cortisolo-sécréteurs. Ces mutations, en activant la PKA, miment les effets stimulants de l'ACTH sur la sécrétion de cortisol et il est donc considéré qu'elles jouent un rôle majeur dans la genèse du syndrome de Cushing (2). Malgré tout, dans les formes familiales de DMPS, le suivi des sujets apparentés aux cas index et porteurs de la mutation causale de la maladie, montre que ces derniers peuvent présenter une sécrétion normale de cortisol alors même que le tissu surrénalien apparaît déjà dystrophique à l'imagerie abdominale. Il semble donc que des mécanismes additionnels soient souvent nécessaires pour le déclenchement de l'hypersecretion de glucocorticoïdes.

Dans les hyperplasies macronodulaires bilatérales des surrénales (HMBS), les études génétiques, menées initialement par l'équipe du Professeur Jérôme BERTHERAT à l'hôpital Cochin, ont montré qu'un tiers à la moitié des patients atteints, y compris dans les formes apparemment sporadiques, étaient porteurs d'une mutation hétérozygote du gène *ARMC5* dont le rôle physiologique est encore inconnu (3). *ARMC5* semble malgré tout se comporter comme un gène suppresseur de tumeur dans la mesure où les nodules surrénaux des sujets atteints sont le siège d'un second événement génétique purement somatique affectant l'allèle non muté au niveau germlinal et aboutissant donc à une inactivation complète du gène.

Cette double atteinte génétique paraît expliquer la croissance des

nodules d'hyperplasie. En revanche, son rôle dans le développement de l'hypercortisolisme paraît beaucoup moins évident dans la mesure où la répression du gène *ARMC5* dans des lignées corticosurréaliennes entraîne au contraire une inhibition de l'activité de la voie AMPc/PKA ainsi qu'une répression de la synthèse des enzymes de la stéroïdogénèse (4). Là encore, il semble hautement probable qu'un autre mécanisme, vraisemblablement favorisé par les anomalies génétiques, soit à l'origine de l'hypercortisolisme.

Nous savons, depuis les années 1990, que la sécrétion de cortisol par les HMBS ou les tumeurs surréaliennes responsables d'un syndrome de Cushing peut être stimulée de façon anormale par des récepteurs membranaires illicites, exprimés par les cellules corticosurréaliennes et pouvant être activés par des ligands circulants ou produits localement au sein des tissus surréaliens. Dans ce second cas, les anomalies observées aboutissent à la formation de véritables boucles de régulation paracrine intra-lésionnelles qui suppléent la baisse du taux de l'ACTH circulante (5). Au cours des dernières années, notre équipe s'est plus particulièrement intéressée à la production anormale d'ACTH dans les HMBS et à la voie de signalisation sérotoninergique dans la DMPS.

Dans les HMBS, nous avons pu observer l'expression anormale du précurseur de l'ACTH, la proopiomélanocortine ou POMC ainsi que l'ACTH elle-même dans une sous-population de cellules corticosurréaliennes présentes au sein des tissus (6). Les cellules ACTH-positives montrent les caractéristiques morphologiques habituelles des cellules stéroïdogènes et expriment plusieurs marqueurs de différenciation stéroïdogénique incluant le facteur SF1, le récepteur du HDL-cholestérol et la 17-hydroxylase. *A contrario*, ces cellules n'expriment pas le marqueur de différenciation corticotrope hypophysaire T-pit. Elles représentent par conséquent une sous-catégorie de cellules corticosurréaliennes stéroïdogènes exprimant anormalement l'ACTH. De façon intéressante, nous avons pu montrer que les cellules ACTH-positives étaient également marquées par des anticorps dirigés contre le marqueur gonadique insulino-like 3 (*INSL3*) indiquant ainsi que la synthèse d'ACTH pourrait résulter d'une différenciation illicite pseudo-gonadique de certaines cellules corticosurréaliennes (6). Cette observation est cohérente avec des données plus anciennes indiquant que les cellules stéroïdogènes gonadiques (cellules de Leydig et cellules ovariennes de la granulosa) sont capables d'exprimer la POMC et de synthétiser de l'ACTH. Comme les glandes surrénales et les gonades dérivent d'une même structure embryonnaire, le primordium adrénogonadique, il paraît vraisemblable que la présence de cellules pseudo-gonadiques dans les tissus surréaliens résulte d'une différenciation anormale du primordium adrénogonadique pendant l'embryogenèse précoce expliquant ainsi la bilatéralité des lésions.

Nos études *in vitro* ont également montré que l'ACTH

produite par les cellules pseudo-gonadiques stimule la sécrétion de cortisol de façon paracrine, l'incubation des tissus avec un antagoniste du récepteur de l'ACTH aboutissant à une chute de la sécrétion de cortisol. Contrairement à l'ACTH hypophysaire, l'ACTH intra-surréaliennne n'est pas influencée par les glucocorticoïdes. En revanche, la sécrétion d'ACTH des HMBS est stimulée par les ligands des récepteurs membranaires illicites tels que la sérotonine, la LH ou le GIP (6). Il semble donc que l'ACTH intra-surréaliennne constitue un intermédiaire et un amplificateur de l'action de plusieurs récepteurs illicites dans les HMBS.

La DMPS résulte le plus souvent de mutations d'une sous-unité régulatrice de la PKA, la sous-unité R1A (2). Ces mutations « perte de fonction » aboutissent à une hyperactivité constitutionnelle de la PKA dans les cellules corticosurréaliennes. Il a été par ailleurs montré que les tissus surréaliens de DMPS expriment anormalement des marqueurs de différenciation neuroendocrine tels que la synaptophysine et les enzymes impliquées dans la synthèse des catécholamines (7, 8). Il nous semblait donc possible que cette différenciation anormale puisse aboutir à l'émergence de régulations anormales de la sécrétion de cortisol impliquant des neurotransmetteurs, au sein même de ces tissus. Dans la glande surrénale normale, la sérotonine est produite par des mastocytes situés dans la région sous-capsulaire et, une fois libérée, vient stimuler la sécrétion d'aldostérone par un mécanisme paracrine. En revanche, la sérotonine n'influence que très peu la sécrétion de cortisol (9). Dans les DMPS, nous avons récemment montré que les cellules corticosurréaliennes expriment anormalement l'enzyme clé de la synthèse de sérotonine, la tryptophane hydroxylase, aboutissant à une production locale anormale de l'amine (10).

En outre, les tissus de DMPS expriment également de façon pathologique plusieurs types de récepteurs sérotoninergiques et sécrètent des quantités excessives de cortisol en réponse à la sérotonine. L'ensemble de ces anomalies moléculaires aboutit donc à la constitution d'une boucle de stimulation sérotoninergique paracrine intra-surréaliennne. Ce mécanisme strictement intralésionnel paraît impliqué dans la genèse de l'hypercortisolisme dans la mesure où les inhibiteurs de la tryptophane hydroxylase entraînent *in vitro* une baisse significative de la production de cortisol. Cette observation posait bien sûr la question du lien éventuel entre la mutation génétique initiale et l'apparition de ce système de régulation pathologique. Pour répondre à cette interrogation, nous avons pu inactiver l'expression de *PRKAR1A* dans une lignée de cellules corticosurréaliennes humaines, reproduisant donc l'anomalie génétique et ses conséquences observées chez les patients atteints de DMPS.

De façon intéressante, nous avons pu ainsi montrer que

l'activation de la PKA liée à la mutation de PRKAR1A déclenche la surexpression de la tryptophane hydroxylase et de récepteurs sérotoninergiques dans la lignée cellulaire permettant donc d'affirmer que l'activation de la voie de signalisation sérotoninergique dans les tissus est bien la conséquence de l'atteinte génétique (10).

L'ensemble de ces résultats montre que les lésions surrénaliennes génétiquement déterminées et responsables d'un hypercortisolisme présentent des anomalies de différenciation cellulaire aboutissant à l'apparition de boucles de régulation paracrine qui favorisent le développement de l'hypercortisolisme. Au cours de l'HMBS, les mutations causales semblent entraîner une différenciation pseudo-gonadique de certaines cellules corticosurrénaliennes conduisant à l'apparition d'une synthèse locale aberrante d'ACTH. Dans la DMPS, c'est l'activation de la voie de la PKA qui paraît directement responsable de l'émergence d'une boucle de régulation sérotoninergique très active.

Au-delà de l'intérêt cognitif de ces notions qui

enrichissent notre vision de la physiopathologie des lésions corticosurrénaliennes sécrétantes, de telles observations fournissent des cibles thérapeutiques prometteuses pour un traitement pharmacologique ciblé de l'hypercortisolisme. Ainsi, chez les patients atteints d'HMBS avec hypercortisolisme, il serait logique de tester les antagonistes du récepteur de l'ACTH en cours de développement. Le syndrome de Cushing satellite de la DMPS pourrait quant à lui être maîtrisé grâce à l'utilisation d'inhibiteurs périphériques de la synthèse de sérotonine (inhibiteurs de la tryptophane hydroxylase) dont certains d'entre eux font déjà l'objet d'études cliniques de phase III dans le cadre de la prise en charge du syndrome carcinoïde (11). Ces approches thérapeutiques originales pourraient constituer des alternatives précieuses à la chirurgie surrénalienne et aux anticortisoliques déjà disponibles mais qui posent malheureusement des problèmes de tolérance au long cours.



## RÉFÉRENCES

1. Espiard S, Bertherat J. The genetics of adrenocortical tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 311-34.
2. Stergiopoulos SG, Stratakis CA. Human tumors associated with Carney complex and germline PRKAR1A mutations: a protein kinase A disease! *FEBS Lett* 2003; 546: 59-64.
3. Assié G, Libé R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 2013; 369: 2105-2114.
4. Drougat L, Espiard S, Doly S, Rodriguez S, Rizk-Rabin M, Libé R, et al. Functional study of ARMC5 (armadillo repeat containing 5), a new tumour suppressor gene involved in primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *17th European Congress of Endocrinology, Ireland, Dublin, May, 16-20th, 2015*.
5. Lefebvre H, Prévost G, Louiset E. Autocrine/paracrine regulatory mechanisms in adrenocortical neoplasms responsible for primary adrenal hypercorticism. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: R115-R138.
6. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomi-gni M, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013; 369: 2115-2125.
7. Stratakis CA, Carney JA, Kirschner LS, Willenberg HS, Brauer S, Ehrhart-Bornstein M et al. Synaptophysin immunoreactivity in primary pigmented nodular adrenocortical disease: neuroendocrine properties of tumors associated with Carney complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1122-1128.
8. Horvath A, Mathyakina L, Vong Q, Baxendale V, Pang AL, et al. Serial analysis of gene expression in adrenocortical hyperplasia caused by a germline PRKAR1A mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 584-596.
9. Lefebvre H, Duparc C, Prévost G, Zennaro MC, Bertherat J, Louiset E. Paracrine control of steroidogenesis by serotonin in adrenocortical neoplasms. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 408: 198-204.
10. Bram Z, Louiset E, Ragazzon B, Renouf S, Wils J, Duparc C, et al. PKA regulatory subunit 1A inactivating mutation induces serotonin signaling in primary pigmented nodular adrenal disease. *JCI Insight* 2016; 1: e87958.
11. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 2017; 35: 14-23.

## CORRESPONDANCE

Pr. HERVÉ LEFEBVRE

INSERM U1239

Service d'Endocrinologie

Diabète et Maladies Métaboliques

Centre Hospitalier Universitaire de Rouen - France

herve.lefebvre@chu-rouen.fr

**Toujeo 300 U/mL**, solution injectable en stylo prérempli (SoloStar®)

**Composition:** insuline glargine 300 U/mL. **Forme pharmaceutiques:** solution injectable en stylo prérempli (SoloStar®). Solution claire, incolore. **Indication:** traitement du diabète sucré de l'adulte. **Posologie et mode d'administration:** Toujeo est une insuline basale, qui doit être administrée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. Le schéma posologique (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 1, Toujeo doit être associé avec une insuline rapide pour couvrir les besoins en insuline prandiale. Chez les patients atteints de diabète de type 2, Toujeo peut également être associé à d'autres médicaments antidiabétiques. L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à Toujeo et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline. **Flexibilité dans le moment d'administration:** lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer Toujeo jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel. Il est conseillé aux patients qui ont oublié une dose de

contrôler leur glycémie et de reprendre ensuite leur schéma d'administration habituel à une injection par jour. Les patients doivent être informés de ne pas s'injecter de dose double pour compenser la dose oubliée. **Phase d'initiation: Patients diabétiques de type 1 :** Toujeo doit être administré une fois par jour avec une insuline prandiale et nécessite des ajustements individuels de dose. **Patients diabétiques de type 2 :** la dose d'initiation recommandée est de 0,2 U/kg, suivie par des ajustements individuels de dose. **Transition entre l'insuline glargine 100 unités/mL et Toujeo:** l'insuline glargine 100 U/mL et Toujeo ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas directement interchangeables. La transition de l'insuline glargine 100 U/mL à Toujeo peut se faire unité par unité, mais une dose plus élevée de Toujeo (hausse de 10-18% approximativement) peut être nécessaire pour atteindre les niveaux de glycémie plasmatique cibles. La transition de Toujeo à l'insuline glargine 100 U/mL peut nécessiter une diminution de dose (baisse de 20 % approximativement) pour réduire le risque d'hypoglycémie. Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. **Transition d'autres insulines basales à Toujeo:** lorsque l'on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par Toujeo, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline basale et d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologies des antidiabétiques oraux associés). La transition d'une insuline basale administrée une fois par jour à Toujeo administrée une fois par jour peut se faire unité par unité, à partir de la dose de l'insuline basale précédemment administrée. Pour la transition d'une insuline basale administrée 2 fois par jour à Toujeo administrée une fois par jour, la dose initiale recommandée de Toujeo doit correspondre à 80% de la dose totale d'insuline basale journalière précédemment administrée, qui est désormais interrompue. Les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec Toujeo. Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre cir-

constance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie. **Transition de**

**Toujeo à d'autres insulines basales:** il est recommandé d'assurer une surveillance médicale et métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit qui remplace Toujeo. **Populations particulières:** Toujeo peut être utilisé chez le sujet âgé, le patient souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique. **Sujet âgé (≥ 65 ans):** chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. **Insuffisance rénale:** chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline. **Insuffisance hépatique:** chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline

peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de Toujeo n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** par voie sous-cutanée. Toujeo ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère. Toujeo ne doit pas être utilisé avec une pompe à insuline. Les instructions d'utilisation mentionnées dans la notice doivent être lues avec attention avant toute utilisation de SoloStar®. **Contre-indications:** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** l'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000 ; fréquence indéterminée: ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets in-

**Toujeo® SoloStar (5 x 1,5 mL) = PP € 76,74**

  
**Toujeo®**  
insulin glargine 300U/mL

Pour vos patients adultes  
atteints de diabète  
de type 1 ou 2

Une nouvelle  
génération  
d'insuline glargine



SANOFI DIABÈTE 

désirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** très fréquent: hypoglycémie. **Affections du système immunitaire:** rare: réactions allergiques. **Affections du système nerveux:** très rare: dysgueusie. **Affections oculaires:** rare: altération de la vision et rétinopathie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** fréquent: lipohypertrophie; peu fréquent: lipatrophie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** très rare: myalgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** fréquent: réactions au site d'injection; rare: oedème. **Statut légal de délivrance :** médicament soumis à prescription médicale. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne. **Numéro d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/00/133/035 (5 stylos SoloStar®). **Date de mise à jour du texte :** 09/2016

# Usage des glucocorticoïdes synthétiques : effets secondaires en pratique clinique

Dominique Maiter

## Use of synthetic glucocorticoids : undesirable effects in clinical practice

Multiple factors may account for the chronic toxicity of synthetic glucocorticoids (GCs), which are (too) widely prescribed in clinical practice. The relative potency of the GCs used, daily dose administered, duration of treatment, route and time of administration, as well as individual factors like age, genetic factors, or significant co-morbidity, such as renal or hepatic failure, determine the delay in the occurrence of potentially serious complications, including the suppression of the corticotropic axis. The concomitant use of drugs affecting the metabolism and/or the action of these glucocorticoids must also be considered. While the selected treatment strategy should take into account all these factors, it must also consider the desired effects and proofs of efficacy. Whenever possible, short-term treatment or non-systemic administration of glucocorticoids should be preferred. Iatrogenic Cushing's syndrome is characterized by specific complications, including posterior subcapsular cataract, benign intracranial hypertension, osteonecrosis of the femoral and humeral heads, tendon ruptures, pancreatitis or psychotic crisis. Suppression of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis can be assumed in patients receiving over 16mg of methylprednisolone per day (or equivalent dose) for at least 6 weeks and in those exhibiting clinical Cushing's syndrome. On the contrary, this condition is rather unlikely in patients receiving nonparenteral corticosteroids for less than 3 weeks. In other situations, adrenal function must be assessed before considering glucocorticoid withdrawal. This comprises the measurement of morning plasma cortisol levels, in addition to a short corticotropin (ACTH) stimulation test. If the results confirm either complete or partial suppression of the HPA axis, treatment with hydrocortisone (20mg/day in the morning) should be administered until recovery of adrenocortical function.

### KEY WORDS

Corticotherapy, glucocorticoids, methylprednisolone, Cushing's syndrome, adrenal insufficiency

De multiples facteurs peuvent rendre compte de la toxicité chronique plus ou moins importante des glucocorticoïdes (GC) de synthèse, qui sont très (trop) largement utilisés en pratique clinique. La puissance relative du GC utilisé, la dose quotidienne administrée et la durée du traitement, la voie et le moment de l'administration, ainsi que des facteurs individuels tels que l'âge, des facteurs génétiques ou une comorbidité importante comme une insuffisance rénale ou hépatique, déterminent le délai de survenue de complications potentiellement graves, incluant la suppression de l'axe corticotrope. Il faut aussi tenir compte de la prise de médicaments affectant le métabolisme et/ou l'action de ces glucocorticoïdes et capables de potentialiser ainsi leur toxicité. Le traitement proposé devra donc tenir compte de tous ces facteurs, de l'efficacité démontrée et souhaitée dans l'indication considérée, et préférer si possible des traitements de courte durée ou non systémiques.

Le syndrome de Cushing iatrogène se caractérise par certaines complications particulières comme la cataracte sous-capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou une crise psychotique. Une suppression de l'axe corticotrope peut être assumée si le traitement a comporté une dose quotidienne équivalente à 16 mg de méthylprednisolone ou plus pendant au moins 6 semaines et chez les patients qui ont développé un syndrome de Cushing clinique. Elle n'est jamais présente quand le traitement a duré moins de 3 semaines. Dans les autres cas, la fonction cortico-surrénalienne devra être évaluée par un dosage du cortisol matinal et, éventuellement, la réalisation d'un test de stimulation par ACTH (Synacthen®). Si les résultats confirment la suppression complète ou partielle de l'axe corticotrope, un traitement par hydrocortisone (20 mg/jour le matin) devra être administré jusqu'à la récupération d'une fonction cortico-surrénalienne suffisante.

## EN PRATIQUE

Tout traitement chronique par glucocorticoïdes peut entraîner des complications sévères ou invalidantes. Les principaux facteurs qui conditionnent cette toxicité sont le profil pharmacologique du stéroïde utilisé, la dose et la durée d'administration, la voie et le moment de l'administration ainsi que des facteurs de susceptibilité individuels, notamment liés à l'âge, la capacité de métabolisation des stéroïdes et les maladies et traitements associés. Outre le syndrome de Cushing iatrogène, une suppression complète de l'axe corticotrope peut survenir, avec risque d'insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt du traitement. Nous proposons dans cet article un schéma standard de sevrage en glucocorticoïdes pour éviter cette complication.

## INTRODUCTION

L'utilisation des glucocorticoïdes (GC) de synthèse reste aujourd'hui très largement répandue en pratique médicale courante pour traiter diverses affections aiguës ou chroniques, principalement des réactions allergiques, des états inflammatoires chroniques, diverses maladies impliquant le système immunitaire, certains cancers ou comme immunosuppresseur en transplantation. On estime ainsi que dans la population générale, environ 1% des individus sont traités par GC (1,2). A titre d'exemple, en 2015, plus de 77.000.000 doses journalières standard (DDD) de corticostéroïdes avaient été prescrites en Belgique pour un montant total de 26.338.000 euros (3). Cette classe médicamenteuse occupait le 14<sup>ème</sup> rang en termes de DDD et le 31<sup>ème</sup> rang en termes de dépenses publiques. Si les glucocorticoïdes sont effectivement des médicaments particulièrement efficaces dans de nombreuses circonstances, ils ont aussi des effets secondaires majeurs qu'il est nécessaire de connaître et d'éviter autant que faire se peut. Nous reverrons dans cet article les principaux facteurs qui conditionnent la toxicité des GC de synthèse ainsi que les effets secondaires observés. Nous discuterons aussi des risques d'insuffisance cortico-surrénalienne secondaire lors de l'arrêt du traitement et comment l'éviter. Pour d'autres aspects, le lecteur est invité à se référer à une publication antérieure dans ce journal (4).

## CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES PRINCIPAUX GLUCOCORTICOÏDES DE SYNTHÈSE

Le Tableau 1 reprend les principaux GCs de synthèse utilisés en clinique et détaille l'équivalence de doses par rapport au cortisol (hydrocortisone), concernant leur effet anti-inflammatoire et leur activité minéralocorticoïde, ainsi que les principales caractéristiques pharmacocinétiques (5). La 9-alpha-fluoro-hydrocortisone qui est essentiellement un minéralocorticoïde, est également indiquée à titre comparatif.

De manière générale, ces molécules ne diffèrent que par de minimes modifications chimiques, qui ont toutefois d'importantes conséquences sur les propriétés de l'hormone, telles que l'absence de sa liaison à sa protéine porteuse (la cortisol binding globulin (CBG) ou transcortine), une demi-vie prolongée, ou encore une sensibilité variable à l'action de la 11-beta-hydroxysteroid-déshydrogénase type 2 qui empêche une activité minéralocorticoïde trop importante au niveau du rein.

Ceci explique les diverses propriétés de ces médicaments (Tableau 1).

- Par rapport à l'hydrocortisone naturelle, la prednisone a une activité anti-inflammatoire 4 fois plus puissante, une demi-vie 2 fois plus longue et la même activité minéralocorticoïde.

- La méthylprednisolone et la triamcinolone ont une durée d'action fort similaire à la prednisone, une activité anti-inflammatoire un peu plus importante et diffèrent entre eux par leur activité minéralocorticoïde (nulle pour la triamcinolone).

**Tableau 1 Comparaison des principaux glucocorticoïdes de synthèse**

|                      | DOSE<br>ÉQUIVALENTE<br>(MG) | ACTIVITÉ ANTI-<br>INFLAMMATOIRE<br>RELATIVE | ACTIVITÉ<br>MINÉRALOCORTICOÏDE<br>RELATIVE | DEMI-VIE<br>PLASMATIQUE<br>(MINUTES) | DURÉE D'ACTION<br>BIOLOGIQUE<br>(HEURES) |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| Hydrocortisone       | 20                          | 1                                           | 1                                          | 80-120                               | 8                                        |
| Acétate de cortisone | 25                          | 0,8                                         | 0,8                                        | 80-120                               | 8                                        |
| Prednisone           | 5                           | 4                                           | 0,8                                        | 200                                  | 16-36                                    |
| Méthylprednisolone   | 4                           | 5                                           | 0,5                                        | 120-300                              | 16-36                                    |
| Triamcinolone        | 4                           | 5                                           | 0                                          | 150-350                              | 16-36                                    |
| Betaméthasone        | 0,75                        | 25                                          | 0                                          | 150-350                              | 16-36                                    |
| Dexaméthasone        | 0,60                        | 30                                          | 0                                          | 150 à >300                           | 36-72                                    |
| Fludrocortisone      | -                           |                                             | 200                                        | 150-300                              | 16-36                                    |

L'équivalence des doses se rapporte à l'administration orale ou intraveineuse des stéroïdes. L'activité anti-inflammatoire et l'activité minéralocorticoïde sont exprimées par rapport à celles du cortisol (données obtenues à partir d'expérimentations in vitro). La prednisone et la méthylprednisolone sont de puissants glucocorticoïdes et de faibles minéralocorticoïdes. La triamcinolone, la betaméthasone et la dexaméthasone n'ont pas d'activité minéralocorticoïde. La fludrocortisone n'est utilisée que comme minéralocorticoïde (adapté d'après la référence 4).



- La dexaméthasone et la betaméthasone sont des GC très puissants, avec une longue demi-vie et qui sont dépourvus d'activité minéralocorticoïde.
- La 9-alpha-fluoro-hydrocortisone (ou fludrocortisone) n'a quasi que des effets minéralocorticoïdes et est utilisée comme substitut de l'aldostérone.

## FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICITÉ DES GLUCOCORTICOÏDES

Outre les différences concernant les propriétés pharmacologiques des glucocorticoïdes utilisés, de nombreux facteurs peuvent affecter les effets (bénéfiques et toxiques) de ces médicaments chez un sujet donné.

### 1) LA DOSE

Les doses équivalentes à une dose de 20 mg d'hydrocortisone (considérée comme physiologique) sont indiquées dans le Tableau 1 pour les principaux GC de synthèse. Toutefois, même à ces doses dites – à tort – « physiologiques », ces traitements doivent être considérés comme pharmacologiques du fait de leur demi-vie augmentée et des effets secondaires sont possibles, notamment au niveau osseux (6). Inversement, une faible dose d'un GC de synthèse prise de manière chronique (exemple : 4 mg de méthylprednisolone ou Medrol® par jour) ne met pas le patient à l'abri d'une insuffisance surrénalienne relative en cas d'affection aiguë sévère augmentant les besoins en cortisol de l'organisme.

### 2) LA DURÉE D'UTILISATION

De fortes doses de méthylprednisolone (0,5 à 1 g) administrées par voie intraveineuse pendant quelques jours (la « pulse therapy ») entraînent peu de risques de complications (rares cas d'arythmie cardiaque chez des patients prédisposés et/ou avec hypokaliémie sévère) et n'induisent pas de suppression de l'axe corticotrope. Ce schéma est utilisé en cas de rejet aigu, de glomérulonéphrite rapidement progressive, de néphrite lupique, de névrite optique sévère avec risque de cécité, ou d'autre affection auto-immune avec complication grave. Les mécanismes impliquent notamment une suppression rapide de la production de cytokines (7).

À l'inverse, l'utilisation prolongée (plus de 4 semaines) d'un GC de synthèse, même à faibles doses, expose le patient aux diverses complications de la corticothérapie chronique et à une inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien (axe HPA) (8,9). L'indication doit donc toujours être bien réfléchie et des critères objectifs de réponse doivent être exigés. Outre l'effet placebo, les corticoïdes entraînent en effet généralement une sensation de mieux-être non spécifique au début du traitement.

### 3) LA VOIE D'ADMINISTRATION

La voie orale est la plus communément utilisée en cas de traitement d'une affection chronique et entraîne des effets systémiques importants. La plupart des corticoïdes sont absorbés rapidement en moins de 30 minutes. La voie rectale est équivalente à la voie orale en termes de toxicité systémique.

Les voies non-systémiques doivent bien évidemment être préférées quand un traitement efficace peut être obtenu en délivrant localement une forte concentration du stéroïde. Sont ainsi utilisés très couramment des GC inhalés (rhinite allergique, sinusite chronique, asthme, ...), injectés en intra- ou péri-articulaire (arthrite ou périarthrite inflammatoire), en périodurale ou appliqués localement au niveau de la peau (affections cutanées inflammatoires ou allergiques). Certaines mises en garde sont cependant nécessaires concernant cet usage topique ou loco-régional.

Les GC administrés par injection intra-articulaire, péri-articulaire ou périodurale sont toujours absorbés par voie systémique, souvent de manière lente et prolongée, et d'autant plus que le site injecté est inflammatoire. Leurs effets généraux sont donc loin d'être négligeables et chez des patients fragiles ou sensibles, une seule injection d'une forte dose de dexaméthasone, betaméthasone ou triamcinolone peut induire un syndrome de Cushing (10) !

Tous les GC inhalés ou topiques sont également résorbés partiellement et peuvent induire des effets secondaires et/ou une suppression de l'axe corticotrope lorsqu'ils sont appliqués en grandes quantités (11). Ainsi, les personnes adultes qui inhalent plus de 1500 µg/jour de bécloéthasone (Qvar®), budésonide (Budesonide®, Pulmicort®) ou de fluticasone (Flixotide® et Flixonase®) sont à risque. Chez les enfants, des doses supérieures à 400 µg/jour sont déjà potentiellement toxiques.

Concernant les préparations à usage dermatologique, on distingue les agents puissants (catégorie III : fluticasone, mométhasone, diflucortolone, méthyl-prednisolone) et très puissants (catégorie IV : clobétasol et bétaméthasone). L'absorption cutanée dépend de la surface d'exposition, de la présence d'un agent augmentant la perméabilité cutanée, de l'état inflammatoire de la peau et de l'âge du patient (les sujets très jeunes et très âgés sont plus exposés).

### 4) LE MOMENT DE L'ADMINISTRATION

L'administration d'un corticoïde le soir inhibe davantage le pic nocturne d'ACTH et induit dès lors plus rapidement une suppression de l'axe corticotrope. Le traitement alterné (administration 1 jour/2) a été proposé pour éviter cette suppression et diminuer les effets secondaires (12). En pratique, il est rarement possible d'assurer un traitement efficace sans administrer le glucocorticoïde de manière quotidienne.

## 5) DES FACTEURS INDIVIDUELS

La métabolisation des glucocorticoïdes est variable d'un sujet à l'autre et plus elle est ralentie, plus le risque de toxicité est important. Ceci a notamment été bien démontré pour la prednisone (13).

Un âge jeune ou avancé, la présence d'une insuffisance rénale, d'une insuffisance hépatique, d'une malnutrition ou une maladie invalidante sont autant de facteurs augmentant le risque de complications et le traitement doit être bien réfléchi et adapté.

## 6) DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante de médicaments qui ralentissent le métabolisme des GC augmente leur toxicité. Ce sont principalement les inhibiteurs de l'enzyme hépatique CYP3A4 comme les azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, télithromycine) ainsi que les inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement des infections par HIV (ritonavir, indinavir, atazanavir, darunavir, nelfinavir, telaprevir,...) (9,10,14).

Les oestro-progestatifs et les immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus, everolimus) augmentent aussi l'exposition aux corticoïdes et peuvent donc induire l'apparition d'une toxicité.

Les quinolones (ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine...) administrés conjointement aux glucocorticoïdes augmentent le risque de rupture tendineuse pour des raisons encore mal comprises.

## EFFETS SECONDAIRES DES GLUCOCORTICOÏDES

### 1) LE SYNDROME DE CUSHING IATROGÈNE

Les principaux symptômes et signes généraux d'un excès chronique en glucocorticoïdes ou syndrome de Cushing sont connus et ont déjà été détaillés antérieurement (4). Les effets secondaires les plus fréquents sont la prise de poids et la redistribution centrale du tissu adipeux (visage lunaire, 'gros ventre'...), les effets cutanés et les troubles neuropsychiatriques (qui touchent plus de 50% des patients) (15,16). Ils peuvent apparaître endéans les deux premiers mois d'un traitement par GC à doses pharmacologiques. Ils sont plus fréquents dès que la dose est supérieure à 8 mg de méthylprednisolone (ou équivalent) par jour.

Certaines complications particulières ne surviennent pratiquement que dans les cas d'exposition à de fortes doses de glucocorticoïdes de synthèse et sont très rares en cas d'hypercorticisme endogène. Ces complications (indiquées dans le Tableau 2) incluent notamment un glaucome (ou son aggravation), une cataracte sous-capsulaire postérieure, une hypertension intracrânienne bénigne, une nécrose aseptique des têtes fémorales ou humérales, des ruptures tendineuses, une pancréatite ou un état psychotique (9,15). Elles sont liées à la sévérité, la brutalité d'installation et la durée de l'excès en GC au niveau de ces organes. L'ostéoporose est également un problème majeur.

Les problèmes digestifs (gastrite, ulcère gastro-duodéal) surviennent principalement chez des patients traités conjointement par aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**Tableau 2 Principaux effets secondaires spécifiquement liés à la prise de glucocorticoïdes de synthèse**

|                            |                                                                                                                             |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ostéo-articulaires</b>  | Ostéoporose sévère avec tassements vertébraux*<br>Ostéonécrose aseptique des hanches ou des épaules<br>Ruptures tendineuses |
| <b>Digestifs</b>           | Pancréatite aiguë<br>Ulcère gastro-duodéal, perforation gastrique                                                           |
| <b>Neuropsychiatriques</b> | Etat maniaque, crise psychotique<br>Hypertension intracrânienne                                                             |
| <b>Infectieux</b>          | Infections opportunistes<br>Zona (ophtalmique !)                                                                            |
| <b>Ophtalmologiques</b>    | Cataracte sous-capsulaire postérieure<br>Glaucome aigu<br>Exophtalmie<br>Chorio-rétinite séreuse centrale                   |

\* Des tassements vertébraux peuvent survenir même en l'absence d'ostéoporose lombaire, impliquant une désorganisation de l'architecture osseuse.

Une prophylaxie par inhibiteurs de la pompe à protons est recommandée dans ces cas-là ou en situation de stress (post-opératoire par exemple) mais pas en cas de seul traitement par GC dans les conditions standard (14).

Enfin, il faut noter que le risque de mortalité (toutes causes confondues) est majoré mais probablement influencé aussi par la pathologie sous-jacente.

## 2) LA SUPPRESSION DE L'AXE CORTICOTROPE

Les GC exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope. Ils inhibent la sécrétion d'ACTH et en aval celles du cortisol et des androgènes surrénaliens (principalement la déhydroépiandrostérone ou DHEA). Si ces effets se prolongent (en général plus de 4 semaines), il s'en suit une atrophie ± durable du cortex surrénalien et le risque d'une insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt brutal du traitement.

Des études récentes ont bien démontré une relation entre le risque de suppression de l'axe HPA et la dose ou la durée du traitement par GC (17). On considère en général que la suppression de l'axe corticotrope (HPA) est improbable si le GC (quel qu'il soit) a été administré moins de 3 semaines ou si le traitement a été alterné (1 jour/2) avec une dose de 10 mg ou moins de prednisone (ou équivalent).

En revanche, elle est quasi certaine lors de l'administration d'une dose quotidienne de 20 mg ou plus de prednisone (ou équivalent) pendant plus de 6 semaines ; lors de l'administration d'une dose  $\geq$  5 mg de prednisolone au coucher pendant plusieurs mois; et chez tout patient qui a développé un syndrome de Cushing clinique (9). Ces patients ne doivent même pas être testés mais considérés comme étant en insuffisance surrénalienne secondaire. Si leur traitement par GC est arrêté, ils doivent être traités par hydrocortisone (20 mg/jour) jusqu'à récupération d'une fonction surrénalienne correcte et les mêmes précautions doivent être prises que dans la maladie d'Addison (18).

Pour les patients ne relevant pas de ces deux premières catégories (prise du GC pendant 3 à 6 semaines, prise de méthylprednisolone 4-8 mg/jour pendant quelques mois, prise prolongée d'un traitement local à relativement fortes doses, etc...), l'axe HPA doit être évalué avant l'arrêt du traitement, quand la dose du GC a été diminuée à la plus faible dose (généralement 5 mg de prednisone ou 4 mg de méthyl-prednisolone par jour).

Ceci se fait d'abord par le simple dosage du cortisol matinal. S'il est inférieur à 6  $\mu$ g/dl, le patient doit être considéré en insuffisance cortico-surrénalienne complète; s'il est supérieur à 20  $\mu$ g/dl, il n'y a pas d'insuffisance.

Entre ces valeurs (cortisol matinal 6-19  $\mu$ g/dl), il est utile de réaliser un test de stimulation à l'ACTH (Synacthen® 250  $\mu$ g iv) qui doit augmenter les valeurs de cortisol au-delà de 20  $\mu$ g/dl après 1 heure. En fonction des valeurs obtenues, un traitement par hydrocortisone sera ou non initié comme indiqué dans le Tableau 3.

## SCHÉMA DE DIMINUTION D'UN TRAITEMENT CHRONIQUE PAR GLUCOCORTICOÏDES

Un arrêt du traitement par GC est généralement envisagé: (i) quand les effets thérapeutiques souhaités ont été obtenus et que la maladie sous-jacente est stabilisée ou en rémission, (ii) quand le traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité malgré des doses et une durée suffisante ou (iii) quand des effets secondaires indésirables surviennent. Cet arrêt sera généralement progressif sauf si la durée totale du traitement n'a pas excédé 3 semaines ou lors de la survenue de deux complications graves nécessitant l'arrêt immédiat et complet du traitement : (a) une psychose aiguë ne répondant pas à un traitement antipsychotique bien conduit ; (b) un ulcère herpétique de la cornée pouvant rapidement se compliquer par une perforation et une perte de l'œil.

En dehors de ces cas particuliers, le schéma de diminution dépendra essentiellement de l'indication initiale, du type de GC utilisé et des paramètres dose-durée-facteurs individuels.

**Tableau 3 Indication d'un traitement substitutif par hydrocortisone après sevrage en glucocorticoïdes, en fonction des valeurs du cortisol matinal et de la réponse du cortisol à l'administration d'ACTH (Synacthen® 250  $\mu$ g iv)**

|                                   | CORTISOL STIMULÉ < 20 MG/DL*                          | CORTISOL STIMULÉ $\geq$ 20 MG/DL                       |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cortisol matinal < 6 $\mu$ g/dl   | Pas de test – insuffisance corticotrope               |                                                        |
| Cortisol matinal 6-10 $\mu$ g/dl  | Insuffisance corticotrope<br>R/ HC 20 mg/jour         | Insuffisance partielle<br>R/ hydrocortisone 10 mg/jour |
| Cortisol matinal 10-19 $\mu$ g/dl | Insuffisance partielle<br>R/ hydrocortisone si stress | Axe corticotrope normal                                |
| Cortisol matinal > 20 $\mu$ g/dl  | Pas de test – Axe corticotrope normal                 |                                                        |

\*Une concentration en cortisol de 20  $\mu$ g/dl correspond à 540 nmol/L.

Le but de ces schémas de diminution progressive du traitement est double : prévenir l'insuffisance surrénalienne liée à la suppression persistante de l'axe HPA et éviter une récurrence de l'affection initiale (les symptômes peuvent parfois être confondants).

En général, on peut recommander le schéma suivant pour la méthylprednisolone (19-20) (voir aussi Figure 1) :

- Pour une dose de 32 mg ou plus : diminution de 4 à 8 mg/jour toutes les 1 à 2 semaines ;
- De 32 à 16 mg/jour : diminution de 4 mg/jour toutes les 2 semaines ;
- De 16 à 8 mg/jour : diminution de 2 mg/jour toutes les 2 à 3 semaines ;
- De 8 à 4 mg/jour : diminution de 1 mg/jour toutes les 2 à 4 semaines ;
- À partir de 4 mg/jour : tester l'axe HPA et envisager un traitement de couverture par hydrocortisone en fonction des résultats (voir Tableau 3). Poursuivre la diminution des doses de méthylprednisolone à raison de 0,5 mg/jour (en alternant des doses unitaires) toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à l'arrêt complet.
- Maintenir la prise d'hydrocortisone 20 mg/jour et répéter les dosages de cortisol matinal tous les 2 à 3 mois selon contexte jusqu'à récupération de la fonction surrénalienne, ce qui peut parfois prendre des mois, voire des années ! (19,20).

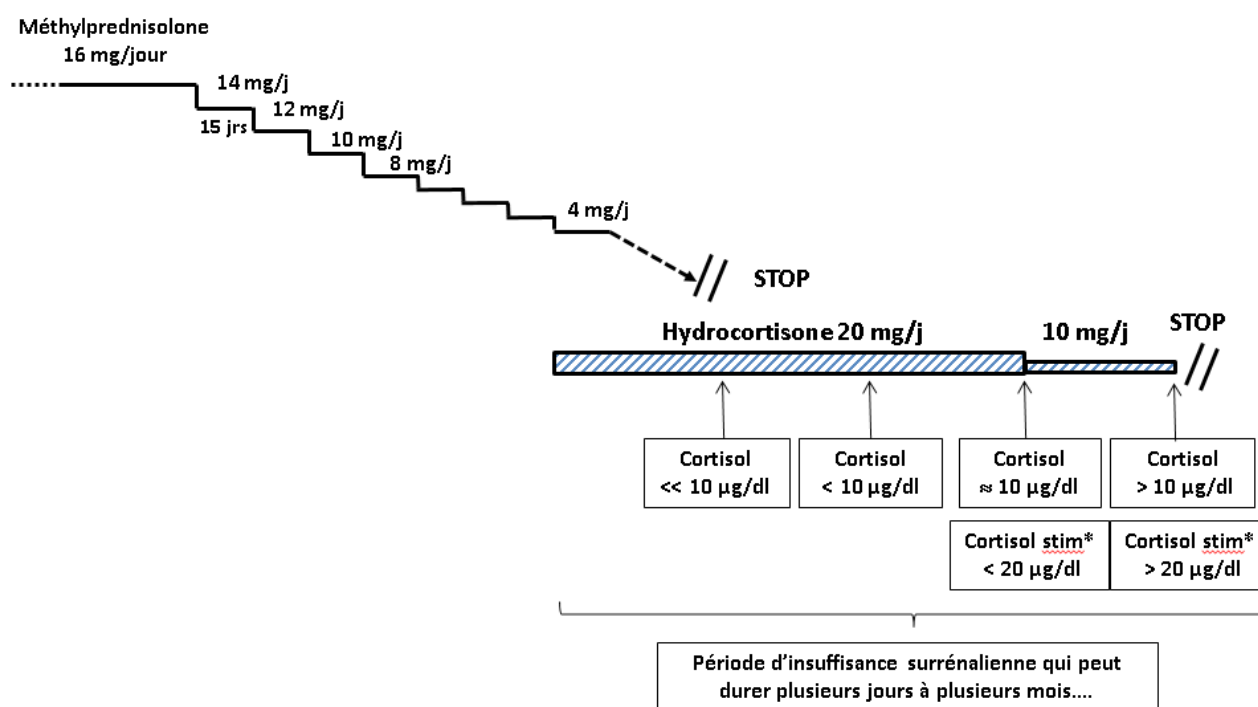
En cas de récurrence des symptômes de la maladie sous-jacente, il peut être nécessaire de remonter d'un palier (ou plus) et d'envisager une diminution plus lente des doses de GC.

## PRÉVENTION DES COMPLICATIONS LIÉES À UN TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE PAR GLUCOCORTICOÏDES

Le meilleur traitement préventif reste de ne pas donner de GC ou d'en donner le moins possible et surtout le moins longtemps possible. Quand le traitement est inévitable, quelques mesures simples permettent de limiter la toxicité.

- L'exercice physique régulier (éventuellement via la kinésithérapie) est très utile pour limiter la perte musculaire, la prise de poids et la perte osseuse.
- Le régime sera enrichi en protéines, en calcium (vu notamment l'effet calciurétique des GC) et en vitamine D (vu la carence quasi systématique dans nos régions, en particulier chez les patients débilisés).
- Les œstro-progestatifs peuvent prévenir partiellement la perte osseuse au niveau lombaire chez la femme ménopausée.
- Les bisphosphonates ont bien démontré leur efficacité dans l'ostéoporose cortisonique (21,22).
- Il faut se méfier des interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments qui stimulent (rifampicine, barbituriques, diphantoïne...) ou inhibent l'enzyme CYP3A4 (cfr supra), ou avec les médicaments qui augmentent le risque de certains effets secondaires (anticoagulants, diurétiques, quinolones, AINS,...) (14).
- Si un AINS ou de l'aspirine doivent être donnés conjointement, il faut prévoir un traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux.

**Figure 1** Schéma-type d'un sevrage en méthylprednisolone donné au départ à la dose de 16 mg/jour pendant 1 an.



\* cortisol stim : pic de cortisol après stimulation par injection iv d'ACTH 250 µg.



## RÉFÉRENCES

1. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000; 93: 105-111.
2. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2328-2339.
3. [http://www.riziv.fgov.be/fr/statistiques/medicament/Pages/statistique-pharma-tous-prescripteurs.aspx#\(site consulté le 10 février 2017\)](http://www.riziv.fgov.be/fr/statistiques/medicament/Pages/statistique-pharma-tous-prescripteurs.aspx#(site consulté le 10 février 2017)).
4. Maiter D. Du bon usage des glucocorticoïdes en pratique clinique. *Louvain Med* 2014; 133: 235-242.
5. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL), 1587-1590, 11ème éd., McGraw Hill, New York 2006.
6. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 963-968.
7. Yokoyama H, Takabatake T, Takaeda M, et al. Up-regulated MHC-class II expression and gamma-IFN and soluble IL-2R in lupus nephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 755-763.
8. Myles AB, Bacon PA, Daly JR. Single daily dose corticosteroid treatment. Effect on adrenal function and therapeutic efficacy in various diseases. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 149-153.
9. Nieman LK. Pharmacologic use of glucocorticoids. Uptodate<sup>®</sup> 2014 [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (last updated January 30, 2013).
10. Yombi JC, Maiter D, Belkhir L, Nzeusseu A, Vandercam B. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intra-articular administration of triamcinolone acetate in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol* 2008; 27 Suppl 2: S79-82.
11. Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West J Med* 1995; 162: 123-126.
12. Fauci AS. Alternate-day corticosteroid therapy. *Am J Med* 1978; 64: 729-731.
13. Kozower M, Veatch L, Kaplan MM. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development of corticosteroid side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 407-412.
14. Furst DE, Saag KG. Determinants of glucocorticoid dosing. In: UpToDate<sup>®</sup> 2017 [https://www.uptodate.com/contents/determinants-of-glucocorticoid-dosing?source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/determinants-of-glucocorticoid-dosing?source=see_link) (site consulté le 10 février 2017).
15. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 420-426.
16. L, Flahault A, Kettaneh A, Tiev KP, Gèneveau T, Tolédano C et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol* 2007; 157: 142-148.
17. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, Chauchard M, Lidove O, Roussel R et al. Pituitary-adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3199-3205.
18. Maiter D. La maladie d'Addison revisitée en 2002. *Louvain Med* 2003; 122: S2-S14.
19. Byyny RL. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Engl J Med* 1976; 295: 30-32.
20. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 11-16.
21. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 675-684.
22. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000.

## CORRESPONDANCE

Pr. DOMINIQUE MAITER

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Endocrinologie et Nutrition  
Avenue Hippocrate, 10  
Université catholique de Louvain  
UCL 54.74  
B-1200 Bruxelles  
Tel : 32-2-764.54.75  
Fax : 32-2-764.54.18  
E-mail : dominique.maiter@uclouvain.be



**LYRICA®**  
PREGABALIN

| Prix public à partir du 1/1/2017 |             |       |         |
|----------------------------------|-------------|-------|---------|
| 25mg                             | 100 gélules | B/Af* | 16,15€  |
| 75mg                             | 14 gélules  | D     | 19,33€  |
|                                  | 56 gélules  | B/Af* | 20,86€  |
|                                  | 200 gélules | B/Af* | 50,13€  |
| 150mg                            | 14 gélules  | D     | 32,12€  |
|                                  | 56 gélules  | B/Af* | 21,68€  |
|                                  | 200 gélules | B/Af* | 86,78€  |
| 300mg                            | 14 gélules  | D     | 45,37€  |
|                                  | 56 gélules  | B/Af* | 44,53€  |
|                                  | 200 gélules | B/Af* | 125,41€ |

# alignement effectif Mars 2017. \* Af en cas d'épilepsie (ticket modérateur égal à 0 € pour les spécialistes en Af)

Aussi en grand  
conditionnement

**LYRICA® 75mg x 200**

UNE AUTRE  
**DOULEUR**

**Trouvez le programme complet  
sur PfizerPro**  
[www.pfizerpro.be](http://www.pfizerpro.be)



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe.

**1.DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** Lyrica 25mg, 75 mg, 150mg ou 300mg gélules. **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque gélule contient respectivement 25mg, 75 mg, 150mg ou 300mg de prégabaline. **Excipient(s) à effet notable:** chaque gélule contient également respectivement 35mg, 8,25 mg, 16,50 mg ou 33 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Gélule de 25mg : blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 25 » sur la partie inférieure. Gélule de 75mg : blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 75 » sur la partie inférieure. Gélule de 150mg : blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 150 » sur la partie inférieure. Gélule de 300mg : blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 300 » sur la partie inférieure. **4.1 Indications thérapeutiques.** **Doleurs neuropathiques.** Lyrica est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. **Epilepsie.** Lyrica est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire. **Trouble Anxieux Généralisé.** Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte. **4.2 Posologie et mode d'administration.** **Posologie.** La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. **Doleurs neuropathiques.** Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours. **Epilepsie.** Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine. **Trouble Anxieux Généralisé.** La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement. Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine. **Interruption du traitement par la prégabaline.** Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8). **Insuffisance rénale.** La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2), chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (CL<sub>cr</sub>), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante : CL<sub>cr</sub>(ml/min) = [1,23 x [140 - âge(années)] x poids (kg)/créatinine sérique (μmol/l)] (x 0,85 pour les femmes). La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50% du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (voir Tableau 1). Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

| Clairance de la créatinine (CL <sub>cr</sub> ) (ml/min) | Dose journalière totale de prégabaline * |                         | Schéma posologique       |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                                                         | Dose initiale (mg/jour)                  | Dose maximale (mg/jour) |                          |
| ≥ 60                                                    | 150                                      | 600                     | BID ou TID               |
| ≥ 30 < 60                                               | 75                                       | 300                     | BID ou TID               |
| ≥ 15 < 30                                               | 25 - 50                                  | 150                     | Une fois par jour ou BID |
| < 15                                                    | 25                                       | 75                      | Une fois par jour        |
| Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)              |                                          |                         |                          |
|                                                         | 25                                       | 100                     | Dose unique*             |

TID = trois doses séparées, BID = deux doses séparées. \* La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise. \* La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise. **Insuffisance hépatique.** Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2). **Population pédiatrique.** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12-17 ans) n'ont pas été démontrées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être établie. **Suivi âgé.** En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration.** Lyrica peut être pris au moment ou en dehors des repas. Lyrica est administré uniquement par voie orale. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables.** Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, les interruptions de traitement liées aux effets indésirables ont été de 12% pour les patients recevant la prégabaline et de 5% pour ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par la prégabaline ont été les étourdissements et la somnolence. Le tableau 2 ci-dessous énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une incidence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient

(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)). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les effets indésirables cités peuvent aussi être associés à la maladie sous-jacente et/ou aux médicaments concomitants. Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, a été accrue (voir rubrique 4.4). Les effets supplémentaires rapportés après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique. **Tableau 2. Effets indésirables de la prégabaline. Infections et infestations.** Fréquent : nasopharyngite. **Affections hématologiques et du système lymphatique.** Peu fréquent : neutropénie. **Affections du système immunitaire.** Peu fréquent : *Hypersensibilité*. Rare : *Cedème de Quincke, réaction allergique*. **Troubles du métabolisme et de la nutrition.** Fréquent : augmentation de l'appétit. Peu fréquent : Anorexie, hypoglycémie. **Affections psychiatriques.** Fréquent : humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido. Peu fréquent : hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, *agression*, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasme, apathie. Rare : désinhibition. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : étourdissements, somnolence, céphalées. Fréquent : ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie. Peu fréquent : Syncope, stupeur, myoclonie, *perte de connaissance*, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, *altération de la fonction mentale*, trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, *maïaise*. Rare : *Convulsions*, parosmie, hypokinésie, dysgraphie. **Affections oculaires.** Fréquent : Vision trouble, diplopie. Peu fréquent : Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux. Rare : *Perte de la vue, kératite*, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel. **Affections de l'oreille et du labyrinthe.** Fréquent : Vertiges. Peu fréquent : Hyperacousie. **Affections cardiaques.** Peu fréquent : Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, *insuffisance cardiaque congestive*. Rare : *Allongement de l'intervalle QT*, tachycardie sinusale, arythmie sinusale. **Affections vasculaires.** Peu fréquent : Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.** Peu fréquent : Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale. Rare : *Cedème pulmonaire*, sensation de constriction du pharynx. **Affections gastro-intestinales.** Fréquent : Vomissements, *nausées*, constipation, *diarrhée*, flatulences, distension abdominale, bouche sèche. Peu fréquent : Reflux gastro-oesophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale. Rare : Ascite, pancréatite, *gonflement de la langue*, dysphagie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Peu fréquent : Eruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, *prurit*. Rare : *Syndrome de Stevens-Johnson*, sueurs froides. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquent : Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux. Peu fréquent : Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire. Rare : Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires.** Peu fréquent : Incontinence urinaire, dysurie. Rare : Insuffisance rénale, oligurie, *rétention urinaire*. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Fréquent : Troubles de l'érection. Peu fréquent : Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire. Rare : Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, *gynécomastie*. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fréquent : *Cedème périphérique*, *cedème de la face*, oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie. **Investigations.** Fréquent : Prise de poids. Peu fréquent : Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids. Rare : Diminution de la numération des globules blancs. Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement. Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes. **Population pédiatrique.** Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54) était similaire à celui observé dans les études menées chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2). **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 – voir Annexe V.7. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni. **8.NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/04/279/001-005, EU/1/04/279/026, EU/1/04/279/036, EU/1/04/279/011-013, EU/1/04/279/027, EU/1/04/279/030, EU/1/04/279/038, EU/1/04/279/045. **9.DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION.** Date de première autorisation : 06 juillet 2004. Date de dernier renouvellement : 06 juillet 2009. **10.DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 11/2016. Médicament sur prescription.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



**Parmi les “Moins Chers”.**  
**Toutes les raisons de rester fidèle à l'original!**



# L'apport d'une association de patients dans le cas de la maladie d'Addison

Yvan Lattenist<sup>1</sup>

## PRÉAMBULE

*"Du cochon ou de la poule, dans l'omelette au lard... quel est celui qui est le plus impliqué ?". Assurément, dira-t-on, c'est le cochon ! Car, lorsque l'omelette est cuite, lui n'est plus ; contrairement à la poule qui n'a fait que perdre un des nombreux œufs qu'elle a pondus.*

*De même, dans la maladie, du patient ou de n'importe lequel des acteurs qui gravitent autour de lui (le corps médical, les hôpitaux, l'industrie pharmaceutique, les mutuelles, l'INAMI et toutes les autres instances fédérales ou régionales responsables des soins de santé dans notre pays, ...), c'est bien le malade qui est concerné au plus haut point... car c'est son existence qui est en jeu ! Or, est-ce bien lui qui est le plus pris en compte dans tous les processus relatifs aux soins de santé ? Probablement pas suffisamment, comme le mettait en évidence une récente conférence organisée à Bruxelles les 22 & 23 février par Eurordis . Le titre déjà en était éloquent : " Multi-Stakeholder Symposium on Improving Patient Access to Rare Disease Therapies ". Beaucoup de parties prenantes donc, qui ont toutes leurs intérêts à défendre, mais quelle place pour le malade lui-même ?*

*S'il est un moyen de donner la parole aux malades, c'est bien celui des associations de patients dans lesquelles ils peuvent trouver voix au chapitre et, surtout, se prendre en charge eux-mêmes, pour autant que faire se peut, appliquant la tendance très actuelle, prônée d'ailleurs par des directives européennes, de "patient empowerment" .*

*Cette "prise en charge par le patient lui-même" a d'autant plus d'importance dans le domaine des maladies rares, comme nous allons tenter de le montrer en vous présentant ici l'association qui fut fondée en 2016 par un patient Addisonien lui-même, auteur du présent texte.*

J'aborderai successivement, dans le présent texte, comment l'association "Addison Café" est née, comment elle a pu croître et quelle dimension elle a prise à ce jour, pour finir par expliquer ce qu'elle apporte à ses membres, tous atteints de la maladie d'Addison, qu'elle soit d'origine auto-immune ou consécutive à une autre maladie.

## ORIGINE DE L'ASSOCIATION

Ayant été moi-même diagnostiqué porteur d'une maladie d'Addison en 1987, je connaissais cette maladie depuis de nombreuses années lorsque je décidai, dans le courant de l'année 2015, de lancer une association de patients. Cette décision fut très tôt alimentée par les intéressantes conversations que j'ai pu avoir alors avec le Pr. ém. Yves Gillerot, conseiller scientifique auprès de RDB<sup>4</sup>.

L'autre élément qui fonda ma détermination est le fait que je subissais depuis 2013 les effets d'une autre pathologie, la PPR (Pseudo Polyarthrite Rhizomélisque). Assez rare également mais, surtout, bien plus douloureuse en période de crise que la maladie d'Addison, cette affection fut traitée par des doses quotidiennes de prednisolone, sur une période qui s'étala sur deux ans et demi, des rechutes m'ayant obligé à corriger le schéma dégressif à deux reprises.

<sup>1</sup> Alliance non gouvernementale d'associations de malades, représentant 738 associations de patients atteints de maladies rares dans 65 pays, couvrant plus de 4000 maladies (voir notamment : [www.eurordis.org/fr](http://www.eurordis.org/fr))

<sup>2</sup> Voir notamment le programme de la conférence sur : [www.eurordis.org/publication/2nd-multi-stakeholder-symposium-improving-patient-access-rare-disease-therapies](http://www.eurordis.org/publication/2nd-multi-stakeholder-symposium-improving-patient-access-rare-disease-therapies)

<sup>3</sup> La "prise en charge de sa maladie par le patient" est décrite, notamment, dans la charte disponible en ligne sur : [www.eu-patient.eu/globalassets/campaign-patient-empowerment/charter/epf\\_charter\\_pe\\_2016.pdf](http://www.eu-patient.eu/globalassets/campaign-patient-empowerment/charter/epf_charter_pe_2016.pdf)

<sup>4</sup> Rare Disorders Belgium, ASBL de support aux maladies rares en Belgique francophone, dont l'auteur est entretemps devenu Président (cf [www.rd-b.be/](http://www.rd-b.be/))

Je me trouvais dans une situation assez désespérée et pour sortir de l'angoisse que provoquait chez moi la peur des effets cumulés de différents corticoïdes sur une aussi longue période, j'aurais souhaité rencontrer un pair avec qui échanger concernant mon vécu de patient atteint de **deux malades rares à la fois...**

## SOUTIEN DE DÉPART

Le projet de fonder une association prit réellement forme lors d'une de mes consultations dans le service d'endocrinologie de l'hôpital Saint-Luc, lorsque le Professeur Maiter, à qui je faisais part de mon projet, me proposa spontanément d'écrire un courrier à ses patients addisonniens en vue de les informer de mon projet et de son support envers mon initiative. En les invitant à prendre contact avec moi, de leur **propre initiative**, il trouvait une solution pour rassembler des adhérents sans pour autant rompre le secret médical. Je tiens ici à l'en remercier très chaleureusement, car son rôle fut des plus précieux au début du projet ; de plus, son support resta indéfectible tout au long de cette première année, notamment lorsqu'il proposa à deux de ses collègues, les Professeurs N. Driessen (ULB) et L. Vroonen (ULG), de mener une action de promotion similaire à la sienne auprès de leurs propres patients. Une quinzaine de personnes, toutes atteintes de la maladie d'Addison, se signalèrent ainsi dans le courant du premier semestre 2016, devenant le noyau d'un groupe qui compte aujourd'hui vingt-cinq membres.

## DE LA PREMIÈRE RÉUNION PLÉNIÈRE AUX RÉUNIONS RÉGIONALES

Huit patients participèrent à la session inaugurale qui se tint durant la matinée du samedi 21 mai 2016, soit près de la moitié des membres inscrits, tous les autres étant excusés pour des raisons de disponibilité ou de distance. Un succès évident qui se confirma encore autour du sympathique repas qui réunit ceux qui en avaient la possibilité à l'issue de la réunion formelle. Rendez-vous fut pris pour une deuxième réunion plénière, au mois d'octobre, à l'agenda de laquelle figurait, outre la présentation de nouveaux membres, un exposé plus technique au cours duquel le Professeur Maiter nous présenta les enjeux d'une bonne adaptation des dosages d'hydrocortisone au niveau de stress quotidien.

Signe de la flexibilité de notre association qui vit "**par ses membres, pour ses membres**", il fut spontanément proposé aux patients de venir accompagnés d'un proche désireux d'en apprendre plus sur la maladie d'Addison et sur ses implications sur le vécu du patient. C'est ainsi que l'on compta, à la rencontre du 29 octobre 2016, outre onze patients addisonniens (et non pas les mêmes que ceux qui étaient présents à la session du mois de mai !), une douzaine de personnes proches : époux, parents, amie... une des membres se fit même accompagner par son médecin-traitant.

L'idée de ne pas venir seul, spontanée chez certains dès le début, s'est ainsi vite officialisée, puisque les proches sont maintenant systématiquement invités à toutes nos réunions. Au point qu'il est même prévu de leur dédier explicitement le thème et l'agenda d'une de nos proches sessions régionales...

Par ailleurs, il fut très vite constaté que la distance jusqu'à la capitale et le manque de disponibilité durant le week-end constituaient pour certains deux véritables obstacles à leur participation aux réunions. De plus, vu la taille croissante de notre groupe, l'accueil des **nouveaux membres** devenait de plus en plus difficile au sein d'une assemblée constituée de plus de vingt personnes, se connaissant déjà très bien par des rencontres antérieures. Intégrer de nouveaux patients, parfois timides ou parlant plus difficilement de leur propre situation dans un groupe déjà établi, requérait une structure plus petite, plus conviviale : c'est ainsi que des rencontres régionales virent le jour, organisées de manière beaucoup moins formelle, à Bruxelles et dans la région liégeoise (respectivement le 10 janvier et le 10 février 2017). Comptant respectivement, à Bruxelles et à Spa, six participants (dont quatre nouveaux membres), et huit participants (dont deux nouveaux), ces structures plus conviviales conviennent mieux pour permettre aux nouveaux membres de se sentir accueillis et de se présenter, exercice toujours délicat et assez stressant, même si cela il se fait en toute la liberté et avec toute la pudeur requise.

Il est amusant de noter que ces sessions régionales ont tout naturellement pris le nom d' "Addison Café", appellation qui a été adoptée de suite pour l'association elle-même : c'est dire à quel point la convivialité est au cœur de nos préoccupations!

## LES MEMBRES ACTUELS DE L'ASSOCIATION "ADDISON CAFÉ"

Un simple coup d'œil sur la liste actuelle des membres de l'association permet de constater qu'aucune statistique n'a (encore ?) de sens<sup>5</sup>. Les adhérents à notre association présentent en effet une importante hétérogénéité : en termes d'âge, de moment où leur pathologie a été diagnostiquée, de dosage des différents médicaments et, surtout, de maladies associées à leur Addison (même si le tableau ci-dessous révèle bien les liens prévisibles avec la maladie de Cushing, des troubles de la thyroïde et des cancers sous diverses formes).

Il y a donc bien lieu de tenir compte soigneusement de ces différences à tout moment lors de nos échanges. Cependant, l'on constate que cette hétérogénéité au sein de l'association est loin d'être une limite à nos échanges : elle est en effet plutôt une force, chacun y étant fondamentalement **reconnu dans sa différence** par rapport au dénominateur commun qu'est notre "état" d'insuffisant surrénalien.



## LES APPORTS DE L'ASSOCIATION POUR LES MEMBRES

L'élément le plus important, venant le plus spontanément à l'esprit lorsque l'on pose aux membres la question de savoir ce qu'ils retirent de l'association de patients, est : *"sortir de son isolement, rencontrer des pairs qui connaissent la même maladie et ses difficultés, échanger concernant notre quotidien et partager nos recettes pour vivre la maladie de manière moins pénible"*.

La maladie d'Addison a cette particularité que, en dehors des crises d'insuffisance surrénalienne aiguë, ainsi que des moments de faiblesse liés à des périodes de stress plus intense, elle n'apparaît pas, dans la plupart des cas, sur nos visages. Notre détresse n'est donc pas visible aux yeux des personnes que nous côtoyons, qui nous prennent d'ailleurs parfois pour des tire-au-flanc... quand ce ne sont pas des insultes ou des menaces que nous lancent employeurs, médecins-conseil et autres professionnels. Qui plus est, la question de l'impact des stress émotionnels, positifs ou négatifs d'ailleurs (les deuils, par exemple, mais aussi les grandes joies telles qu'une naissance) ne fait pas l'unanimité dans le corps médical, alors qu'elle nous paraît évidente pour nous. De là à passer pour des malades mentaux...

Tels sont les sujets dont il est bon de discuter entre nous, non pas dans un esprit de plainte de groupe ni de consolation mutuelle, mais dans une mentalité positive : **prendre pleine conscience de notre état et y faire face** avec toute l'assistance disponible au sein du groupe, notamment le soutien psychologique de nos pairs.

L'autre volet principal de nos discussions porte sur l'important sujet des dosages en corticoïdes de substitution. La principale question, fondamentale mais néanmoins très délicate à gérer, est celle de **l'adaptation des doses de base à la situation** quotidienne, en l'absence de mécanismes de régulation naturels (ACTH).

Il est apparu que, de manière étonnante pour les plus avertis, tous les membres ne savent pas que des adaptations sont requises selon les niveaux de stress. D'autre part, il nous semble pouvoir constater un plus grand besoin et une plus grande sensibilité à ces adaptations chez les patients plus âgés : les plus jeunes réussissent plus efficacement à "faire le gros dos" avec succès, alors que les aînés, eux, se construisent parfois des stratégies très élaborées, allant jusqu'à répartir leur dosage quotidien en quatre prises réparties de manière très précises dans le courant de la journée. Chacun a donc ses "trucs et ficelles"... qui valent la peine d'être partagés !

C'est ainsi que, au cours de chacune de nos rencontres, il est fait allusion à cette expérience commune à beaucoup de patients addisoniens, que le Dr. Valérie Foussier appelle le "dénî positif" :

*"Bien vivre grâce à son insuffisance surrénale [...ce sentiment] bien connu de ceux qui prennent soin de leur santé, qui sont enrubbannés d'un état mental optimiste et n'oublent pas les précautions indispensables pour assurer leur sécurité [...] Ils écartent [ainsi] tout ce qui ronge l'envie de vivre."*<sup>6</sup>

<sup>5</sup> Tableau des membres en date du 11 février 2017

|     | Pseudonyme | Sexe | Âge actuel | Durée maladie | HC   | FC  | Assiduité réunions | Pathologies associées et autres remarques, reprises dans les termes du patient              |
|-----|------------|------|------------|---------------|------|-----|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Françoise  | F    | 69         | 39            | 37,5 | 150 | xxx                |                                                                                             |
| 2.  | Katia      | F    | 44         | 15            | 25   | 100 | xx                 | Lupus; HC = 10 + 7,5 + 5 + 2,5                                                              |
| 3.  | Pierre     | M    | 50         | 5             | 20   | 125 | Xe-x               | adrénoleucodystrophie; HC = 20 + 5 récemment (test 2 ans de "médoc retard")                 |
| 4.  | Bernadette | F    | 55         | 13            | 35   | 220 | xxx                | thyroïde; rechutes régulières; HC = 20 + 10 + 5; réactions au froid                         |
| 5.  | Paula      | F    | 53         | 10            | 22,5 | 275 | xx                 | Hashimoto; impact stress psychologique; HC = 10 + 7,5 + 5                                   |
| 6.  | Carine     | F    | 38         | 5             | 20   | 75  | xxx                | HC = 12,5 + 5 + 2,5                                                                         |
| 7.  | Marie      | F    | 27         | 7             | 27,5 | 150 | xxx                | Cushing avec adénome hypophysaire; surrénaléctomie bilatérale; HC = 12,5 + 10 + 5           |
| 8.  | Claudine   | F    | 62         | 7             | 17,5 | 150 | xxx                | Cushing avec cancer deux surrénales; surrénaléctomie bilatérale; HC = 10 + 5 + 2,5          |
| 9.  | Claude     | M    | 39         | 15            | 25   | 120 | x                  | sportif, contrebassiste, patro... ; HC en deux prises par jour                              |
| 10. | Noël       | M    | 67         | 45            | ?    | ?   | x                  | filis également diagnostiqué Addison à 17 ans (ok moyennant médocs)                         |
| 11. | Manon      | F    | 28         | 13            | ?    | ?   | x                  | Addison secondaire, atrophie des glandes surrénales dès la naissance                        |
| 12. | Léone      | F    | 37         | 8             | ?    | ?   | xxx                | Cushing agressif, ablation des surrénales, radiothérapie, nécrose hypophyse                 |
| 13. | Yvon       | M    | 29         | 10            | ?    | ?   | x                  |                                                                                             |
| 14. | Bénédictte | F    | 64         | 32            | 20   | 125 | xxx                | 2 crises nocturnes avec coma ==> HC = 15 + 5mg le soir; adepte de résilience                |
| 15. | Daniëla    | F    | 53         | 15            | 15   | 150 | xxx                | Cushing; ablation surrénales mais adénome hypophysaire; DHEA                                |
| 16. | Sophie     | F    | 66         | 48            | 7    | 0   | xxx                | Cushing; ablation des 2 surrénales; thyroïde ==> L-thyroxine; arrêt DHEA car cancer du sein |
| 17. | Angélique  | F    | 29         | 3             | 15   | 125 | xx                 | sclérodémie à 18 ans; impact de stress psychologique                                        |
| 18. | Bobette    | F    | 57         | 10            | 25   | 125 | xx                 | cancer il y a 11 ans, traitement tuant surrénales, métastases continuent; troubles neuro    |
| 19. | Jean       | M    | 36         | 4             | 27,5 | 150 | xx                 | auto-immunité Addison & thyroïde; traitement L-Thyroxine 150; HC = 15 + 7,5 + 5             |
| 20. | Thierry    | M    | 44         | 10            | 40   | 100 | xx                 | Cushing; Hashimoto; Crohn; iléite; auto-immunité organes, thyroïde et surrénales; diabète   |
| 21. | Patrice    | M    | 43         | 31            | 40   | 150 | xxx                | diabète récent, générant intérêt pour association; HC = 20 + 20 (récemment 20 + 10)         |
| 22. | Prince     | M    | 56         | 1             | 45   | 100 | x                  | thyroïde ==> L-thyroxine 75 mg ; HC = 30 + 10 + 5                                           |
| 23. | Kristelle  | F    |            |               |      |     |                    | récente                                                                                     |
| 24. | Ingrid     | F    |            |               |      |     |                    | transfert récent de RadiOrg                                                                 |
| 25. | Yves       | M    | 55         | 29            | 25   | 125 | xxx                | auto-immunité; PPR; HC = 20 + 5 (+5 parfois, en hiver); hypersensibilité au froid           |

<sup>6</sup> Dr. Valérie Foussier, *Bien vivre sans surrénales*, Paris, Editions J. Lyon, 2012, p. 11.

Certains, et ce n'est pas rare ! en arrivent même à "**remercier le Ciel pour cette maladie qui nous fait comprendre chaque jour combien la vie est précieuse et belle**"... Paradoxe incompréhensible sans doute pour beaucoup de bien portants !

## PERSPECTIVES

Comme l'indique le nom-même de notre association, "Addison Café" (c'est aussi un clin d'oeil au film portant le titre de "Bagdad Café" <sup>7</sup>), nous ne sommes pas un groupe ou un espace virtuel, en contact uniquement par les technologies de communication modernes : nous sommes un "LIEU", dans tous les sens positifs du mot.

À ce titre, nous tenons avant tout à notre ancrage "physique" : la fréquence des réunions plénières deviendra probablement annuelle, prenant progressivement des allures d'Assemblée Générale; mais les réunions régionales, récemment créées, ont déjà prouvé qu'elles permettront, en étant plus proches et plus faciles à mettre en oeuvre, de maintenir le tissu relationnel qui fait notre force.

C'est donc elles qui resteront la fondation de notre association, même si nous ne manquerons pas de mettre en oeuvre des outils de communication tels que forums ou blogs, pages Facebook et autres réseaux sociaux, propices aussi à maintenir dans l'association la créativité indispensable.

Par ailleurs, nous avons déjà développé de nombreux liens à l'international avec nos associations-soeurs en France <sup>8</sup>, au Royaume Uni <sup>9</sup> et en Espagne ; d'autres sont en cours de construction avec l'Allemagne, le Danemark et même les Etats-Unis. Car "**la maladie d'Addison est certes rare, mais les malades sont nombreux**" <sup>10</sup>..., d'autant plus évidemment que l'on envisage un territoire plus large que notre seul pays ou petite région. Ce n'est donc qu'en travaillant à une plus grande échelle que pourront surgir de nouvelles opportunités, y compris pour le monde scientifique !

## INVITATION

La prochaine réunion, qui sera une plénière devant rassembler entre 30 et 40 personnes, se tiendra **dans les locaux de l'hôpital Erasme le samedi 13 mai** avant-midi. La session sera cette fois-ci animée, pour sa composante médicale, par le Professeur N. Driessens (ULB).

Les médecins qui seraient intéressés d'y participer, en plus de leurs éventuels patients souffrant de la maladie d'Addison, y sont cordialement invités. La participation à cette rencontre est gratuite, le bénévolat étant une valeur fondamentale d' "Addison Café". Pour des raisons d'organisation logistique, nous vous demandons seulement de vous inscrire, par un simple email, avant le lundi 24 avril, à l'adresse suivante : **mpdemel@yahoo.fr**

C'est à cette adresse que vous pouvez également faire parvenir toute demande d'information, ainsi que toute idée ou initiative qui pourrait nous être utile. Nous vous remercions d'avance de faire connaître notre association auprès de personnes atteintes de la maladie d'Addison, car ce n'est qu'en grandissant que notre association pourra avoir un réel impact... avec pour seul objectif que les patients addisoniens vivent toujours mieux (avec) leur maladie !

## AFFILIATIONS

1. Fondateur de l'association de patients "Addison Café".

<sup>7</sup> Plus de détail sur cette allusion, en vue de vous partager ce clin d'oeil, sur : [http://www.allocine.fr/video/player\\_gen\\_cmedia=19405598&cfilm=3531.html](http://www.allocine.fr/video/player_gen_cmedia=19405598&cfilm=3531.html) et, pour le synopsis, y compris un extrait de la B.O. du film, voir : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Bagdad\\_Caf%C3%A9](https://fr.wikipedia.org/wiki/Bagdad_Caf%C3%A9)

<sup>8</sup> En France, l' "Association surrénales" est une organisation qui existe depuis de nombreuses années; elle publie notamment sur son site un document particulièrement bien écrit et abondamment illustré par des témoignages de malades, traduit d'ailleurs de l'anglais par ses propres soins : <http://www.surrenales.com/>

<sup>9</sup> Il est utile de mentionner ici que le "Addison Self-Aid Group" a mis en ligne de précieux documents à l'usage notamment des médecins généralistes, mais aussi des anesthésistes amenés à traiter des patients souffrant de la maladie d'Addison (voir le site très documenté sur : <http://www.addisons.org.uk/index.php/index.html>).

<sup>10</sup> Cette expression, très judicieuse, est due à l'association "Alliance Maladies Rares" qui concentre, en France, à l'échelle nationale, tous les appels de patients, toutes maladies rares confondues (pour plus de détails, consulter leur site : <http://www.alliance-maladies-rares.org/>). Un exemple à suivre pour la Belgique, car le support y est, comme trop souvent, morcelé entre de multiples acteurs, avec pour conséquence non seulement de nombreuses redondances, mais aussi un lamentable gaspillage de talents, associé à un gaspillage de bonnes volontés pourtant précieuses. Disons, pour rester optimiste, qu' "il y a place pour des améliorations substantielles!".



# Xarelto<sup>®</sup>

rivaroxaban

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

Éric Renard

L'asservissement automatisé de l'administration d'insuline au niveau glycémique instaurant une insulinothérapie en boucle fermée, ou pancréas artificiel, est une solution rêvée pour atteindre les objectifs d'une normoglycémie avec un moindre risque hypoglycémique et une meilleure qualité de vie. La dernière décennie a été marquée par le franchissement d'étapes-clés entre le rêve et la réalité clinique aboutissant à l'utilisation ambulatoire sûre et efficace du pancréas artificiel sur plusieurs mois en vie réelle et à l'approbation récente d'un tel dispositif pour le traitement du DT1 par la Food and Drug Administration américaine.

La mise au point d'algorithmes modulant automatiquement le débit de la pompe à insuline selon les données du glucose mesuré fournies en continu a permis l'élaboration d'une insulinothérapie en boucle fermée au moyen de dispositifs miniaturisés, libérant les patients d'un ajustement « manuel » multi-quotidien du débit de la pompe à insuline. Les modèles actuels de pancréas artificiel comprennent ainsi : un capteur de glucose sous-cutané, dont les mesures sont transmises à une plateforme (smart-phone, tablette) où siège l'algorithme qui calcule les besoins en insuline du moment et adapte en proportion le débit de la pompe à insuline via une autre transmission sans fil.

Les algorithmes de prédilection lorsque l'on recourt à une perfusion sous-cutanée d'insuline, caractérisée par une inertie aux changements de niveau insulinémique et par suite des délais à l'action de l'insuline, sont de type « Model Predictive Control » (MPC). Suivant ce type d'algorithme, la quantité d'insuline perfusée est fondée sur la prédiction de l'évolution glycémique selon la glycémie à chaque instant et l'effet attendu de l'insuline active en accord avec un modèle physiologique. Afin d'accroître la sécurité des algorithmes MPC vis-à-vis du risque hypoglycémique, l'adjonction d'un module de sécurité interrompant les prescriptions de l'algorithme visant le maintien de la glycémie dans la zone-cible en cas de prédiction d'un risque élevé d'hypoglycémie à courte échéance a montré son utilité. Afin de prévenir le risque d'hyperglycémie, les mesures de sécurité comprennent : l'éducation préalable des patients à l'utilisation du pancréas artificiel à suivre des règles de conduite précises en cas d'hyperglycémie persistante, la fixation d'alarmes sur l'interface patient-machine avertissant le patient d'une hyperglycémie non contrôlable par l'algorithme, le principe de retour automatique de la perfusion d'insuline par la pompe en mode initialement programmé avant l'enclenchement de la boucle fermée en cas de perte de communication entre le capteur et la plateforme de contrôle ou entre celle-ci et la pompe à insuline, la disponibilité d'un mode de monitoring à distance.



Outre ses bénéfices en termes de sécurité et de réduction des contraintes, le pancréas artificiel est justifié par l'atteinte d'une augmentation du temps passé avec une glycémie dans un intervalle proche de la normalité, en vue de réduire ou de stabiliser les complications liées à l'hyperglycémie chronique. D'abord démontrée sur de courtes périodes d'essai par le maintien de la glycémie pendant 60 à 70% du temps en moyenne entre 70 et 180 mg/dl, allant jusqu'à 90% en période nocturne, l'efficacité de l'insulinothérapie en boucle fermée a été documentée récemment par une réduction significative de la glycémie moyenne et de l'hémoglobine glyquée lors d'essais ambulatoires menés pendant 2 à 3 mois. Les périodes postprandiales demeurent celles où le contrôle glycémique reste perfectible, malgré l'adoption d'un mode hybride du pancréas artificiel. Ce mode hybride consiste à annoncer les prises alimentaires glucidiques au système de contrôle algorithmique de telle façon qu'un bolus d'insuline est administré juste avant chaque repas pour prévenir les excursions glycémiques postprandiales excessives qui résulteraient d'une augmentation différée de la perfusion d'insuline fondée sur la mesure continue du glucose. L'adoption d'un mode complètement automatisé pour l'insulinothérapie en boucle fermée ne serait possible pour atteindre l'objectif du maintien en normoglycémie que par la disponibilité d'analogues de l'insuline d'action plus rapide que celle permise par les analogues actuels. Les essais réalisés au moyen d'une insulinothérapie délivrée par voie intra-péritonéale dont la cinétique d'action est plus rapide que la voie sous-cutanée ont montré la possibilité d'une automatisation de la couverture insulinaire des besoins d'insuline rapidement accrus après les repas grâce à l'accélération de la montée insulinémique.

À l'heure actuelle, l'amélioration du contrôle glycémique par le pancréas artificiel résulte de l'amélioration significative de la glycémie moyenne nocturne. Le gain d'efficacité en période diurne ne comprend qu'une moindre variabilité glycémique ou une réduction du temps passé en hypoglycémie. La démonstration d'un maintien de l'efficacité sur des périodes prolongées d'au moins six mois chez un nombre important de patients moins strictement sélectionnés que ceux ayant participé aux essais rapportés jusqu'à présent fait l'objet de projets de recherche clinique en vie réelle en cours de mise en place. L'évolution technologique vers des dispositifs de pancréas artificiels où la mesure continue du glucose sera transmise directement à une pompe à insuline porteuse de l'algorithme de contrôle devra faciliter l'adoption du pancréas artificiel et améliorer davantage la qualité de vie. Ultérieurement, le développement de dispositifs implantables de longue durée de vie reposant sur une mesure continue du glucose et une perfusion d'insuline dans l'espace péritonéal pourrait constituer un moyen d'amélioration accrue du contrôle métabolique grâce à une approche plus proche de la physiologie et augmenter encore le confort thérapeutique.

## CORRESPONDANCE

**Pr. ÉRIC RENARD**

CHU de Montpellier

Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition

Centre d'Investigation Clinique INSERM CIC 1411

Institut de Génomique Fonctionnelle

CNRS UMR 5203, INSERM U1191

Université de Montpellier

Montpellier, France

Pour vos patients atteints de diabète de type 2

| Forxiga®                 | Prix public<br>TVA incluse |
|--------------------------|----------------------------|
| Forxiga® 10 mg 28 compr. | 45,76 €                    |
| Forxiga® 10 mg 98 compr. | 141,51 €                   |

**forxiga**  
(dapagliflozine)

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



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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Forxiga 5 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg: chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec «5» gravé sur une face et «1427» gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg: comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec «10» gravé sur une face et «1428» gravé sur l'autre face.

**4. DONNEES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en Monothérapie. Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations).

**4.2. Posologie et mode d'administration:** Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP et "Effets indésirables"). Populations particulières: Insuffisance rénale: L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP, "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

**4.3. Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP.

**4.4. Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: Dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir Hypoglycémie ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun ne s'est révélé dosedépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1. Effets indésirables issus d'études contrôlées versus placebo\***

**Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations:** Fréquent: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées<sup>a,b</sup>; Infection des voies urinaires<sup>a,b,d</sup>; Infection fongique<sup>c</sup>. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)<sup>e</sup>; Peu fréquent<sup>f</sup>: Déplétion volumique<sup>g,h</sup>; Soif<sup>i</sup>. Rare: Acidocétose diabétique<sup>j</sup>. Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastrointestinales: Peu fréquent<sup>k</sup>: Constipation<sup>l</sup>; Sécheresse buccale<sup>m</sup>. Classe de systèmes d'organes: Affections musculosquelettiques et systémiques: Fréquent: Douleur dorsale<sup>n</sup>. Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: Dysurie<sup>o</sup>; Polyurie<sup>p</sup>. Peu fréquent<sup>q</sup>: Nycturie<sup>r</sup>. Augmentation de la fonction rénale<sup>s</sup>. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent<sup>t</sup>: Prurit vulvo vaginal<sup>u</sup>; Prurit génital<sup>v</sup>. Classe de systèmes d'organes: Investigations: Fréquent: Augmentation de l'hématocrite<sup>w</sup>; Diminution de la clairance rénale de la créatinine<sup>x</sup>; Dyslipidémie<sup>y</sup>. Peu fréquent<sup>z</sup>: Elevation de la créatininémie<sup>aa</sup>; Elevation de l'urémie<sup>ab</sup>; Perte de poids<sup>ac</sup>. \* Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. <sup>a</sup> La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés préférentiels: infection mycosique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. <sup>b</sup> L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. <sup>c</sup> La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés préférentiels suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. <sup>d</sup> La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. <sup>e</sup> Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg versus 0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite < 55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo. <sup>f</sup> La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5% versus 0,0%; HDL cholestérol 6,0% versus 2,7%; LDL cholestérol 2,9% versus -1,0%; triglycérides -2,7% versus -0,7%. <sup>g</sup> Voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. <sup>h</sup> Rapportés chez > 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. <sup>i</sup> Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez > 0,2% chez des sujets et > 0,1% chez les moins de 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association avec des médicaments hypoglycémisants et avec des traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Dans une étude en association au glimipiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et le glimipiride (6,0% et 7,9%, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimipiride (2,1% et 2,1%, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,6% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémisant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémisant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémisant. Déplétion volumique: Des effets associés à une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Infections des voies urinaires: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%; voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Augmentation de la créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 30 et < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% dapagliflozine 10 mg vs 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble renal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Hormone parathyroïdienne (PTH): De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. Tumeurs malignes: Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50%) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50%), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagenicité dans les données animales (voir rubrique "Données de sécurité préclinique" du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans): Chez les patients de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7% des patients traités par dapagliflozine et 3,8% des patients traités par placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volumique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7% et 0,8% des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: [www.atmps.be](http://www.atmps.be); e-mail: [adversedrugreactions@fagg-atmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-atmps.be); Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

**5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Suède.

**6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Forxiga 5 mg: EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg: EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés.

**7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale.

**8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 04/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



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

**AstraZeneca**

# La pompe à insuline : une nouvelle modalité pour intensifier l'insulinothérapie du diabète de type 2

Yves Reznik

Jusqu'en 2014, la thérapie du diabète par pompe à insuline était réservée aux patients présentant un diabète de type 1 et son utilisation pour traiter le diabète de type 2 n'était pas reconnue. Quelques études randomisées comparant les multi-injections à la pompe avaient donné des résultats controversés, leur comparaison suggérant une supériorité de la pompe dans un sous-groupe de patients présentant à la fois une insulino-résistance sévère et une altération de l'insulinosécrétion.

Des études observationnelles suggéraient aussi une efficacité du passage à la pompe en termes d'équilibre glycémique et de stabilité des besoins en insuline. L'étude multicentrique randomisée OPT2MISE qui a inclus 331 patients a démontré que l'utilisation de la pompe chez des patients ayant un diabète de type 2 mal contrôlé malgré de fortes doses d'insuline ( $>0.7$  U/kg/j) permettait d'obtenir une amélioration cliniquement significative de l'HbA1c ( $-0.7\%$  en moyenne) sans risque d'hypoglycémies, sans prise pondérale importante, tout en réduisant de 20% les besoins en insuline. Une étude observationnelle incluant 161 patients de même phénotype clinique que la cohorte OPT2MISE a montré la durabilité de l'effet de la pompe sur l'équilibre glycémique qui a pu être maintenu en moyenne 5 ans après l'instauration de la pompe. Dans ces essais, les investigateurs n'ont pas observé de limitation par des facteurs psycho-cognitifs ou liés à l'âge pour l'utilisation de la pompe. Les réponders à la pompe correspondaient aux patients diabétique de type 2 classiques, le sous-groupe des patients ayant un diabète auto-immun (LADA) ou une insulinosécrétion très altérée ne se distinguant pas en termes d'efficacité de la pompe pour contrôler l'hyperglycémie.

La thérapie par pompe constitue dorénavant une option à part entière pour l'intensification de l'insulinothérapie en cas d'échec d'un schéma multi-injections de type « basal-bolus ». L'optimisation d'une insulinothérapie intensifiée doit intégrer, avant et/ou après le passage à la pompe, la metformine, les analogues du GLP et les inhibiteurs SGLT2.

## CORRESPONDANCE

Pr. YVES REZNIK

Service d'Endocrinologie et Diabétologie

CHU Côte de Nacre  
14033 Caen cedex  
France



NOUVEAU

# LIPERTANCE®

ATORVASTATINE + PERINDOPRIL ARGININE + AMLODIPINE

1 comprimé par jour<sup>1</sup>

DYSLIPIDEMIE

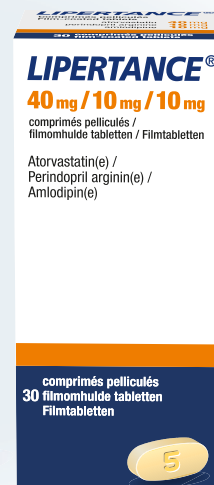
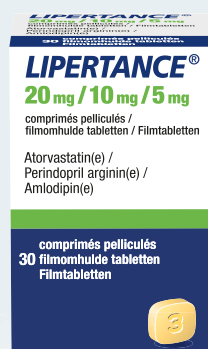
ATORVASTATINE

HYPERTENSION

PERINDOPRIL  
+ AMLODIPINE

Remboursé en **B**<sup>2</sup>

Disponible  
en 30 & 90 cp



1. Consulter la version la plus récente du RCP. 2. Cfr. site web INAMI consulté récemment (voir date d'approbation)

**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** LIPERTANCE 10mg/5mg/5mg- **LIPERTANCE 20mg/5mg/5mg- LIPERTANCE 20mg/10mg/5mg-LIPERTANCE 20mg/10mg/10mg- LIPERTANCE 40mg/10mg/10mg:** Comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé pelliculé contient 10,82 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 10 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de bésilate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 5 mg de perindopril arginine (correspondant à 3,40 mg de perindopril) et 6,94 mg de bésilate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 6,94 mg de bésilate d'amlopidine (correspondant à 5 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 21,64 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 20 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de bésilate d'amlopidine (correspondant à 10 mg d'amlopidine). Un comprimé pelliculé contient 43,28 mg d'atorvastatine calcique trihydraté (correspondant à 40 mg d'atorvastatine), 10 mg de perindopril arginine (correspondant à 6,79 mg de perindopril) et 13,87 mg de bésilate d'amlopidine (correspondant à 10 mg d'amlopidine). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté (27,46 mg pour Lipterance 10/5/5 mg, 54,92 mg pour Lipterance 20/5/5 mg, 20/10/5 et 20/10/10 mg, et 109,84 mg pour Lipterance 40/10/10 mg). Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Lipterance 10/5/5 mg : Comprimé pelliculé jaune, rond, de 7 mm de diamètre gravé avec « 1 » sur une face et « 2 » sur l'autre face. **Lipterance 20/5/5 mg :** Comprimé pelliculé jaune, rond, de 8,8 mm de diamètre gravé « 2 » sur une face et « 3 » sur l'autre face. **Lipterance 20/10/5 mg :** Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé « 3 » sur une face et « 4 » sur l'autre face. **Lipterance 20/10/10 mg :** Comprimé pelliculé jaune, rond, de 12,7 mm de diamètre gravé « 4 » sur une face et « 5 » sur l'autre face. **Lipterance 40/10/10 mg :** Comprimé pelliculé jaune, rond, de 9 mm de diamètre gravé « 5 » sur une face et « 6 » sur l'autre face. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Lipterance est indiqué, dans le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de la maladie coronaire stable, chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire ou une hyperlipidémie mixte et déjà contrôlée par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie : La posologie habituelle est d'un comprimé par jour. L'association fixe n'est pas recommandée en traitement initial. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être réalisée avec les composants pris séparément. **Patients atteints d'insuffisance rénale :** Lipterance peut être administré chez les patients avec une clairance de la créatinine  $\geq 60$  mL/min et n'est pas recommandé chez les patients avec une clairance de la créatinine  $< 60$  mL/min. Chez ces patients, il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément. **Sujets âgés :** Les patients âgés peuvent être traités par Lipterance suivant l'état de leur fonction rénale. **Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Lipterance doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Lipterance est contre-indiqué chez les patients présentant une affection hépatique évolutive. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Lipterance chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. De ce fait, l'utilisation chez l'enfant et chez l'adolescent n'est pas recommandée. **Mode d'administration :** Voie orale. Lipterance doit être pris en une prise quotidienne le matin avant les repas. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité aux substances actives, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aux dérivés de la dihydropyridine, aux statines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ; Affection hépatique évolutive ou élévations persistantes et inexpliquées des transaminases sériques supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale ; Femmes enceintes, allaitantes ou en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive fiable ; Hypertension sévère ; Choc (y compris choc cardiogénique) ; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche par exemple, cardiomyopathie hypertrophique obstructive et sténose aortique de degré élevé ; Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde ; Antécédent d'angio-oedème (OEdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC ; Angio-oedème héréditaire ou idiopathique ; L'association de Lipterance à des médicaments contenant de l'alsikiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire]  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:** **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:** **Effets hépatiques :** Des épreuves fonctionnelles hépatiques doivent être réalisées régulièrement et les patients présentant une augmentation du taux sérique des transaminases doivent être surveillés jusqu'à normalisation. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques (transaminases au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale) ou qui présentent une affection hépatique évolutive doivent arrêter le traitement. A utiliser avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques et chez les patients consommant des quantités importantes d'alcool et/ou ayant des antécédents d'affection hépatique. **Effets sur les muscles squelettiques :** Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation du taux de CPK ( $> 10$  fois la LSN) ou apparition de symptômes musculaires accompagnés d'une élévation du taux de CPK  $\geq 5$  fois la LSN ou si une rhabdomyolyse est suspectée. Des précautions sont à prendre quand Lipterance est associé avec certains médicaments qui peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'atorvastatine et ainsi majorer le risque de rhabdomyolyse, tels que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou les transporteurs protéiques (ciclosporine, kétoconazole, ritonavir...). **Pneumopathie interstitielle :** En cas de suspicion, le traitement doit être interrompu. **Diabète :** Chez les patients diabétiques, le contrôle de la glycémie doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement. **Patients insuffisants cardiaque :** A utiliser avec précaution. **Hypertension :** Contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie chez les patients à haut risque d'hypertension symptomatique (déplétion volumique ou chez ceux ayant une hypertension sévère rénine-dépendante) ou chez les patients ayant une insuffisance cardiaque (avec ou sans insuffisance rénale associée) ou chez les patients souffrant d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire. Une hypertension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, une fois la pression artérielle remontée suite à l'augmentation de la volémie. **Sténose des valves aortique et mitrale/Cardiomyopathie hypertrophique :** A utiliser avec précaution. **Contre-indications :** **Transplantation rénale :** Pas de données chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. **Insuffisance rénale :** Contrôle périodique du potassium et de la créatinine ; il est recommandé d'adapter la posologie avec les composants pris séparément chez les patients avec une clairance de la créatinine  $< 60$  mL/min. Des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients ayant une sténose bilatérale des artères rénales ; avec une hypertension rénovasculaire, risque d'hypertension sévère et d'insuffisance rénale. L'amlopidine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. L'amlopidine n'est pas dialysable. **Patients hémodialysés :** A utiliser avec précaution. **Hypersensibilité/Angio-oedème :** Arrêter immédiatement le traitement et le patient doit être surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. L'angio-oedème associé à un oedème laryngé peut être fatal. **Réactions anaphylactiques pendant une aphasie des lipoprotéines de basse densité (LDL) :** Ont rarement été rapportées, des réactions anaphylactiques menaçant la vie du patient, ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement. **Réactions anaphylactiques lors de désensibilisation :** Ces réactions peuvent être évitées en interrompant transitoirement le traitement mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement. **Neutropénie/Agranulocytose/Thrombocytopénie/Anémie :** A utiliser avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide. Chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. **Particularités ethniques :** Peut-être moins efficace sur la diminution de la pression artérielle et provoquer un plus grand taux d'angio-oedème chez les patients noirs. **Toux :** Disparaît à l'arrêt du traitement. **Intervention chirurgicale/Anesthésie :** Le traitement doit être interrompu un jour avant l'intervention. **Hyperkaliémie :** Un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué en cas d'insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, d'âge ( $> 70$  ans), de diabète, de déshydratation, de décompensation cardiaque aigüe, d'acidose métabolique et d'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium. **L'association avec du lithium :** Non recommandé. **Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostrone (SRAA) :** L'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'alsikiren augmente le risque d'hypertension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aigüe). En conséquence, le double blocage du SRAA n'est pas recommandé. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique. **Intolérance au galactose/syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose/déficit en lactase de Lapp :** Déconseillé. **INTERACTIONS:** **Contre-indiqué :** Alsikiren (patients diabétiques ou insuffisants rénaux). **Déconseillés:** Inhibiteurs du CYP3A4, alsikiren, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, lithium, diurétiques épargneurs de potassium (ex : triamtrène, amiloride, eplerenone, spironolactone), sels de potassium, dantrolène (infusion), pamplemousse et jus de pamplemousse. **Précautions d'emploi:** Inducteurs du CYP3A4, digoxine, ézetimibe, acide fusidique, gemfibrozil/dérivés de l'acide fibrique, inhibiteurs des transporteurs, warfarine, antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux), baclofène, anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris aspirine  $\geq 3$ g/jour), colchicine, colestipol, contraceptifs oraux, glipitines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimetiques, antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques, or, digoxine, atorvastatine, warfarine ou cyclosporine, tacrolimus, antihypertenseurs et vasodilatateurs. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. **FERTILITE :** Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES:** L'aptitude à réagir peut être altérée si les patients présentent des sensations vertigineuses, des maux de tête, une fatigue ou des nausées. Une surveillance à l'initiation du traitement est recommandée. **EFFETS INDESIRABLES: Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris séparément sont les suivants : nasopharyngite, hypersensibilité, hyperglycémie, céphalées, douleur pharyngolaryngée, épistaxis, constipation, flatulence, dyspepsie, nausée, diarrhée, modifications du transit, myalgie, arthralgie, douleurs des extrémités, spasmes musculaires, gonflement des articulations, gonflement des chevilles, douleur dorsale, anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase, somnolences, sensations vertigineuses, palpitations, flush, douleurs abdominales, oedème, fatigue, paresthésie, déficience visuel, diplopie, acouphènes, vertiges, hypotension, toux, dyspnée, vomissement, dysgueusie, rash, prurit, asthénie. Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des traitements par l'atorvastatine, le perindopril et l'amlopidine pris séparément, et sont classés suivant la classification MedDRA et selon les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $\leq 1/100$ ) ; rare ( $\leq 1/10000$  à  $\leq 1/1000$ ) ; très rare ( $\leq 1/10000$ ), indéterminée (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). **Infections et infestations :** Nasopharyngite : Atorvastatine Fréquent Rhinite : Perindopril Très rare Amlopidine Peu fréquent **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique:** Thrombocytopénie : Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Leucopénie/neutropénie : Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Eosinophilie : Perindopril Peu fréquent\* Agranulocytose ou pancytopenie : Perindopril Très rare Anémie hémolytique chez les patients ayant un déficit congénital en G6P-DH : Perindopril Très rare **Affections du système immunitaire :** Hypersensibilité : Atorvastatine Fréquent Amlopidine Très rare Anaphylaxie : Atorvastatine Très rare **Affections du métabolisme et de la nutrition:** Hyperglycémie : Atorvastatine Fréquent Amlopidine Très rare Hypoglycémie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent\* Hyponatrémie : Perindopril Peu fréquent\* Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement : Perindopril Peu fréquent\* Anorexie : Atorvastatine Peu fréquent **Affections psychiatriques:** Insomnie : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Altération de l'humeur (y compris l'anxiété) : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Trouble du sommeil : Perindopril Peu fréquent Dépression : Amlopidine Peu fréquent Cauchemars : Atorvastatine Peu fréquent Etat confusionnel : Perindopril Très rare Amlopidine Rare **Affections du système nerveux:** Somnolence : Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Fréquent Etourdissements : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Céphalées : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Tremblements : Amlopidine Peu fréquent Dysgueusie : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Fréquent Amlopidine Peu fréquent Syncope : Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Peu fréquent Hypoesthésie : Atorvastatine : Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Paresthésie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Hypertonie : Amlopidine Très rare Neuropathie périphérique : Atorvastatine Rare Amlopidine Très rare Accident vasculaire cérébral éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque : Perindopril Très rare Amnésie : Atorvastatine Peu fréquent Troubles extrapyramidaux (syndrome extrapyramidal) : Amlopidine Inconnu **Affections oculaires:** Déficience visuel : Atorvastatine Rare Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Diplopie : Amlopidine Fréquent Trouble visuel : Atorvastatine Peu fréquent **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Acouphènes : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Vertiges : Perindopril Fréquent Perte d'audition : Atorvastatine Très rare **Affections cardiaques:** Infarctus du myocarde, éventuellement consécutif à une forte hypotension chez les patients à haut risque : Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Angine de poitrine : Perindopril Très rare Arythmie (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire) : Perindopril Très rare Amlopidine Peu fréquent Tachycardie : Perindopril Peu fréquent\* Palpitations : Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Fréquent. **Affections vasculaires:** Hypotension (et effets liés à l'hypotension) : Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Vasculature : Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Très rare Flush : Amlopidine Fréquent **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Douleurs pharyngolaryngées : Atorvastatine Fréquent Epistaxis : Atorvastatine Fréquent Toux : Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Dyspnée : Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Bronchospasme : Perindopril Peu fréquent Pneumonie à éosinophiles : Perindopril Très rare. **Affections gastro-intestinales:** Nausées : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Vomissements : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Douleur abdominale haute et basse : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Dyspepsie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Diarrhée : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Constipation : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Bouche sèche : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Pancréatite : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Gastrite : Amlopidine Très rare Hyperplasie gingivale : Amlopidine Très rare Modification du transit : Amlopidine Fréquent Eructation : Atorvastatine Peu fréquent Flatulence : Atorvastatine Fréquent **Affections hépato-biliaires:** Hépatite cytotyrique ou cholestatique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Très rare Amlopidine Très rare Ictère : Amlopidine Très rare Cholestase : Atorvastatine Rare Insuffisance hépatique : Atorvastatine : Très rare **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Rash : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Prurit : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Peu fréquent Urticaire : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Pupura : Amlopidine Peu fréquent Changement de coloration cutanée : Amlopidine Peu fréquent Hyperhidrose : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Exanthème : Amlopidine Peu fréquent Alopecie : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Angioedème : Atorvastatine Rare Perindopril Peu fréquent Amlopidine Très rare Dermite exfoliante : Amlopidine Très rare Pemphigoides : Perindopril Peu fréquent\* Syndrome de Stevens-Johnson : Atorvastatine Rare Amlopidine Très rare Réactions de photosensibilité : Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Très rare Necrolyse épidermique toxique : Atorvastatine Rare Erythème multiforme : Atorvastatine Rare Perindopril Très rare Amlopidine Très rare **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Gonflement des articulations : Atorvastatine Fréquent Edème des chevilles : Amlopidine Fréquent Douleurs des extrémités : Atorvastatine Fréquent Arthralgie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Peu fréquent Spasmes musculaires : Atorvastatine Fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Myalgie : Atorvastatine Fréquent Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Peu fréquent Dorsalgies : Atorvastatine Fréquent Amlopidine Peu fréquent Cervicalgies : Atorvastatine Peu fréquent Fatigue musculaire : Atorvastatine Peu fréquent Myopathie : Atorvastatine Rare Myosite : Atorvastatine Rare Rhabdomyolyse : Atorvastatine Rare Tendinopathie parfois compliquée d'une rupture : Atorvastatine Rare Myopathie nécrosante à médiation auto-immune : Atorvastatine Indéterminée **Affections du rein et des voies urinaires:** Trouble de la miction : Amlopidine Peu fréquent Nycturie : Amlopidine Peu fréquent Pollakiurie : Amlopidine Peu fréquent Insuffisance rénale : Perindopril Peu fréquent Insuffisance rénale aigüe : Perindopril Très rare **Affections des organes de reproduction et du sein:** Dysfonction érectile : Perindopril Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Gynécomastie : Atorvastatine Très rare Amlopidine Peu fréquent **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Asthénie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Fréquent Amlopidine Fréquent Fatigue : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Fréquent Edème : Amlopidine Très fréquent Douleur thoracique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Peu fréquent Douleur : Amlopidine Peu fréquent Malaise : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent\* Amlopidine Peu fréquent Edème périphérique : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent\* Pyrexie : Atorvastatine Peu fréquent Perindopril Peu fréquent\* **Investigations:** Augmentation de l'urée sanguine : Perindopril Peu fréquent\* Augmentation de la créatinine plasmatique : Perindopril Peu fréquent\* Elévation des enzymes hépatiques : Perindopril Rare Amlopidine Très rare\*\* Elévation de la bilirubinémie : Perindopril Rare Augmentation du poids : Atorvastatine Peu fréquent Amlopidine Peu fréquent Leucocyture : Atorvastatine Peu fréquent Diminution du poids : Amlopidine Peu fréquent Anomalies des tests de la fonction hépatique : Atorvastatine Fréquent Augmentation du taux sanguin de la créatine phosphokinase : Atorvastatine Fréquent Diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite : Perindopril Très rare **Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention :** Chutes : Perindopril Peu fréquent\*. \* Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). \*\* Evouant généralement une cholestase Commue avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des augmentations du taux sérique des transaminases ont été rapportées chez des patients recevant l'atorvastatine. Ces modifications ont été habituellement légères et transitoires et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement. Des augmentations cliniquement significatives ( $> 3$  fois la limite supérieure de la normale) du taux des transaminases sériques ont été observées chez 0,8 % des patients traités par atorvastatine. Ces augmentations étaient dose-dépendantes et réversibles chez tous les patients. Une augmentation du taux sérique de la créatine phosphokinase (CPK) de plus de trois fois la limite supérieure de la normale a été observée chez 2,5 % des patients sous atorvastatine, proportion similaire à celle observée avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase au cours d'études cliniques. Des taux sériques supérieurs à dix fois la limite supérieure de la normale ont été constatés chez 0,4 % des patients traités par l'atorvastatine. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : Troubles sexuels ; Dépression ; Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, particulièrement au cours d'un traitement à long terme ; Diabète ; La fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, augmentation du taux des triglycérides, antécédents hypertension artérielle). **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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/pharmacie-medicament/index.html. **SURDOSAGE.** PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES: L'atorvastatine est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase. Le perindopril est un inhibiteur de l'enzyme qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ECA). L'amlopidine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. **PRESENTATION:** Boîtes de 30, 90 (3 piluliers de 30). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Bd International 57, B-1070 BRUXELLES. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Lipterance 10mg/5mg/5mg: BE482880 – BE482897 **Lipterance 20mg/5mg/5mg:** BE482906 – BE482915 **Lipterance 20mg/10mg/5mg:** BE482924 – BE482933 **Lipterance 20mg/10mg/10mg:** BE482942 – BE482951 **Lipterance 40mg/10mg/10mg:** BE482960 – BE482977. **CONDITION DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** Date d'approbation: 08/2016. \* Pour une information complète, se référer au RCP.

| Prix applicables depuis le 01/01/2017 | Conditionnement | PRIX PUBLIC | TICKET MODÉRATEUR       |                         |
|---------------------------------------|-----------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
|                                       |                 |             | Sans tarif préférentiel | Avec tarif préférentiel |
| LIPERTANCE 20 / 5 / 5                 | 30 cp.          | 21,14 €     | 5,75 €                  | 3,45 €                  |
|                                       | 90 cp.          | 50,66 €     | 13,03 €                 | 7,74 €                  |
| LIPERTANCE 20 / 10 / 5                | 30 cp.          | 26,88 €     | 7,37 €                  | 4,38 €                  |
|                                       | 90 cp.          | 67,78 €     | 14,80 €                 | 9,80 €                  |
| LIPERTANCE 40 / 10 / 10               | 30 cp.          | 30,32 €     | 8,19 €                  | 4,87 €                  |
|                                       | 90 cp.          | 77,95 €     | 14,80 €                 | 9,80 €                  |



# La prise en charge du pied diabétique : de la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire

Laura Orioli, Bernard Vandeleene<sup>1</sup>

## Management of the diabetic foot - The need for a multidisciplinary team

The ulcer of the foot is a complication occurring in 20% of diabetic patients. Diabetic neuropathy is the primary cause, with infection and arteritis profoundly influencing its management and prognosis. Evaluation should be systematically conducted using the PEDIS classification.

The evaluation and management of the diabetic foot ulcer require a multidisciplinary and interprofessional medical and paramedical team. The dialogue between the different lines of care, along with the respect of their respective roles, proves equally crucial. Therefore, deep and extensive infection, Charcot foot, and severe arteritis all require patient management in a reference center.

### KEY WORDS

Diabetes mellitus, diabetic foot, ulcer, osteomyelitis, Charcot foot

L'ulcère du pied complique l'évolution du diabète dans 20% des cas. La neuropathie en est la cause première tandis que l'infection et l'artérite influencent profondément la prise en charge et le pronostic. Son évaluation doit être systématique à l'aide de la classification PEDIS.

L'évaluation et la prise en charge de l'ulcère du pied nécessitent une équipe médicale mais également paramédicale pluridisciplinaire et inter-métiers. Un dialogue entre les lignes de soins et le respect de leurs rôles respectifs est également crucial. Ainsi, l'infection profonde et étendue, le pied de Charcot et l'artérite sévère requièrent une prise en charge dans un centre de référence.

## INTRODUCTION : LES CHIFFRES-CLÉS

Selon l'OMS, le nombre de personnes diabétiques au niveau mondial est passé de 108 à 422 millions au cours des 30 dernières années (1). En Belgique, ce nombre est passé d'environ 300.000 à plus de 500.000 individus entre 2001 et 2011 (2). Les projections pour 2030 sont de plus d'un million (3).

Si les décès directement liés au diabète sont rares (2), ses complications micro- et macro-vasculaires constituent une cause majeure de morbi-mortalité.

Parmi celles-ci, la neuropathie et l'artérite des membres inférieurs sont deux éléments cardinaux du pied diabétique ; leur prévalence respective est estimée à 40% dans la population diabétique et 50% en cas d'ulcère (4).

Celui-ci complique l'évolution d'un diabète dans 20% des cas (4). Il est à l'origine de 70% des amputations du membre inférieur. L'infection et l'artérite influencent profondément sa prise en charge ainsi que son pronostic.

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL), l'activité "pied diabétique" représente environ 250 séjours et plus de 1000 consultations par an. Il s'agit d'une activité en croissance notamment par l'augmentation du nombre de patients à risque mais également en raison des domaines d'expertise développés récemment.

Enfin, il est utile de rappeler que la majorité des problèmes de pied peuvent être prévenus par un dépistage et des soins adéquats qui impliquent le patient, son entourage et les soignants.

## UNE PHYSIOPATHOLOGIE COMPLEXE

La neuropathie est la cause première de l'ulcère du pied (4). L'atteinte sensitive altère le tact, la proprioception et la pallesthésie ainsi que la perception nociceptive et thermique. Le pied perd sa sensation de protection ce qui l'expose soit à des micro-traumatismes répétés (ex. lésions de friction liées au chaussage inadapté), soit à des traumatismes plus sévères passant inaperçus en raison de leur caractère indolore.

L'atteinte motrice modifie la forme et la biomécanique du pied par une atrophie de ses muscles intrinsèques. Les orteils se déforment (en griffe ou en marteau) et les têtes métatarsiennes se subluxent créant des points d'hyperpression pathologiques.

Enfin, l'atteinte autonome diminue la sécrétion sudoripare; la peau est asséchée et à risque de fissures et de crevasses.

Ces mécanismes, parfois associés à une moindre mobilité articulaire (cheiroarthropathie diabétique), concourent à l'apparition de zones d'hyperkératose (cals) et de maux perforants plantaires.

L'angiopathie est également une composante cardinale de la physiopathologie, en particulier lorsqu'elle se complique d'ischémie. Elle est à la fois macro- (artérite des membres inférieurs) et micro-vasculaire.

Les artères de petit calibre (artères digitales) sont inaccessibles aux procédures

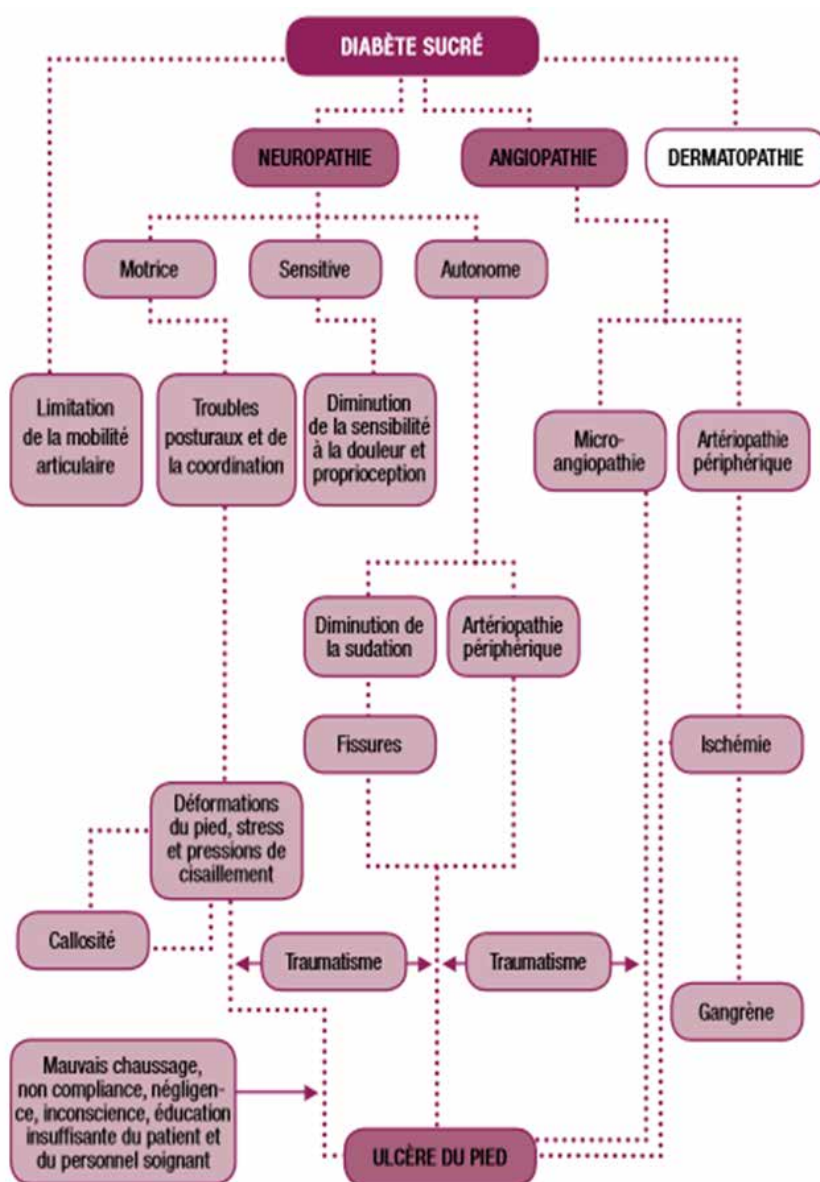
endovasculaires et chirurgicales. En cas d'infection, elles peuvent s'occlure en raison d'une thrombose septique ou d'une hyperpression locale liée à un abcès.

L'ouverture de shunts artério-veineux secondaire à la neuropathie autonome participe également à l'ischémie du pied ; de manière trompeuse, le pied reste chaud et normocoloré.

Contrairement à la neuropathie, l'ischémie est moins souvent une cause primaire d'ulcère qu'un facteur aggravant et d'entretien d'un ulcère qui ne cicatrise pas.

Enfin, toute rupture de la barrière cutanée expose au risque de surinfection. L'infection du pied diabétique, même profonde, peut être pauci-symptomatique en raison de la neuropathie et de l'angiopathie. Elle constitue toutefois une urgence diagnostique et thérapeutique.

**Figure 1 : Physiopathologie du pied diabétique, adapté de l'*International Consensus on the Diabetic Foot* (2003) (4)**



## PIED À RISQUE : MIEUX VAUT PRÉVENIR QUE GUÉRIR

Tout patient diabétique n'aura pas de problème de pied. Il doit par contre savoir s'il a des pieds à risque. La durée d'évolution ainsi que le déséquilibre glycémique chronique augmentent la probabilité de présenter un pied à risque et ce, peu importe le type de diabète et l'âge du patient. Toutefois, tout patient présentant un diabète de type 2 peut raisonnablement être considéré "à risque"; la durée d'évolution de ce dernier étant souvent difficile à établir.

Le pied à risque est d'abord et avant tout un pied neuropathique dont les mécanismes de défense sont absents. La neuropathie étant le plus souvent asymptomatique, elle doit être recherchée activement par l'anamnèse et l'examen au monofilament. D'autres facteurs de risque d'ulcère doivent être recherchés comme les déformations, l'artérite, le pied de Charcot ainsi que les antécédents d'ulcère et/ou d'amputation.

Le dépistage et l'examen régulier du pied à risque sont essentiels. Ils impliquent le patient, son entourage et les soignants.

En l'absence de facteur de risque, un examen annuel en consultation de médecine générale ou de diabétologie est indiqué.

L'éducation du patient et/ou de son entourage familial ou de soins est également important. L'examen des pieds doit être journalier, les soins de podologie réguliers. Les comportements à risque (marcher pied nus, chaussures inadéquates) sont à éviter.

## LA CLASSIFICATION PEDIS : UN OUTIL D'ÉVALUATION SYSTÉMATIQUE

Il existe plusieurs classifications des ulcères du pied. Celles-ci ont pour but d'améliorer l'évaluation diagnostique et d'orienter précisément la prise en charge. Elles facilitent également la communication entre soignants.

Nous recommandons l'utilisation de la classification PEDIS, élaborée par l'IWGDF (*International Working Group on the Diabetic Foot*) et publiée en 2003 (4).

Elle est par ailleurs utilisée depuis 2006 dans le programme d'enregistrement IPQED (Initiative pour la Promotion de la Qualité et de l'Epidémiologie du Diabète sucré).

**Figure 2 : Les paramètres de la classification PEDIS et leurs grades de sévérité (4)**

| PERFUSION (VASCULARISATION) |                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grade 1                     | pas de symptômes, pas de signes d'artériopathie périphérique (P1)                                                                   |
| Grade 2                     | symptômes ou signes d'artériopathie périphérique, mais pas d'ischémie critique du membre (P2)                                       |
| Grade 3                     | ischémie critique du membre (P3)                                                                                                    |
| EXTENT (ÉTENDUE)            |                                                                                                                                     |
|                             | surface de la plaie mesurée en cm <sup>2</sup> après débridement                                                                    |
| DEPTH (PROFONDEUR)          |                                                                                                                                     |
| Grade 1                     | ulcère superficiel limité au derme (D1)                                                                                             |
| Grade 2                     | ulcère profond, pénétrant sous le derme jusqu'aux structures sous-cutanées, impliquant les fascias, les muscles ou les tendons (D2) |
| Grade 3                     | toutes les structures du pied, y compris l'os et/ou l'articulation (contact osseux ou ulcère pénétrant jusqu'à l'os) (D3)           |
| INFECTION (INFECTION)       |                                                                                                                                     |
| Grade 1                     | aucun symptôme ni signe d'infection (I1)                                                                                            |
| Grade 2                     | infection de la peau et des tissus sous-cutanés (I2)                                                                                |
| Grade 3                     | érythème >2cm et infection plus profonde (I3)                                                                                       |
| Grade 4                     | infection avec signes systémiques (I4)                                                                                              |
| SENSATION (SENSIBILITÉ)     |                                                                                                                                     |
| Grade 1                     | aucune perte de la sensibilité de protection (S1)                                                                                   |
| Grade 2                     | perte de la sensibilité de protection (S2)                                                                                          |

Cette classification repose sur 5 paramètres importants dans l'apparition et le traitement d'un ulcère du pied diabétique : la vascularisation (P - Perfusion), l'étendue (E - Extent), la profondeur (D - Depth), l'infection (I- Infection) et la sensibilité (S- Sensation).

## P POUR PERFUSION

L'artérite des membres inférieurs est plus fréquente, plus précoce et d'évolution plus rapide chez le patient diabétique. Elle est classiquement multi-segmentaire et distale, caractéristiques qui associées à une médiacalcosinose parfois sévères, peuvent limiter les gestes de revascularisation endovasculaire ou chirurgicale.

L'ischémie entrave la cicatrisation d'un ulcère mais également d'une amputation. L'évaluation et la prise en charge des lésions artéritiques est donc cruciale avant tout geste chirurgical hors situation d'urgence.

La présence d'un pouls pédieux et tibial postérieur signe l'absence d'artérite significative (P1 selon PEDIS). En revanche, la gangrène est la manifestation d'une ischémie critique (P3 selon PEDIS). Lorsque les pouls ne sont pas palpés ou difficilement palpables (œdème), le doppler artériel reste l'examen de débrouillage. Son résultat et le bilan ultérieur éventuel doivent être discutés avec le radiologue du secteur vasculaire.

L'imagerie de l'artérite des membres inférieurs est discutée par F. Hammer.

## D COMME DEPTH

La profondeur de l'ulcère doit être systématiquement évaluée par la clinique et la radiologie. Elle est distincte de l'infection. La mise à nu du derme (D1), de structures profondes (D2) ou de l'os (D3) définissent les degrés de sévérité. La recherche d'un contact osseux à l'aide d'un stylet (« probe to bone ») est un élément important ; il pose de fait le diagnostic d'ostéite.

Les règles de prescription des examens de radiologie sont discutées par B. Vande Berg.

## I COMME INFECTION

En présence d'un ulcère, les signes classiques d'infection doivent être recherchés parmi lesquels la rougeur, le gonflement et l'œdème (I2-I3). Une plaie qui change d'aspect, d'odeur ou qui "coule" est suspecte de surinfection.

Ces symptômes peuvent être masqués par l'ischémie ainsi que la neuropathie.

Le caractère indolore d'un ulcère n'est jamais rassurant. L'infection du pied diabétique peut se manifester indirectement par le déséquilibre brutal du diabète. Elle peut également s'accompagner de signes systémiques (I4).

La réalisation d'un prélèvement profond et de bonne qualité est indispensable pour orienter le traitement antibiotique. Un ulcère et/ou une ostéite en l'absence de signes inflammatoires (I1) ne demandent pas d'emblée l'instauration d'une antibiothérapie. Ces aspects particuliers sont développés par J.C Yombi.

Les infections du pied diabétique sont souvent polymicrobiennes, en particulier en cas de plaie chronique et d'infection profonde. Le dialogue entre microbiologiste et clinicien est nécessaire à l'identification des germes pathogènes. Ces aspects sont développés par H. Rodriguez-Villalobos.

## TRAITEMENTS

Les aspects thérapeutiques médicaux et chirurgicaux du pied diabétique sont développés par J.C. Yombi et D. Putineanu, respectivement.

## LE PIED DE CHARCOT : UN DIAGNOSTIC MÉCONNU ?

Le pied de Charcot est une arthropathie évolutive et destructrice du pied secondaire à la neuropathie. Contrairement à cette dernière, le pied de Charcot est rare (<1% de la population diabétique); il est cependant probablement sous-diagnostiqué.

**Figure 3 : Classification de Sanders et fréquence relative des différents patterns (4)**

|                    | LOCALISATION                                                        | FRÉQUENCE  |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Sanders I</b>   | <b>Métatarso-phalangienne</b>                                       | <b>18%</b> |
| <b>Sanders II</b>  | <b>Lisfranc</b>                                                     | <b>50%</b> |
| <b>Sanders III</b> | <b>Chopart</b>                                                      | <b>20%</b> |
| <b>Sanders IV</b>  | <b>Cheville</b>                                                     | <b>10%</b> |
| <b>Sanders V</b>   | <b>Grosse tubérosité du calcaneus<br/>Avulsion tendon d'Achille</b> | <b>2%</b>  |



Les facteurs déclenchants ainsi que sa physiopathologie restent mal établis.

La classification de Sanders est une classification basée sur la ou les articulations atteintes. Le plus souvent, il s'agit d'une atteinte du médio ou de l'avant-pied. Les anomalies radiographiques classiques sont les (sub)luxations, la fragmentation et la dislocation ostéo-articulaires.

Le pied de Charcot dans sa phase aiguë est inflammatoire (rouge, gonflé et parfois douloureux malgré la neuropathie). Le diagnostic différentiel se pose avec la cellulite, l'arthrite septique, la crise de goutte ou la thrombose veineuse profonde. Un diagnostic rapide est crucial puisque seule la mise en décharge complète du pied permet d'éviter l'apparition de déformations irréversibles et sévères.

Figure 4 : Pied de Charcot aigu (4)



Figure 5 : Pied de Charcot chronique



À gauche, pied de Charcot chronique avec mal perforant plantaire. À droite, radiographie du pied montrant l'effondrement du tarse avec luxation dorsale des cunéiformes et luxation plantaire du cuboïde (Dr. S. Acid)

Le pied de Charcot peut également se présenter comme une fracture atypique (ex. enfoncement du pilon tibial).

Son diagnostic est basé sur la clinique, les radiographies standards en charge et l'imagerie par résonance magnétique. Ces aspects sont discutés par B. Vande Berg.

Le pied de Charcot chronique présente des déformations plus ou moins sévères qui l'exposent au risque d'ulcère. La prévention des troubles trophiques par le port de chaussures orthopédiques s'avère indispensable.

Le traitement chirurgical est indiqué en cas d'ulcère persistant malgré une décharge et des soins locaux adaptés, en cas de complication septique ou d'instabilité. Ces aspects sont également développés par D. Putineanu.

## DE LA NÉCESSITÉ D'UNE ÉQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE

Les mécanismes d'apparition ainsi que les conséquences de l'ulcère du pied sont complexes, multiples et parfois sévères. L'ensemble des aspects diagnostiques et thérapeutiques ne peuvent être assurés par une seule spécialité.

En conséquence, une équipe médicale et paramédicale multidisciplinaire et inter-métiers s'avère nécessaire afin de minimiser les conséquences de l'ulcère, voire d'en assurer la guérison. Elle assume également un rôle de prévention.

Pour la prise en charge initiale et la bonne orientation du patient, sont concernés les médecins généralistes, les diabétologues, les urgentistes et plus largement, tout médecin consulté en premier lieu pour un problème de pied chez un patient diabétique.

Pour le diagnostic, ces médecins ont recours aux radiologues des secteurs osseux et vasculaires, aux microbiologistes ainsi qu'aux infectiologues.

Pour les aspects thérapeutiques, interviennent les chirurgiens vasculaires, les radiologues interventionnels, les chirurgiens orthopédistes, les infectiologues et les médecins de médecine physique et réhabilitation.

Les aspects péri-opératoires ainsi que la gestion de l'antalgie sont du ressort des équipes d'anesthésiologie tandis que les complications aiguës demandent l'intervention des réanimateurs.

Cette équipe intègre également les infirmières d'éducation et de soins hospitaliers ainsi que les différents para-médicaux (podologues, chausseurs orthopédistes, diététiciens, psychologues et assistants sociaux).

## DIALOGUE ENTRE LES LIGNES DE SOINS

La prise en charge de l'ulcère du pied nécessite également un dialogue et une collaboration entre les différentes lignes de soins ainsi qu'une clarification de leurs rôles respectifs.

## LA PREMIÈRE LIGNE

Les intervenants de base sont le médecin généraliste et les équipes de soins à domicile. Dans le cadre de la mise en place des « trajets de soins », ces intervenants peuvent s'appuyer sur l'aide des structures de « réseau médical local ». Les rôles de la première ligne sont le dépistage et la prise en charge de base du diabète, des facteurs de risque associés et des complications secondaires.

Concernant le pied diabétique, la première ligne veille à mettre en place l'éducation du patient et de son entourage. Elle assure également le suivi post-hospitalier.

## LA SECONDE LIGNE

Les intervenants de base au niveau hospitalier sont les diabétologues et les équipes pluridisciplinaires d'éducation du patient dans les centres dits de convention. Ils assurent la prise en charge spécialisée du diabète et ses complications. La seconde ligne est également nécessaire pour assurer la continuité des soins ambulatoires ou hospitaliers.

## QUAND ORIENTER LE PATIENT DE LA PREMIÈRE VERS LA SECONDE LIGNE ?

Les raisons de référer en seconde ligne sont reprises en détail dans le tableau 1. Le médecin généraliste sera attentif à tout ulcère de pied chez un patient diabétique. Il s'agit souvent d'un piège diagnostique, en raison du caractère pauci-symptomatique. Tout ulcère doit être réévalué dans les 48 heures. Une évolution défavorable justifie des examens complémentaires ou un envoi vers la seconde ligne.

## QUAND ORIENTER LE PATIENT DE LA SECONDE LIGNE À UN CENTRE DE RÉFÉRENCE ?

Les raisons motivant l'envoi d'un patient vers un centre de référence sont justifiées par les domaines d'expertise développés récemment aux CUSL (tableau 2 et 3).

**Tableau 1 : Quand référer de la première à la seconde ligne ?**

| RAISONS                                                      | CLASSIFICATION PEDIS |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|
| Echec d'un traitement antibiotique dans une infection locale | I2                   |
| Mise en évidence de germes résistants                        | I2-I4                |
| Infection étendue ou systémique                              | I3-4                 |
| Clinique d'insuffisance vasculaire                           | P2-3                 |
| Infection profonde avec contact osseux                       | I2-4 et/ou D3        |
| Pied de Charcot aigu                                         | N/A                  |
| Contexte psycho-social défavorable                           | N/A                  |

**Tableau 2 : Quand orienter vers un centre de référence ?**

|                                   |
|-----------------------------------|
| Infection profonde et étendue     |
| Artériopathie périphérique sévère |
| Pied de Charcot                   |

**Tableau 3 : Nos domaines d'expertise**

|                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Imagerie osseuse dans les problématiques infectieuses complexes                                                                                    |
| Imagerie vasculaire diagnostique et /ou thérapeutique permettant des actes de revascularisation distale par voie interventionnelle ou chirurgicale |
| Diagnostic microbiologique et traitement antibiotique d'infections sévères et / ou avec des germes multi-résistants                                |
| Poursuite d'antibiothérapie intra-veineuse à domicile dans le cadre du programme « d'hospitalisation à domicile » (HAD)                            |
| Chirurgie orthopédique « conservatrice » en minimisant les gestes d'amputation et en recourant aux techniques de couverture par lambeaux           |
| Appareillages de pieds « difficiles »                                                                                                              |
| Traitement du pied de Charcot                                                                                                                      |

## LA PRISE EN CHARGE DU PIED DIABÉTIQUE, EN PRATIQUE AUX CUSL

L'équipe de première ligne est « online 24h / 24h – 365j / 365 » via la centrale de Saint Luc (02/764.11.11) ou le secrétariat du service d'endocrinologie et nutrition (02/764.54.75 ou endocrinologie-saintluc@uclouvain.be).

L'activité s'organise sous la forme d'une consultation pluridisciplinaire du pied diabétique et d'une unité d'hospitalisation médico-chirurgicale.

### L'ÉQUIPE MÉDICALE DU PIED DIABÉTIQUE

JC. Yombi<sup>1</sup>, H. Rodriguez-Villalobos<sup>2</sup>, C. Briquet<sup>3</sup>,  
 F. Lecouvet<sup>4</sup>, B. Vande Berg<sup>4</sup>, S. Acid<sup>4</sup>, V. Perlepe<sup>4</sup>, T. Kirschgener<sup>4</sup>,  
 F. Hammer<sup>4</sup>, P. Goffette<sup>4</sup>,  
 D. Putineanu<sup>5</sup>, T. Schubert<sup>5</sup>, X. Libouton<sup>5</sup>, O. Barbier<sup>5</sup>,  
 B. Bollens<sup>6</sup>, L. Haenecour<sup>6</sup>,  
 P. Astarci<sup>7</sup>, R. Verhelst<sup>7</sup>,  
 P. Lavand'Homme<sup>8</sup>, B. le Polain<sup>8</sup>, L. Veevaete<sup>8</sup>, A. Potie<sup>8</sup> et équipe,  
 P. Meert<sup>9</sup>, A. Penaloza-Baeza<sup>9</sup>, F. Verschueren<sup>9</sup> et équipe  
 et les membres du Service d'Endocrinologie et Nutrition

<sup>1</sup> Service de médecine interne, <sup>2</sup> Service de microbiologie, <sup>3</sup> Département de la pharmacie, <sup>4</sup> Service de radiologie, <sup>5</sup> Service d'orthopédie et traumatologie de l'appareil locomoteur, <sup>6</sup> Service de médecine physique et réadaptation, <sup>7</sup> Service de chirurgie cardiovasculaire, <sup>8</sup> Service d'anesthésiologie, <sup>9</sup> Service des urgences

## RÉFÉRENCES

1. Rapport mondial sur le diabète - OMS - Avril 2016
2. Rapport Belgique sur le diabète - OMS - 2016
3. Rapport sur l'épidémiologie du diabète - Alliance Nationale des Mutualités Chrétiennes - 2012
4. Van Acker K, Vandeleene B, Vermassen F, Leemrijse T. Prise en charge du pied diabétique dans un centre spécialisé. 2008 - Albe De Coker

---

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup> Service d'endocrinologie et de nutrition - Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

**Dr. LAURA ORIOLI**

Service d'endocrinologie et nutrition  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles  
laura.orioli@uclouvain.be



EN TRAIN  
DE LIRE UN  
MESSAGE?  
D'ÉCOUTER DE  
LA MUSIQUE?  
**EN FAIT, ELLE  
VÉRIFIE SA  
GLYCÉMIE.**



Guardian® Connect



**GUARDIAN®  
CONNECT**  
**VIVEZ !**  
**IL VEILLE SUR VOUS**

## GUARDIAN CONNECT - SYSTÈME DE MESURE DU GLUCOSE EN CONTINU

Votre glycémie est envoyée toutes les 5 minutes à votre mobile. Vous pouvez ainsi la vérifier discrètement, partout, quoi que vous fassiez. Des alertes de prédiction d'une glycémie élevée et faible vous permettent, par ailleurs, d'anticiper les événements. Grâce à des SMS en temps réel, vous pouvez si vous le souhaitez partager ces alertes avec votre entourage. **Guardian Connect peut simplifier votre quotidien en vous aidant à gérer votre glycémie.**

Pour essayer l'app et pour de plus amples informations, visitez notre site :

**[www.guardianconnect.medtronic-diabete.be](http://www.guardianconnect.medtronic-diabete.be)**

### Medtronic Belgium SA

Avenue du Bourgmestre Etienne Demunter 5  
BE-1090 Bruxelles

[diabetes.benelux@medtronic.com](mailto:diabetes.benelux@medtronic.com)

BE Tél: 0800 90805

LUX Tél: 800 274 41

depuis l'étranger: 0031 45 566 82 91

BE & LUX Fax: +32 (0)2 460 69 63

Vous trouverez dans le mode d'emploi une liste des indications, contre-indications, mesures de précaution, avertissements et effets secondaires possibles.

UC201706405FB © 2016 Medtronic.

Tous droits réservés. Imprimé en Europe.

Ne pas distribuer en France.

**Medtronic**  
Further, Together

# L'imagerie diagnostique dans l'artérite des membres inférieurs du patient diabétique

Frank Hammer

## Diagnostic imaging for peripheral artery disease in diabetic patients

Duplex sonography is still regarded as the first-choice imaging technique for the work-up of diabetic patients with suspected peripheral artery disease. Should additional information be required prior to digital subtraction angiography (DSA), computed tomography angiography (CTA) or magnetic resonance angiography (MRA) can be performed. The article has outlined in a comprehensive manner both the advantages and shortcomings of these techniques. DSA, an invasive technique, is still considered the gold standard, offering the highest spatial resolution and image quality, in addition to the possibility of performing endovascular revascularization of the limb within the same session.

### KEY WORDS

Peripheral artery disease, duplex sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging

L'écho-Doppler couleur (EDC) des artères périphériques, examen non-invasif par excellence, reste l'examen incontournable dans le bilan initial chez un patient présentant des signes d'ischémie aiguë ou chronique. Pour une cartographie plus exhaustive et précise des lésions on s'orientera vers des techniques volumétriques performantes comme le scanner multi-coupes ou la résonance magnétique nucléaire. Ces techniques sont onéreuses et nécessitent l'injection d'un produit de contraste. Elles ne sont donc pas totalement sans risques et sont généralement proposées lorsqu'on envisage un geste de revascularisation, ou si l'écho-Doppler ne permet pas d'orienter correctement la prise en charge médicale. L'angiographie digitalisée reste l'examen étalon-d'or compte tenu de son excellente résolution spatiale et qualité d'image. Cet examen offre la possibilité d'un traitement endo-vasculaire dans la foulée.

## Que savons-nous à ce propos ?

Les techniques diagnostiques non invasives ont progressé avec le développement de l'angiographie par scanner spiralé et résonance magnétique.

## Que nous apporte cet article ?

Faire le point sur les avantages et inconvénients des différentes techniques d'imagerie, ainsi que la stratégie d'investigation chez le patient diabétique.

## What is already known about the topic ?

Non-invasive diagnostic techniques have made major advances with the development of CT spiral angiography and magnetic resonance angiography.

## What does this article bring up for us?

The article outlines both the advantages and disadvantages of the different imaging techniques, while putting forth the investigation strategy for diabetic patients.

## INTRODUCTION

Un bilan vasculaire cohérent et compréhensif par imagerie vasculaire est fondamental chez un patient diabétique présentant des plaintes évocatrices d'une artériopathie obstructive, en particulier en cas de douleurs de repos ou de lésions tissulaires ischémiques (Fontaine-Leriche stade 3 et 4). Des examens redondants, des examens coûteux et potentiellement nocifs tels que l'angio-scanner ou l'angio-IRM doivent être évités, à moins d'être nécessaires pour l'élaboration d'un plan thérapeutique tel qu'un geste chirurgical orthopédique, la planification d'un pontage vasculaire ou d'un geste de revascularisation endovasculaire.

## 1/ L'ÉCHO-DOPPLER COULEUR

L'EDC s'inscrit dans le prolongement direct de l'examen clinique, en particulier de la palpation des pouls périphériques.

Les progrès depuis le Doppler continu au « crayon » ont été notables. L'encodage couleur du flux, la mesure des pics de vitesse systolique, l'analyse spectrale et l'amélioration de la résolution spatiale grâce à l'évolution des appareillages et des sondes, en font l'examen de première intention. Son innocuité est totale et il servira de mise au point initiale ainsi que pour le suivi thérapeutique. Les sondes sectorielles de basses fréquences (3-5Mhz) sont utilisées pour l'exploration des vaisseaux profonds tel que le carrefour aorto-iliaque, alors que des sondes linéaires de hautes fréquences (5-12Mhz) sont utilisées pour les axes artériels plus superficiels infra-inguinaux. La technique d'examen, les réglages (focale, angulation du Doppler...) sont laissés à l'appréciation de l'opérateur et il est indéniable que cet examen reste opérateur-dépendant et dans une certaine mesure patient-dépendant : obésité, calcification artérielle font partie des facteurs limitatifs.

Il faut noter que la mesure de pression systolique au niveau de la cheville et du bras, permettant de calculer « l'index cheville/bras » (ABI = rapport de la pression systolique à la cheville sur pression brachiale) est peu utilisée en routine, en particulier chez les patients diabétiques où la médiocalcinoïse fausse la mesure de la pression systolique. Chez des sujets présentant des parois artérielles peu ou pas calcifiées par contre, cet index permet une appréciation objective du degré de la macroangiopathie. On considère un index de  $< 0.9$  comme pathologique, traduisant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) pouvant être responsable de douleurs de claudication intermittente, et un index de  $< 0.5$  ou une pression malléolaire systolique de  $< 50$  mmHg comme le seuil d'une ischémie critique généralement responsable de douleurs de repos ou de troubles trophiques.

À côté d'informations hémodynamiques sur la qualité du flux voire le débit dans les gros troncs, l'EDC nous fournit des informations morphologiques fort utiles : degré de calcification pariétale, thrombose, dilatation anévrysmale entre autres. En infra-poplitée l'exploration se focalisera surtout sur le flux au niveau malléolaire dans la portion terminale de l'artère tibiale antérieure et postérieure, permettant de conclure à la présence ou non d'un obstacle sus-jacent.

L'EDC de contraste, avec injection intraveineuse de microbulles, ne s'est pas imposée dans la mise au point des artériopathies diabétiques car coûteux, semi-invasif et peu utile. Son intérêt réside surtout dans la visualisation de vaisseaux profonds, par exemple l'aorte ou les vaisseaux pelviens, ou dans le suivi d'endoprothèses couvertes mises en place pour l'exclusion d'anévrysmes artériels aortiques ou iliaques (EVAR).

Pour résumer, on peut dire que l'EDC est un excellent examen de débrouillage permettant de confirmer et de localiser les obstacles sur les principaux axes artériels, sans aucune contre-indication.

Il fournit de précieuses informations anatomiques et hémodynamiques, mais ne permet pas de fournir une représentation précise ou complète de l'arbre vasculaire, ce qui peut rendre la prise de décision pour un éventuel geste thérapeutique difficile.

## 2/ L'ANGIOGRAPHIE PAR SCANNER MULTICOUPES ET L'ANGIOGRAPHIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

Après l'EDC on recourt de plus en plus souvent à une technique « semi-invasive » avant d'envisager une angiographie par ponction artérielle (Figures 1 et 2.).

Ces techniques ont considérablement progressé ces dix dernières années mais sont coûteuses et pas totalement inoffensives, en particulier chez des patients diabétiques présentant une altération de la fonction rénale, puisqu'elles requièrent l'injection d'un agent de contraste. Chacune de ces techniques a des contre-indications, des limites et des performances variables dont il faut tenir compte au cas par cas (tableau 1). La contre-indication à un produit de contraste iodé, la présence d'un matériel ferromagnétique endovasculaire (stent) ou à proximité des axes vasculaires, la collaboration du patient (mouvements involontaires, attitudes vicieuses, claustrophobie), la présence d'un corps étranger métallique intra-crânien ou intra-oculaire, d'un pacemaker sont autant d'éléments pouvant faire pencher la balance vers l'une ou l'autre technique d'imagerie.

L'angio-scanner ou angio-CT fournit des images de haute résolution spatiale supérieures à l'IRM (matrice  $1024 \times 1024$ , pixel isotropique de  $0.2-1 \text{ mm}^3$ ).

On dispose actuellement couramment de scanner volumétriques permettant d'acquérir 256 coupes millimétriques lors d'une rotation requérant moins d'une seconde.

Par rapport à l'IRM, le scanner permet de mieux analyser les parois artérielles (calcifications, anévrysmes) et l'environnement péri-vasculaire, ainsi que l'intérieur des endoprothèses métalliques qui sont de plus en plus utilisés lors de revascularisations à l'étage iliaque ou fémoro-poplitée. Ses principaux désavantages sont : l'irradiation (1 scanner spiralé correspond une dose patiente équivalente à 50-100 radiographies standard du thorax), l'administration d'environ 100 cc d'un produit de contraste iodé (allergie, toxicité thyroïdienne et surtout rénale), et la difficulté de soustraire les structures osseuses et les calcifications vasculaires gênantes la quantification précise des sténoses. Chez le patient diabétique présentant une artériopathie infra-poplitée ce problème peut être majeur et on préférera réaliser soit une angio-IRM, soit d'emblée une artériographie. Par ailleurs, alors que la réalisation de l'examen est très courte, le temps des reconstructions sur console et l'analyse des images par le radiologue est souvent long et laborieux.

**Figure 1 : Angio- CT d'un patient au lourd passé chirurgical, avec des pontages bilatéraux aorto-fémoraux et fémoro-poplités.**



- (a) Reconstruction 3D rendu-de- surface (3D-SSD) : soustraction imparfaite de l'os et d'un clou tibial gauche ,  
 (b) Reconstruction selon l'intensité de projection maximale (MIP),  
 (c) Reconstruction multiplanaire courbe (MPRC) au travers des axes vasculaires et des pontages gauches montrant un rétrécissement poplité juste après l'anastomose du pontage.

**Tableau 1 : Comparaison des différentes techniques diagnostiques**

|                      | ECHOGRAPHIE DOPPLER                         | ANGIO-CT                                                           | ANGIO-MR                             | ARTÉRIOGRAPHIE (DSA)                             |
|----------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Avantages</b>     | Non invasive                                | Peu invasif<br>Bonne résolution spatiale (2x celle de l'IRM)       | Peu invasif                          | Résolution spatiale inégale                      |
|                      | Disponible                                  | Bonne disponibilité                                                | Reconstructions rapides              | Possibilité d'intervention                       |
|                      | Examen hémodynamique                        | Images 2D et 3D                                                    | Images 2D et 3D                      | Bonne évaluation des pontages et stents          |
|                      | Examen de la paroi                          | Bonne sensibilité-spécificité                                      | Insensible aux calcifications        | Evaluation précise de la vascularisation du pied |
| <b>Inconvénients</b> | Opérateur-dépendant                         | Irradiation, iode, coût                                            | Disponibilité limitée, coût          | Invasif : rayons X, iode, ponction artérielle    |
|                      | Limites des ultrasons (gaz, calcifications) | Erreurs d'estimation sur des artères calcifiées et infra-poplitées | Artéfacts possibles (veines, métaux) | Complications liées à l'abord artériel           |
|                      | Documentation                               | Moins utile chez le diabétique                                     | CI : certains implants et pacemakers |                                                  |



L'angio-IRM présente l'avantage d'une exposition nulle aux rayons X et d'une faible toxicité du produit de contraste à base de gadolinium.

Les réactions allergiques sont extrêmement rares et l'injection intraveineuse bien supportée, le patient ne devant pas être à jeun pour cet examen. Les chélates de gadolinium ont été incriminés dans le développement d'une « fibrose systémique néphrogénique » (1).

Actuellement les consignes de prudence chez les patients avec une fonction rénale sévèrement altérées ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) restent de rigueur, en particulier chez des patients avec des comorbidités responsables de facteurs pro-inflammatoires, même si les produits incriminés (chélates linéaires) ont été généralement totalement écartés des services d'imagerie.

Figure 2 : Angio-IRM



Superposition des trois volumes d'acquisitions successifs après injection d'un chélate de gadolinium, soustraction des tissus stationnaires et projection 2D-MIP.

Patient diabétique présentant une artérite infra-poplitée sévère.

L'IRM pêche par contre par sa résolution spatiale plus faible, par sa tendance à surestimer certaines lésions, par certains artefacts (mouvement du patient, stents métalliques ou prothèse orthopédiques, retour veineux au niveau des jambes). L'acquisition est rapide, quasi aussi rapide qu'avec le scanner, et le gain de temps pour les reconstructions - quasi automatiques - est par contre considérable.

La résolution s'est améliorée notamment avec l'utilisation d'aimants à haut champ (3 Tesla) ou d'antennes de surface adaptées aux membres inférieurs.

Parmi les développements on retiendra aussi l'existence de séquences pouvant générer des images angiographiques sans injection de gadolinium, mais ces séquences d'acquisition sont encore peu répandues, plus longues et fournissent des résultats moins constants. En cas de lésions artérielles distales infra-inguinales et infra-poplitées l'angio-MR sera généralement préféré à l'angioscanner. Ce propos doit être nuancé en fonction de deux éléments cependant : la disponibilité de l'appareillage et l'expertise des équipes radiologiques.

Il faut noter par ailleurs que les réelles innovations techniques sont actuellement plus importantes pour les nouveaux modèles scanner haute gamme, que pour l'IRM. On a vu ainsi apparaître la « double énergie », « l'imagerie spectrale », et une évolution des logiciels et consoles.

Ces technologies permettent déjà maintenant des réductions considérables de l'irradiation, une imagerie de perfusion, une caractérisation tissulaire et donc une meilleure soustraction des calcifications. Nous disposons depuis mai 2016 dans notre institution du premier scanner Philips spectral (IQon) en Europe, et les premiers résultats sont encourageants.

### 3/ L'ARTÉRIOGRAPHIE DIGITALISÉE SOUSTRAITE (DSA)

La DSA (angiographie digitalisée soustraite) reste l'étalon d'or, fournissant des images de résolution inégalée, permettant ainsi une bonne visualisation des troncs distaux infra-poplités et du pied. Cet examen est invasif (ponction artérielle fémorale), nécessite l'injection de produit de contraste iodé et expose le patient à des complications. L'utilisation de produits de contrastes non toxiques tel que le dioxyde de carbone a des limites (fragmentation de la colonne gazeuse, douleurs ischémiques lors de l'injection, contraste faible en particulier dans les petites artères distales), mais suscite un nouvel intérêt à condition de pouvoir investir dans un injecteur dédié.

On lui préférera en routine l'artériographie sélective de l'axe à analyser avec une faible dose de produit de contraste, souvent dilué (50%), et une préparation adéquate du patient (hydratation 12H avant et 12H après la DSA, associé ou non à la prise de l'antioxydant N-acétylcystéine 600 mg x2/24H avant et après la DSA).

Le principal avantage de l'artériographie, lorsque l'indication d'un geste de revascularisation a été posé sur base des examens non-invasifs, est de pouvoir directement déboucher sur une geste de revascularisation endovasculaire, c'est-à-dire une angioplastie au moyen d'un ballon classique, d'un ballon enduit (drogue immunosuppressive, actuellement non remboursé en Belgique) ou d'une endoprothèse (stent).

Avant de passer à l'artériographie il faut cibler l'examen et être en mesure de répondre à certaines questions : l'examen est-il nécessaire (indication clinique, bilan non invasif disponible), où et comment la ponction doit-elle être réalisée pour permettre le geste endovasculaire et réduire au maximum l'usage de produit de contraste, un geste endovasculaire semble-t-il possible (les longues occlusions ilio-fémoro-poplitées ou les sténoses fémorales communes étant généralement des indications de revascularisation chirurgicales), et le patient est-il suffisamment préparé pour pouvoir subir l'injection de produit de contraste iodé ?

Parmi les développements récents, disponible grâce à l'acquisition d'un logiciel, figure l'imagerie de perfusion 2D. Ce module permet l'analyse de images angiographiques pendant ou après un examen DSA classique, en respectant simplement un protocole d'injection standard et l'immobilité du patient, sans aucune manœuvre ou injection additionnelle.

Elle permet d'obtenir des renseignements sur le temps d'arrivée du produit de contraste, le temps de circulation et le rehaussement tissulaire notamment au niveau du pied. Cette technique est en cours d'évaluation depuis 2 ans. Elle permet de disposer de données objectives sur l'efficacité d'un geste de revascularisation, sur l'indication ou non d'un geste complémentaire, voire peut-être de fournir un pronostic quant aux chances de succès d'un geste thérapeutique (2,3).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

L'arsenal diagnostique s'est enrichi de l'angio-scanner et de l'angio-IRM. Le choix d'une de ces techniques doit tenir compte d'une série de contraintes et être adapté à chaque patient (4). Par ailleurs elles ne sont pas toujours nécessaires pour établir un plan stratégique diagnostique et thérapeutique. L'écho-doppler couleur est par contre incontournable dans le bilan initial. L'artériographie diagnostique est indispensable si on envisage un geste de revascularisation, qui sera dans la grande majorité des cas (>90%) un geste endovasculaire plutôt que chirurgical, et qui pourra être réalisé lors de la même procédure.

## RÉFÉRENCES

1. T. GROBER. Gadolinium – a specific trigger for development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial transplant* 2006,21: 1104.
2. Making the difference where it really matters. 2D perfusion – enhancing procedural decision making. [www.philips.com/healthcare](http://www.philips.com/healthcare)
3. Manzi M, Van Den Berg J. 2D perfusion angiography : a useful tool for CLI treatment. *Endovascular today* 2015; 76-79.
4. Pomposelli F. Arterial imaging in patients with lower ischemia and diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2010, 52: 815-915.

## CORRESPONDANCE

Pr. FRANK HAMMER

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service de radiologie vasculaire et interventionnelle

Avenue Hippocrate 10

Université catholique de Louvain

B-1200 Bruxelles

# GlucoMen<sup>®</sup> (areo)

*Hi-Tech à l'intérieur*  
*Top class à l'extérieur*



CODAGE AUTOMATIQUE

CONNEXION NFC

CONFORM NEW ISO 2013

Disponible pour les Trajets  
de Soins en juillet 2016

CNK 3195 203 GlucoMen areo meter set

CORRECTION Vs  
HÉMATOCRITE

CORRECTION Vs t°

INDICATION HYPO - HYPER  
RÉGLABLE

*Technologie de pointe  
à l'intérieur ...*

*design d'exception  
à l'extérieur !*



ÉJECTION STRIP

RÉTRO ÉCLAIRAGE

LARGE ÉCRAN

STRIP GRAND FORMAT

COMPACT



**// Fiabilité, connectivité, design, ...**

Le nouveau glucosemètre de Menarini Diagnostics

**A.MENARINI**  
diagnostics







# Sandostatine® LAR®

octreotide / IM INJECTION

|                          | Prix publics |
|--------------------------|--------------|
| Sandostatine® LAR® 20 mg | € 710,06     |
| Sandostatine® LAR® 30 mg | € 955,44     |

ONLY SANDOSTATIN® LAR® GIVES YOU

# MORE SOLUTIONS

WHERE YOU NEED THEM MOST



NOVARTIS

**Dénomination :** Sandostatine Long Acting Repeatable 10 / 20 / 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable. **Composition :** Un flacon de Sandostatine Long Acting Repeatable, poudre pour suspension injectable contient acétate d'octréotide, correspondant à 10 / 20 / 30 mg d'octréotide. Excipient à effet notoire : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Pour la liste complète des excipients, voir notice complète. **Formes pharmaceutiques :** Poudre et solvant pour suspension injectable. Poudre : poudre blanche à blanc jaunâtre. Solvant pour suspension injectable : solution limpide, incolore à jaune pâle ou brun pâle. **Indications thérapeutiques :** Traitement de l'acromégalie chez les patients pour lesquels la chirurgie est inadaptée ou inefficace, ou pendant la période transitoire précédant la complète efficacité de la radiothérapie. (voir notice complète). Traitement des patients avec des symptômes associés aux tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un syndrome carcinoïde (voir notice complète). Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus. Traitement des adénomes thyroïdiens : (i) lorsque la sécrétion n'est pas normalisée après chirurgie et/ou radiothérapie ; (ii) chez les patients ne relevant pas d'un traitement chirurgical ; (iii) chez les patients irradiés, en attente de l'efficacité de la radiothérapie. **Posologie :** **Acromégalie :** Il est recommandé de débiter le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois. Chez les patients sous traitement par Sandostatine par voie sous-cutanée (s.c.), le traitement avec Sandostatine Long Acting Repeatable peut être initié le lendemain de la dernière administration de Sandostatine s.c. L'ajustement de la dose sera basé sur les taux sériques de l'hormone de croissance (GH) et de l'IGF-1 / Somatomédine C, ainsi que sur les symptômes cliniques. Si après 3 mois de traitement, les symptômes cliniques et les taux hormonaux (GH ; IGF-1) ne sont pas complètement contrôlés (concentration de GH toujours > 2,5 microgrammes/L), la dose de Sandostatine Long Acting Repeatable peut être augmentée à 30 mg administrée toutes les 4 semaines. Si trois mois plus tard, les concentrations de GH et d'IGF-1 sont insuffisamment contrôlées par l'administration de 30 mg de Sandostatine Long Acting Repeatable, la dose pourra être augmentée à 40 mg toutes les 4 semaines. Chez les patients dont le taux de GH se maintient, toujours, au-dessous de 1 microgramme/L, dont le taux d'IGF-1 est normalisé et chez qui les principaux signes/symptômes réversibles de l'acromégalie ont disparu après 3 mois de traitement à la dose de 20 mg, il est possible de réduire la dose à 10 mg de Sandostatine Long Acting Repeatable toutes les 4 semaines. Néanmoins, chez ces patients qui reçoivent de faibles doses de Sandostatine Long Acting Repeatable, une surveillance stricte des valeurs sériques de GH et d'IGF-1 et de l'évolution clinique est recommandée. Pour les patients qui sont traités par une dose stable de Sandostatine Long Acting Repeatable, un dosage des taux de GH et d'IGF-1 doit être réalisé tous les 6 mois. **Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques :** **Traitement des patients présentant des symptômes associés aux tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles :** Il est recommandé de débiter le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines. Chez les patients sous traitement par Sandostatine par voie sous-cutanée (s.c.), l'administration de Sandostatine (s.c.) doit être poursuivie, pendant les 2 semaines qui suivent la première injection de Sandostatine Long Acting Repeatable à la même posologie efficace que précédemment. Chez les patients dont les symptômes et les marqueurs biologiques sont bien contrôlés après 3 mois de traitement, la posologie peut être réduite à 10 mg de Sandostatine Long Acting Repeatable toutes les 4 semaines. Chez les patients dont les symptômes ne sont que partiellement contrôlés après 3 mois de traitement, la posologie peut être augmentée à 30 mg de Sandostatine Long Acting Repeatable toutes les 4 semaines. Durant les périodes où les symptômes liés aux tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques pourraient se majorer pendant le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable, il est recommandé d'administrer simultanément Sandostatine par voie sous-cutanée à la dose qui était pratiquée avant l'instauration du traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable. Cela peut se produire principalement au cours des 2 premiers mois de traitement car les concentrations thérapeutiques efficaces d'octréotide n'ont pas encore été atteintes. **Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.** La dose recommandée de Sandostatine Long Acting Repeatable est de 30 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.1). Le traitement par Sandostatine Long Acting Repeatable doit débiter à la posologie de 20 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois avant d'envisager une adaptation posologique. La dose sera adaptée en fonction de la réponse de la TSH et des hormones thyroïdiennes. **Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale n'a pas modifié l'aire sous la courbe (ASC) de l'octréotide injecté par voie sous-cutanée. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose de Sandostatine Long Acting Repeatable. **Insuffisance hépatique :** Lors d'une étude réalisée avec Sandostatine administrée par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse, il a été montré que la capacité d'élimination pouvait être réduite chez les patients atteints de cirrhose, mais pas chez les patients atteints de stéatose hépatique. Dans certains cas, un ajustement de la dose pourrait être nécessaire chez des patients présentant une insuffisance hépatique. **Population âgée :** Dans une étude réalisée avec Sandostatine administrée par voie sous-cutanée aucun ajustement de la dose n'a été nécessaire chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez ces patients. **Population pédiatrique :** Les données relatives à l'utilisation de Sandostatine Long Acting Repeatable chez l'enfant sont limitées. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 de la notice complète. **Effets indésirables :** **Synthèse du profil de sécurité :** voir notice complète. **Liste tabulée des effets indésirables :** Les effets indésirables listés dans le Tableau 1, ci-dessous ont été rapportés lors des études cliniques avec l'octréotide. Les effets indésirables (tableau 1) sont classés par ordre décroissant de fréquence selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), peu fréquent (≥1/1.000 et <1/100), rare (≥1/10.000 et <1/1.000) et très rare (<1/10.000), incluant les cas isolés. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Affections gastro-intestinales :** Très fréquent : Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, constipation, flatulences ; Fréquent : Dyspepsie, vomissements, ballonnements, stéatorrhée, selles molles, décoloration des selles. **Affections du système nerveux :** Très fréquent : Céphalées ; Fréquent : Sensation vertigineuse. **Affections endocriniennes :** Fréquent : Hypothyroïdie, dysthyroïdie (par ex : diminution de la TSH, diminution de la T4 totale et diminution de la T4 libre). **Affections hépatobiliaires :** Très fréquent : Cholestase ; Fréquent : Cholestase, ictère, ictère cholestatique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Très fréquent : Hyperglycémie ; Fréquent : Hypoglycémie, altération de la tolérance au glucose, anorexie ; Peu fréquent : Déshydratation. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Réactions au site d'injection ; Fréquent : Asthénie. **Investigations :** Fréquent : Élévation du taux des transaminases. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Prurit, rash, alopecie. **Affections respiratoires :** Fréquent : Dyspnée. **Affections cardiaques :** Fréquent : Bradycardie ; Peu fréquent : Tachycardie. **Post-commercialisation :** Les effets indésirables ont été rapportés spontanément et il n'est pas toujours possible d'évaluer leur fréquence ou la relation de cause à effet avec l'exposition au médicament. **Effets indésirables issus de la notification spontanée :** Affections du système immunitaire : Anaphylaxie, allergie / réactions d'hypersensibilité ; Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Urticaire ; Affections hépatobiliaires : Pancréatite aiguë, hépatite aiguë sans cholestase, hépatite cholestatique, cholestase, ictère, ictère cholestatique ; Affections cardiaques : Arythmies ; Investigations : Élévation du taux de phosphatases alcalines, élévation du taux de gamma-glutamyltransférase. **Description de certains effets indésirables :** voir notice complète. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : AFMPS, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) / e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be). Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louigny, Allée Marconi, L- 2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmaciemedicament/index.html>) Titulaire et numéros d'autorisation de mise sur le marché : Novartis Pharma SA, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde BE191746 / BE191737 / BE191685. Date de mise à jour du texte : 06/2016. Approuvé : 06/2016.

BE1703601356 - 06/03/2017



# Le traitement moderne du pied diabétique : le point de vue du chirurgien orthopédiste

Dan Putineanu, Thomas Schubert

## Modern management of the diabetic foot : the orthopedic surgeon's view

As part of the multidisciplinary management of the diabetic foot, surgery plays a key role in the prevention and control of infection, in bone and soft tissue reconstruction, in limb preservation, and in the execution of amputation meant to be as distal as possible while offering a correct amputation stump. To achieve these objectives, plenty of surgical techniques are currently available.

### KEY WORDS

Diabetic foot, Charcot, surgery

Dans le cadre de la prise en charge multidisciplinaire du pied diabétique, la chirurgie garde un rôle prépondérant dans la prévention et le contrôle de l'infection, dans la reconstruction osseuse et des tissus mous, dans le sauvetage d'un membre ou dans l'exécution d'une amputation qui sera la plus distale possible tout en obtenant un moignon d'amputation correct. Il y existe une multitude de techniques chirurgicales à disposition du chirurgien pour atteindre l'ensemble de ces objectifs.

Les objectifs généraux du traitement d'un pied diabétique sont : éviter l'apparition des complications (ulcère, nécrose, infection des tissus mous ou de l'os, ischémie – si celle-ci n'est pas déjà présente) ; contrôler l'infection des tissus mous ou de l'os (si présente) ; fermer toute solution de continuité entre la peau et les tissus mous sous-jacents (ulcère).

Dans ce cadre, il existe deux situations principales où le chirurgien doit intervenir :

1. Le pied diabétique associé à un ulcère infecté
2. Le pied de Charcot

## 1. LE PIED DIABÉTIQUE ASSOCIÉ À UN ULCÈRE INFECTÉ

Dans la grande majorité des cas, l'infection est bien contrôlée par une approche médicochirurgicale.

La chirurgie reste néanmoins essentielle pour le contrôle de l'infection. Toute collection profonde doit être drainée le plus rapidement possible et les tissus mous dévitalisés doivent être débridés (Figure 1), et ce même en l'absence d'une vascularisation (perfusion) locale optimale. Celle-ci peut toujours être améliorée après l'intervention chirurgicale d'urgence qui a comme objectifs :

1. de diminuer la pression locale importante causée par les collections profondes, surtout situées à la base des orteils. Le drainage amène une amélioration immédiate de la perfusion ;
2. de diminuer la « charge » infectieuse locale ;
3. d'effectuer des prélèvements bactériologiques profonds ;
4. de diminuer le risque de dissémination locale et systémique de l'infection chez un sujet à la défense immunitaire compromise.

Sans urgence immédiate, le traitement chirurgical d'une infection osseuse associée à l'ulcère est indispensable. Il doit être adapté au site infectieux.

**Figure 1 : Ulcère avec infection profonde et tissus dévitalisés nécessitant un débridement d'urgence**



Cette chirurgie différée est nécessaire, le plus souvent, au niveau des orteils, où le chirurgien essaiera de faire la résection osseuse ou l'amputation la plus limitée possible tout en obtenant une fermeture directe de la peau. Au niveau de l'hallux, la résection doit sauvegarder, si possible, la base de la première phalange. Si l'atteinte infectieuse intéresse les articulations métatarso-phalangiennes ou les têtes métatarsiennes, une arthroplastie et une résection des têtes, voire des métatarses, peut être réalisée, à condition de laisser en place un pied sans zones d'hyperappui. Si la résection requise risque de déséquilibrer le pied, l'amputation trans-métatarsienne reste la solution de choix : celle-ci est en effet harmonieuse, facilement appareillable et préserve une fonction de qualité.

Si l'infection et la destruction des tissus mous ou l'ostéite remontent plus en proximal, d'autres niveaux d'amputation peuvent être envisagés : Lisfranc, Chopart, Boyd, transtibiale, désarticulation de genou ou même transfémorale.

Les ulcères du talon avec ostéite calcanéenne associée sont difficiles à traiter. Si la résection de l'ulcère n'abouti pas à une perte de substance cutanée trop importante, une calcanéctomie partielle ou totale est recommandée. La résection osseuse dépend de l'extension de l'ostéite et de la perte des tissus mous de couverture. La calcanéctomie est appareillable, donne une mobilité acceptable au patient et peut éviter une amputation transtibiale.

## 2. LE PIED DE CHARCOT

### A. LE TRAITEMENT CONSERVATEUR D'UN PIED DE CHARCOT COMPORTE TROIS PHASES :

1. L'objectif du traitement dans sa première phase est de ralentir/diminuer l'inflammation et favoriser la cicatrisation naturelle tout en empêchant une apparition ou une aggravation de déformations ostéo-articulaires. Initialisée le plus rapidement possible après le diagnostic (même s'il ne s'agit que d'une forte suspicion !), cette phase demande une immobilisation (*total cast*) et une décharge complète (cannes béquilles, déambulateur ou chaise roulante, en fonction des capacités motrices du patient). Pendant 4 à 6 semaines, le plâtre est régulièrement changé (chaque semaine) pour un contrôle cutané et une meilleure adaptation du plâtre au fur et à mesure de la diminution de l'œdème. La durée totale d'immobilisation peut aller jusqu'à 4 à 6 mois. Après 6 semaines de plâtre, en fonction de la stabilité du pied, une botte amovible (*Aircast*) peut remplacer le plâtre si le patient est coopérant. La reconstruction et la stabilisation chirurgicales ne sont pas indiquées dans cette phase.

2. La deuxième phase consiste en une immobilisation relative du pied avec des chaussures temporaires ou une orthèse jusqu'à la stabilisation définitive de la nouvelle forme du pied (entre les mois 4 et 6).

3. La troisième phase consiste en une contention dans des chaussures orthopédiques sur mesure adaptées à la forme définitive du pied de Charcot stabilisé.

### B. LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

L'intervention chirurgicale pour un *pied de Charcot sans infection profonde* a comme objectif d'obtenir un pied stable et d'éviter l'apparition de complications telle qu'une infection profonde.

Les techniques chirurgicales utilisées sont :

1. la résection (partielle ou totale) d'un os du tarse resté proéminent après la phase aiguë et qui cause un ulcère récidivant malgré la chaussure adaptée ;
2. la stabilisation d'une lésion ostéo-articulaire instable (arthrodèse), après la phase aiguë ;
3. la correction associée à une arthrodèse si la phase aiguë a laissé un pied déformé, avec des zones d'hyperpressions et des ulcères récidivants ou si la solution 1) n'est pas suffisante.

L'intervention chirurgicale pour un *pied de Charcot avec une infection profonde* a comme objectifs de contrôler l'infection, éviter la septicémie, éviter une amputation majeure (le plus souvent transtibiale) et obtenir un pied stable et plantigrade, sans zones d'hyper appui.

Une stratégie en deux étapes est le plus souvent envisagée  
– résection des tissus infectés

(par exemple séquestrectomie pour un Charcot Sanders IV - cheville) et stabilisation par fixateur externe qui reste en place 6 semaines (contrôle de l'infection par une antibiothérapie adaptée) ;

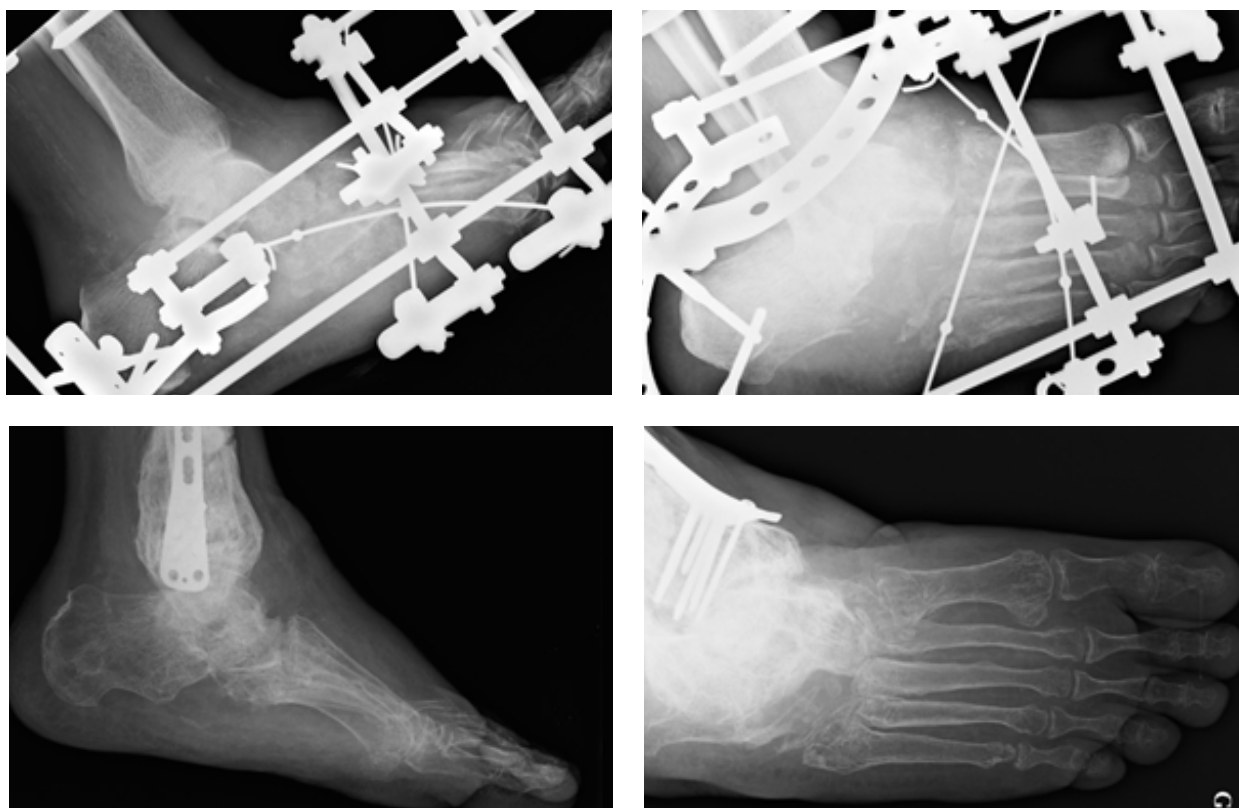
– reconstruction/arthrodèse.

Une stratégie en une seule étape est aussi possible, surtout quand la fixation externe est le moyen définitif de stabilisation de l'arthrodèse (par exemple, tarsectomie pour un Charcot infecté Sanders II – Lisfranc, raccourcissement et stabilisation avec fixateur externe Ilizarov pour 4 à 6 mois (Figure 2).

## CONCLUSIONS

La prise en charge et le traitement du pied diabétique sont toujours multidisciplinaires. Une coordination doit être réalisée entre les différentes spécialités et métiers qui interviennent d'une manière successive ou simultanée dans la prise en charge globale d'un problème qui est très souvent un cas unique. La chirurgie a une place importante dans la prise en charge et intervient à différents moments, avec des objectifs spécifiques bien définis pour chaque étape de traitement.

**Figure 2 : Pied de Charcot infecté opéré – tarsectomie et fixateur externe Ilizarov – résultat à 13 mois postopératoires**



## CORRESPONDANCE

Dr. DAN PUTINEANU,  
Dr. THOMAS SCHUBERT,

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service d'Orthopédie et Traumatologie  
Université catholique de Louvain  
B-1200 Bruxelles



Duloxetine Apotex®



Alpratom® | alprazolam



Celecoxib Apotex®



Diclofenac Apotex®



Diclotopic® | diclofénac gel



Simvastatine Apotex®



Atorvastatin Apotex®



Pravastatine Apotex®



Amlodipine Apotex®



Clopidogrel Apotex®



Sildenafil Apotex®



Ranomax® | tamsulosine



Donepezil Apotex®



Memantine Apotex®



Omeprazol Apotex®



Pantoprazol Apotex®



Movolax® | macrogol

# APOTEX



# Une raison de plus de choisir **VICTOZA®**



Diminution moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> jusqu'à 1,8%<sup>1</sup>



Effet positif sur le poids corporel<sup>2\*</sup>



Egalement pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée : Cl<sub>Cr</sub> jusqu'à 30 ml/min<sup>3</sup>



**VICTOZA®**  
liraglutide

## Remboursé pour les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous bithérapie orale<sup>4</sup>

**Victoza® 6 mg/ml**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 6 mg/ml de liraglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1)ADNr). Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable. Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH=8,15. **Indication** : Victoza est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en : **Monothérapie** : Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée à cause d'une intolérance ou d'une contre-indication. **En association** : Avec des antidiabétiques oraux et/ou l'insuline basale lorsque ceux-ci, combinés à un régime alimentaire et de l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide sera initié à la dose de 0,6 mg par jour. Après au moins une semaine de traitement, la dose devra être augmentée à 1,2 mg. En fonction de la réponse clinique, après au moins une semaine de traitement, certains patients pourront être amenés à bénéficier d'une augmentation de la dose de 1,2 mg à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Une dose quotidienne supérieure à 1,8 mg n'est pas recommandée. Victoza peut être ajouté à un traitement existant par metformine ou à un traitement par metformine et thiazolidinedione. Le traitement par metformine et thiazolidinedione peut alors être poursuivi à la même dose. Victoza peut être ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant, à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale. Lorsque Victoza est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose de Victoza. Toutefois, lorsque Victoza est associé initialement à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline basale, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline basale. **Populations particulières** : **Patients âgés** (> 65 ans) : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique de ce traitement chez les patients > 75 ans est limitée. **Insuffisance rénale** : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 60 à 90 ml/min et de 30 à 59 ml/min, respectivement). Il n'y a pas d'expérience clinique de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min). Victoza ne peut être actuellement recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale. **Insuffisance hépatique** : aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Victoza n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Population pédiatrique** : la sécurité et l'efficacité de Victoza chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Victoza ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Victoza doit être administré une fois par jour, quel que soit le moment de la journée, indépendamment des repas. Victoza peut être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection et le moment de l'injection peuvent être modifiés sans ajustement de la dose. Toutefois, il est préférable d'effectuer les injections de Victoza au plus près du même moment de la journée, après avoir choisi l'heure la plus adaptée. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Dans 5 essais cliniques de grande envergure et menés sur le long terme, plus de 2 500 patients ont été traités, soit par Victoza seul, soit par Victoza en association à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant (avec ou sans metformine) ou à la metformine associée à la rosiglitazone. Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales : les nausées et les diarrhées étaient très fréquentes, alors que les vomissements, la constipation, les douleurs abdominales et la dyspepsie étaient fréquents. Ces réactions indésirables gastro-intestinales peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement. Ces réactions s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Les céphalées et les rhinopharyngites étaient fréquentes également. De plus, les hypoglycémies étaient fréquentes, voire très fréquentes lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant. Les cas d'hypoglycémie majeure ont principalement été observés en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant. **Liste des réactions indésirables** : Les réactions indésirables observées lors des essais de phase 3 contrôlés à long terme et les réactions indésirables rapportées spontanément (après commercialisation) sont présentées ci-dessous. La fréquence des réactions indésirables rapportées spontanément (après commercialisation) a été calculée sur la base de leur incidence lors des essais cliniques de phase 3. **Très fréquent** : nausées, diarrhées. **Fréquent** : rhinopharyngite, bronchite, hypoglycémie, anorexie, diminution de l'appétit, céphalées, vertiges, augmentation de la fréquence cardiaque, vomissements, dyspepsie, douleur abdominale haute, constipation, gastrite, flatulences, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, gêne abdominale, mal de dents, rash, fatigue, réactions au site d'injection, lipase augmentée\*, amylase augmentée\* [\* issu des essais cliniques contrôlés de phases 3b et 4, uniquement lorsque ces taux ont été

mesurés]. **Peu fréquent** : déshydratation, urticaire, prurit, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, malaise. **Rare** : réactions anaphylactiques, obstruction intestinale. **Très rare** : pancréatite (y compris pancréatite nécrosante). Lors d'un essai clinique réalisé avec le liraglutide en monothérapie, le taux d'hypoglycémies observées avec le liraglutide était inférieur à celui rapporté pour les patients traités par le comparateur actif (glimépide). Les réactions indésirables les plus fréquemment observées étaient les affections gastro-intestinales, les infections et les infestations. **Hypoglycémie** : La plupart des épisodes d'hypoglycémie confirmée observés au cours des essais cliniques étaient mineurs. Aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été observé durant l'essai réalisé avec le liraglutide utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies majeures peuvent survenir peu fréquemment avec le liraglutide et ont principalement été observées lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (0,02 événement/patient-année). Quelques rares épisodes d'hypoglycémie (0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du liraglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. Le risque d'hypoglycémie est faible lorsque le liraglutide est utilisé en association à l'insuline basale (1,0 événement/patient-année). **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Lorsque le liraglutide était associé à la metformine, 20,7 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux et 12,6 % des patients au moins un épisode diarrhéique. Lorsque le liraglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant, 9,1 % des patients ont rapporté au moins un épisode nauséux et 7,9 % des patients au moins un épisode diarrhéique. La plupart de ces épisodes étaient d'intensité légère à modérée et dose-dépendants. Chez la plupart des patients ayant initialement présenté des nausées, la fréquence et l'intensité de celles-ci ont diminué avec la poursuite du traitement. Les patients > 70 ans peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par le liraglutide. Les patients présentant une insuffisance rénale légère et modérée peuvent être plus sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par le liraglutide. **Sorties d'essai** : Dans les essais contrôlés à long terme (26 semaines ou plus), l'incidence des sorties d'essai dues aux effets indésirables était de 7,8 % chez les patients traités par le liraglutide et de 3,4 % chez les patients traités par le comparateur. Chez les patients traités par le liraglutide, les réactions indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une sortie d'essai étaient les nausées (2,8 % des patients) et les vomissements (1,5 %). **Réactions au site d'injection** : Lors des essais cliniques contrôlés à long terme (26 semaines ou plus), environ 2 % des patients traités par Victoza ont rapporté une réaction au site d'injection. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Pancréatite** : Lors des essais cliniques à long terme réalisés avec Victoza, peu de cas (< 0,2 %) de pancréatite aiguë ont été observés. Des pancréatites ont également été rapportées après la commercialisation du médicament. **Réactions allergiques** : Des réactions allergiques, notamment urticaire, rash et prurit, ont été rapportées lors de la commercialisation de Victoza. Quelques cas (0,05 %) d'angioedème ont été rapportés au cours des essais cliniques à long terme menés avec Victoza. **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 (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/09/529/002 (2 stylos préremplis). **Date de mise à jour du texte** : 09/2016.

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

### Système national de déclaration des effets indésirables

Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be).

Luxembourg : Direction de la Santé - [www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html).

1. Smits MM et al. Gastrointestinal actions of glucagon-like peptide-1-based therapies: glycemic control beyond the pancreas. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(3):224-35. 2. Trujillo JM et al. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6:19-28. 3. RCP Victoza® Sept 2016. 4. [www.inami.be](http://www.inami.be) accessed on January the 3rd 2017. \* Victoza® n'est pas indiqué pour le traitement de l'obésité, voir RCP pour plus de précisions sur la perte de poids.

ClCr = clairance à la créatinine.

changing  
diabetes®

# Tumeurs de Krukenberg, métastases ostéoblastiques et élévation du taux de parathormone : cas clinique et revue de la littérature

Léopold Pirson<sup>a</sup>, Yves Humblet<sup>b</sup>, Ingrid Ferreira de Castro Moutinho<sup>c</sup>, Christine Galant<sup>c</sup>, Dominique Maitier<sup>d</sup>

Krukenberg tumors, osteoblastic metastases, and elevated parathormone levels : clinical case report and literature review

Numerous cases of Krukenberg tumors have been described in the literature, with several reviews on this topic published over these last three decades. The precise origin of these metastatic tumors is often unknown, in spite of the availability of biological and immunohistochemical markers. This case-report sought to present the diagnostic and therapeutic challenges raised by Krukenberg tumors in the course of a poorly-differentiated adenocarcinoma of atypical presentation, along with a review of the literature on this topic.

We report the case of a 29-year-old patient referred to the endocrinology department for increased bone turnover and elevated parathormone levels, in the context of chronic lower back pain. Further examinations revealed bilateral Krukenberg tumors, multifocal osteoblastic bone metastases, as well as probable peritoneal dissemination. While the primary origin of the metastases is still unknown, they are likely of gastrointestinal origin, following careful exclusion of breast carcinoma.

Whereas there are no guidelines on the management of Krukenberg tumors, actual therapy primarily consists of bi- or tri-chemotherapy with bilateral adnexectomy, leading to extended survival from a few months to several years. Yet prognosis remains poor with a median survival time of only 16 months, unless both primary tumor and metastases can be fully resected, with then considerably extended survival.

## KEY WORDS

Krukenberg tumors parathormone; signet-ring cell carcinoma; osteoblastic metastases; peritoneal carcinomatosis

*Nous décrivons le cas exceptionnel d'une jeune patiente avec tumeurs de Krukenberg bilatérales et métastases osseuses ostéoblastiques secondaires à un adénocarcinome peu différencié à cellules en bague à chaton. Celle-ci a été initialement référée à la consultation d'endocrinologie pour suspicion d'hyperparathyroïdie primaire suite à des lombalgies chroniques associées à une élévation importante du taux de parathormone et des signes de remodelage osseux accéléré. Aucun site primitif n'a été mis en évidence mais celui-ci se situe probablement au niveau de l'estomac, l'intestin grêle, l'appendice, les voies bilio-pancréatiques ou moins probablement le côlon.*

De nombreux cas de tumeurs de Krukenberg ont été décrits dans la littérature, et plusieurs revues ont été publiées sur ce sujet durant ces trois dernières décennies. L'origine précise de ces tumeurs métastatiques n'est cependant pas toujours élucidée, malgré les marqueurs biologiques et immunohistochimiques dont nous disposons à l'heure actuelle. L'objectif de cet article est de présenter les difficultés diagnostiques et thérapeutiques posées par les tumeurs de Krukenberg dans un contexte d'adénocarcinome peu différencié de présentation atypique, ainsi que d'effectuer une revue de la littérature à ce sujet.

Nous décrivons le cas d'une patiente de 29 ans référée au service d'endocrinologie pour un remodelage osseux accru et une élévation du taux de parathormone dans un contexte de lombalgies chroniques. Les examens complémentaires ont mis en évidence des tumeurs de Krukenberg bilatérales, des métastases osseuses multifocales ostéoblastiques et une probable dissémination péritonéale. L'origine de ces métastases reste indéterminée mais est probablement digestive haute, après avoir exclu soigneusement un cancer mammaire.

Bien qu'il n'existe pas de ligne de conduite bien établie pour la prise en charge des tumeurs de Krukenberg, le traitement actuel consiste en une bi- ou tri-chimiothérapie concomitante à une annexectomie bilatérale, prolongeant ainsi la survie de quelques mois à quelques années. Le pronostic vital, quant à lui, reste sombre avec une médiane de survie à 16 mois, sauf si la tumeur primitive est connue et réséquée avec les métastases, ce qui peut allonger la survie de manière considérable.

## Que retenir de ce cas clinique ?

Les tumeurs de Krukenberg sont des lésions ovariennes stromales d'origine métastatique et secondaires à des adénocarcinomes à cellules en bague à chaton dont les origines les plus fréquentes sont le tube digestif, le sein et les voies bilio-pancréatiques. Bien souvent décelées à un stade avancé de la maladie, le pronostic de survie est sombre malgré une prise en charge chimiothérapeutique, avec ou sans résection chirurgicale.

## INTRODUCTION

Les tumeurs de Krukenberg sont des métastases ovariennes, bilatérales dans environ 2/3 des cas (1) et secondaires à un adénocarcinome peu différencié à cellules en bague à chaton dont le site primitif est mammaire ou digestif dans la plupart des cas (1,2,3). Parfois, lorsque le site primitif est difficile à déterminer à l'imagerie, l'analyse immunohistochimique des métastases et les marqueurs tumoraux peuvent permettre de l'identifier (1,4,5).

Ce type de cancer peut s'accompagner assez souvent d'autres métastases mais la survenue de métastases osseuses ostéoblastiques dans ce contexte reste exceptionnelle, s'accompagnant alors d'un remodelage osseux accéléré et d'une augmentation de la parathormone (PTH). Le diagnostic différentiel doit alors être fait avec une autre cause d'hyperparathyroïdie, y compris une éventuelle sécrétion ectopique de PTH par la tumeur, comme décrit dans la littérature (6).

Cette publication a pour but d'exposer les difficultés diagnostiques et thérapeutiques posées par les tumeurs de Krukenberg dans un contexte d'adénocarcinome peu différencié de présentation atypique et d'origine indéterminée, ainsi que d'effectuer une revue de la littérature à ce sujet.

## CAS CLINIQUE

Une femme de 29 ans est référée à la consultation d'endocrinologie en juin 2016 pour une élévation importante de la parathormone (PTH) dans un contexte de lombalgies chroniques depuis 6 mois. L'anamnèse ne révèle aucun antécédent personnel ou familial particulier. La patiente déclare avoir pris 10 kg au cours des derniers mois malgré une bonne hygiène diététique. Elle ne consomme pas d'alcool et ne fume pas. Elle est très sportive et occupe une fonction d'agent de sécurité.

Son traitement habituel consiste en diclofénac et une association de tramadol et paracétamol quotidiennement depuis 6 mois pour ses douleurs lombaires, du pantoprazole et une contraception orale œstro-progestative. Dans le cadre de ses lombalgies, elle a déjà réalisé plusieurs examens complémentaires. Ainsi, plusieurs contrôles biologiques ont montré une augmentation majeure des phosphatases alcalines (10 fois la norme), principalement d'origine osseuse, une élévation de la PTH (2 fois la norme), des valeurs normales de la calcémie et de la phosphatémie, ainsi qu'une hypovitaminose D sévère. Une scintigraphie osseuse a objectivé une hyperfixation diffuse du traceur au niveau du squelette, décrite comme "superscan" métabolique ou métastatique. Un CT-scan abdominal supérieur réalisé à blanc a montré une majoration diffuse de la densité osseuse au niveau de certains corps vertébraux et un aspect flou des articulations sacro-iliaques mais pas d'autre anomalie, en particulier pas de calcifications rénales ou pancréatiques. Enfin, une ostéodensitométrie indiquait paradoxalement des valeurs nettement trop élevées de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la colonne lombaire et des deux hanches (T-scores compris entre +1,4 et +2,4).

Lors de la consultation, l'examen clinique révèle une volumineuse masse hypogastrique, sensible et ferme à la palpation, qui n'avait pas été mise en évidence précédemment. La palpation cervicale et des aires ganglionnaires est normale. Un nouveau contrôle biologique est réalisé, confirmant les anomalies du métabolisme phospho-calcique et objectivant une calciurie effondrée avec phosphaturie normale (Tableau 1). L'administration de suppléments de vitamine D et de calcium pendant 1 mois ne permet pas de corriger ces anomalies. En particulier, la PTH et les phosphatases alcalines restent nettement augmentées et la calciurie est toujours effondrée (Tableau 1).

Tableau 1

| PARAMÈTRE                       | BILAN INITIAL | APRÈS R/VITAMINE D | VALEURS NORMALES (UNITÉS) |
|---------------------------------|---------------|--------------------|---------------------------|
| Calcémie                        | 2,25          | 2,22               | 2,15-2,50 (mmol/L)        |
| Phosphatémie                    | 1,06          | 0,98               | 0,81-1,45 (mmol/L)        |
| 25(OH) vit D                    | 9             | 38                 | 30-100 (ng/ml)            |
| 1,25(OH) <sup>2</sup> vit D     | ND            | >200               | 25-90 pg/ml               |
| Phosphatases alcalines totales  | 875           | 1124               | 35-105 (UI/L)             |
| Phosphatases alcalines osseuses | >120          | >120               | 3-19 µg/L                 |
| Parathormone (PTH)              | 153           | 97                 | 15-80 (pg/ml)             |
| Calciurie de 24h                | 1,1           | 0,2                | 2,5-7,5 (mmol/24h)        |
| Télopeptides C-terminaux        | ND            | 3575               | 150-450 (pg/ml)           |

Principaux paramètres biologiques du métabolisme phospho-calcique mesurés lors de la première consultation de la patiente et après réplétion en calcium (1000 mg calcium élément/jour) et vitamine D (25.000 UI/semaine) pendant 2 mois. On observe la persistance de signes de remodelage osseux accéléré ainsi qu'une calciurie effondrée liée à l'activité ostéoblastique importante de la tumeur.



La concentration des télépeptides C terminaux est aussi très élevée, confirmant l'existence d'une résorption osseuse accélérée. Les marqueurs tumoraux (CEA, CA 15.3, CA 19-9,  $\alpha$ -FP, hCG) sont négatifs.

Une IRM abdominale est alors réalisée. Elle montre la présence de volumineuses masses ovariennes bilatérales, mesurant 90x140x98 mm à gauche et 57x49x83 mm à droite, hétérogènes, multiloculaires "en rayons de miel", responsables d'un refoulement des axes vasculaires qui restent toutefois perméables, et évoquent en première hypothèse des tumeurs de Krukenberg (TK) (Figure 1).

Figure 1



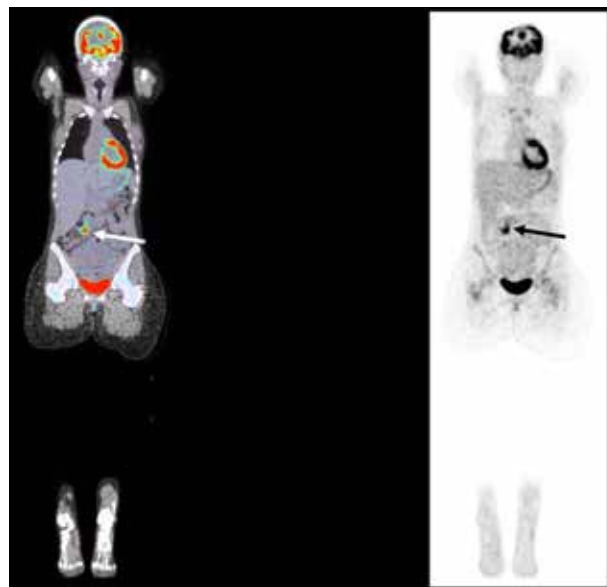
Imagerie par résonance magnétique (IRM) du pelvis en pondération T2 montrant la présence de masses ovariennes bilatérales, hétérogènes et multikystiques en coupe horizontale (A) et en coupes sagittales (B) : masse ovarienne gauche et (C) : masse ovarienne droite. Les masses sont indiquées par des flèches. G : gauche ; D : droite.

L'examen démontre aussi la présence de formations allongées le long de la paroi abdominale gauche et en épigastrique faisant suspecter une carcinomatose péritonéale étendue ; un hypersignal modéré en diffusion et aspect épaissi de la paroi gastrique mesurée à 16 mm faisant suspecter une linite gastrique ; et une large lésion médullaire tibiale proximale gauche d'allure secondaire.

Un PET-CT au FDG-18 montre principalement un foyer mésentérique grêle métaboliquement actif devant le muscle psoas droit et à hauteur de L4 (SUV 5,6), alors que les volumineuses masses pelviennes sont très peu métaboliques ; on décrit aussi de multiples foyers osseux pouvant correspondre à des métastases osseuses (Figure 2).

Un bilan radiologique complémentaire permet de conclure à l'absence d'ostéomalacie et à la présence de multiples lésions osseuses ostéoblastiques, évolutives et métastatiques en première hypothèse.

Figure 2



PET-CT au 18Fluoro-deoxy-glucose (FDG) montrant un foyer mésentérique grêle métaboliquement actif devant le muscle psoas droit et à hauteur de L4 (indiqué par les flèches) ainsi que plusieurs foyers osseux notamment situés au niveau du bassin et des têtes fémorales.

À la recherche d'un diagnostic histologique de certitude, une gastroscopie est d'abord réalisée et met en évidence un ulcère gastrique irrégulier de 10 mm (Forrest III) situé sur la face antérieure du corps de l'estomac. De multiples biopsies, y compris profondes au pourtour de l'ulcère ne montrent pas de cellules néoplasiques mais bien la présence d'*Helicobacter pylori*. L'écho-endoscopie haute réalisée en complément permet de visualiser la présence d'un probable implant tumoral à la face externe de la paroi gastrique et l'infiltrant à hauteur de l'ulcère, sous forme d'un amas de kystes de 3 à 10 mm. On décèle aussi des adénopathies centimétriques et bien délimitées dans le pédicule hépatique et en coeliaque.

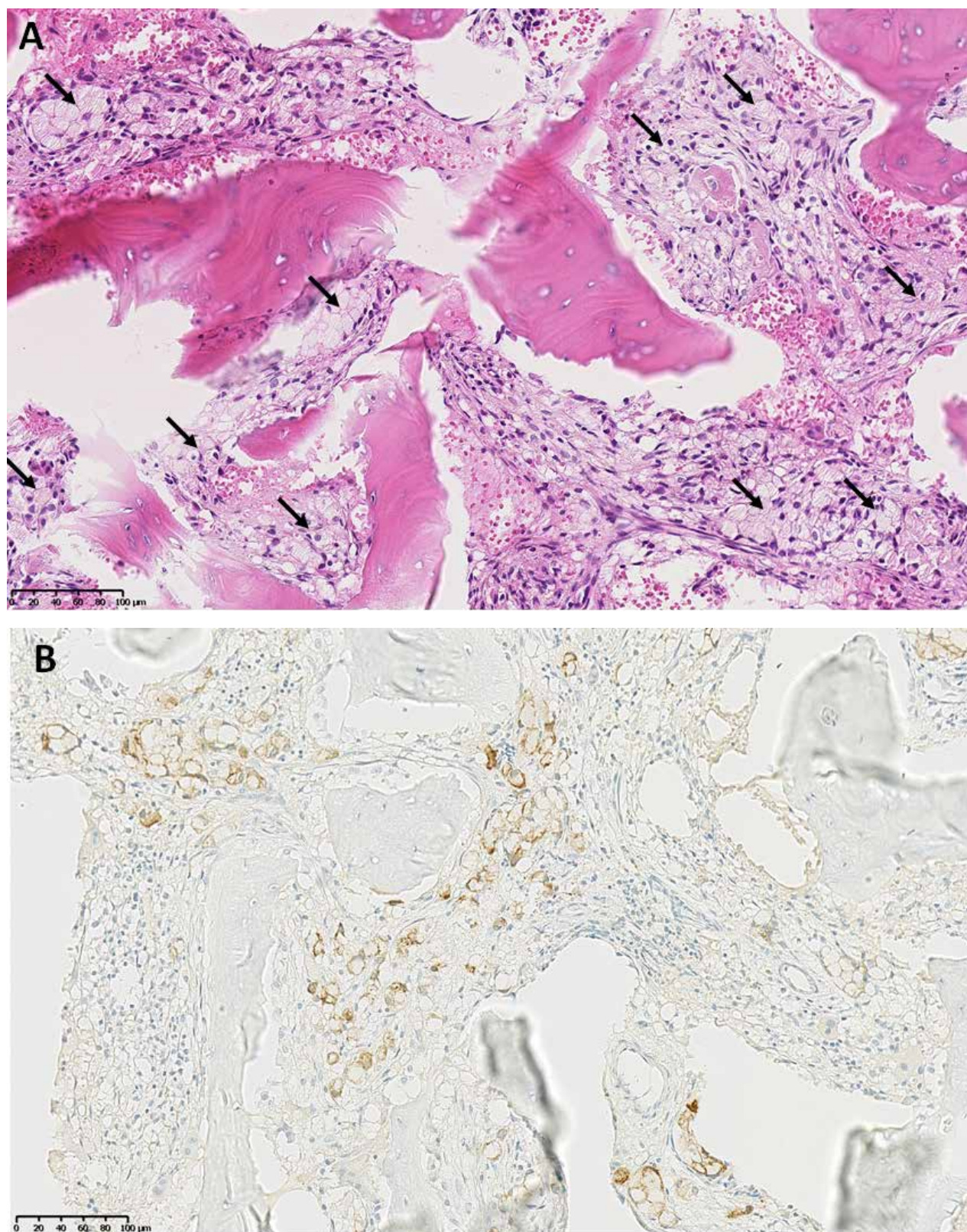
Une large biopsie osseuse est alors réalisée au niveau de la crête iliaque, montrant un envahissement médullaire par un adénocarcinome peu différencié avec cellules en bague à chaton (Figure 3a). Une immunohistochimie montre la présence de l'antigène cytokératine 7 (CK7) (Figure 3b), mais est négative pour la mammoglobine. Le bilan est encore complété par une mammographie, une échographie mammaire et une IRM des seins qui sont normales.

Enfin, une biopsie de la tumeur ovarienne gauche est également réalisée et l'analyse histologique confirme le diagnostic de TK avec présence de cellules en bagues à chaton sécrétant de la mucine, invasion stromale, et immunophénotype CK7+/CK20-/CDX+, plaidant pour une origine digestive (à l'exclusion du colon) ou bilio-pancréatique.

Une annexectomie bilatérale est proposée mais refusée à ce stade par la patiente. Une chimiothérapie de type FOLFOX (oxaliplatine et 5-fluorouracile) est alors débutée et est toujours en cours actuellement.



Figure 3



**A.** Coupe histologique de la biopsie osseuse colorée par hématoxyline-éosine (grossissement 20x), montrant une infiltration par de multiples cellules néoplasiques en bague à chaton au cytoplasme abondant et clarifié (les principaux amas sont indiqués par des flèches).

**B.** Coloration immunohistochimique utilisant un anticorps dirigé contre la cytokératine 7 (CK7) montrant au même grossissement (20x) que de nombreuses cellules néoplasiques sont positives pour la CK7. Par contre, les colorations immunohistochimiques pour la cytokératine 20 et pour la mammoglobine sont restées négatives (images non montrées).

## DISCUSSION

Il s'agit donc d'un cas d'adénocarcinome peu différencié à cellules en bague à chaton d'origine indéterminée survenu chez une femme de 29 ans sans antécédents particuliers. Cette tumeur est compliquée de métastases osseuses multiples ostéoblastiques, de tumeurs de Krukenberg (TK) et d'une probable dissémination péritonéale.

La maladie s'est présentée initialement par des douleurs lombaires non mécaniques avec une altération de la structure osseuse au CT-scan et un turn-over accéléré à la scintigraphie osseuse, faisant évoquer en premier lieu une anomalie du métabolisme osseux ou une pathologie tumorale, toutefois moins probable vu le jeune âge et le bon état général de la patiente. L'augmentation des phosphatases alcalines et de la PTH avec une calcémie et une phosphatémie normales ainsi qu'une calciurie basse et une hypovitaminose D sévère suggérait la possibilité d'une ostéomalacie secondaire à une carence chronique sévère en vitamine D et en calcium. Cette hypothèse a pu cependant être écartée sur base de l'absence de freinage suffisant de la PTH suite à la correction du déficit en vitamine D et aux apports en calcium, un bilan osseux non compatible avec cette hypothèse et une ostéodensitométrie objectivant des valeurs de DMO supérieures à la normale. Une hyperparathyroïdie primaire a aussi été rapidement exclue sur base de l'absence d'hypercalcémie et d'hypophosphorémie, l'hypocalciurie franche ainsi que les valeurs de DMO supra-normales.

Le bilan réalisé indique donc la présence d'un processus tumoral ostéoblastique étendu. L'activation majeure des ostéoblastes entraîne une consommation intense du calcium circulant, provoquant ainsi une tendance à l'hypocalcémie. Celle-ci stimule la sécrétion de PTH qui compense immédiatement la baisse de calcium par réabsorption digestive et rénale, ce qui explique la calcémie normale, la calciurie très basse (tout le calcium est dirigé vers l'os), et l'augmentation de PTH.

Le turnover osseux est globalement accru, avec augmentation des phosphatases alcalines osseuses et des télopeptides C-terminaux. Cette hypothèse est renforcée par la scintigraphie osseuse et le PET-CT qui montrent de nombreux foyers osseux hypermétaboliques, non lytiques à l'examen radiographique standard.

L'apparition de tumeurs ovariennes modérément hypermétaboliques, caractérisées comme TK sur base de l'IRM, ainsi que de nodules tumoraux péritonéaux, confirme la présence d'un processus tumoral métastatique. Le diagnostic formel d'adénocarcinome peu différencié à cellules en bague à chaton a finalement été posé sur base de l'analyse histologique de la biopsie osseuse et médullaire, et celui de TK sur base de l'analyse histologique de la tumeur ovarienne gauche.

Les tumeurs de Krukenberg sont des lésions ovariennes métastatiques, bilatérales dans au moins 2/3 des cas, et qui trouvent leur origine à plusieurs endroits dont les sites les plus fréquents sont le colon (16 à 32%), le sein (8 à 16%), l'estomac (7 à 22%), l'appendice (3 à 20%) et le pancréas (2 à 5%) (2,3).

D'autres sites ont également été décrits, tels que la vésicule et les voies biliaires, l'intestin grêle, l'ampoule de Vater, le cervix, la vessie et l'ouraque. Parfois, on ne parvient pas à déterminer la localisation de la tumeur primitive tant celle-ci peut être petite et rester longtemps silencieuse. L'entité des TK primitives, quant à elle, reste controversée (1).

Dans le cas rapporté, le symptôme majeur des TK est l'apparition de douleurs hypogastriques et lombaires basses, présentes dans 42% des cas. Plus rarement, on peut observer des métrorragies (18%), un périmètre abdominal augmenté (15%) et une perte de poids (6%) (3). Le mode de présentation est ici particulier, de par le jeune âge de la patiente (29 ans), la moyenne d'apparition des TK étant de 45 ans (1,7), et d'autre part, de par l'élévation importante du taux de PTH et la présence de métastases ostéoblastiques. Dans la littérature, certains cas de sécrétion paranéoplasique de PTH ont été décrits à partir de diverses tumeurs d'origine non-parathyroïdienne (6). Cependant, cette hypothèse a pu être exclue dans le cas rapporté. D'autres modes de présentation rares des TK ont été décrits dans la littérature, tels qu'une virilisation par production d'hormones par le stroma ovarien, ou encore un pseudo-syndrome de Meig, mimant une masse ovarienne bénigne avec ascite et hydrothorax (8,9).

Étant donné que seules 5 à 15% des tumeurs ovariennes sont d'origine métastatique, il est essentiel d'exclure une tumeur primitive de l'ovaire. Ceci se fait sur base biologique, morphologique et histologique. L'IRM et l'échographie sont les deux types d'imagerie permettant de caractériser une tumeur ovarienne. Selon une étude (10), la multilocalité est plutôt en faveur d'une tumeur ovarienne primitive, avec une valeur prédictive positive de 91% à l'échographie et de 89% à l'IRM, alors que les valeurs prédictives négatives sont respectivement de 71 et 61%.

D'autre part, bien que les métastases ovariennes soient le plus souvent bilatérales, la présence d'une masse dans chaque ovaire ne permet pas à elle seule d'exclure une tumeur ovarienne primitive, puisque selon son type, celle-ci peut tout de même se présenter dans les deux ovaires de façon synchrone. Parmi les métastases, celles des cancers de l'estomac, du sein et de l'endomètre ont un aspect plutôt solide, tandis que celles du colon ont une tendance kystique. Dans le cas décrit, la morphologie des tumeurs plaide pour des TK puisque, malgré l'aspect multiloculaire des masses ovariennes, celles-ci étaient apparues dans un contexte métastatique.

Selon l'OMS, le diagnostic formel de TK se base sur trois conditions (11) : (a) l'invasion stromale de la tumeur ; (b) la présence de cellules néoplasiques en bague à chaton produisant de la mucine ; (c) une prolifération ovarienne stromale sarcomatoïde. Cette composante sarcomatoïde est souvent accompagnée d'une lutéinisation des cellules stromales, expliquant les signes de virilisation parfois décrits dans la littérature. Sont donc exclus de cette dénomination les tumeurs ovariennes primitives, les lymphomes et autres néoplasies des lignées sanguines, les tumeurs d'origine génitale, etc... (3).



À l'immunomarquage, une tumeur ovarienne primitive aura le plus souvent un immunophénotype CK7+/CK20-, mais le même phénotype se retrouve dans des métastases ovariennes d'un adénocarcinome d'origine mammaire, gastro-intestinale haute (estomac, grêle, appendice), pancréatique ou biliaire, alors que les adénocarcinomes coliques expriment presque toujours la cytokératine 20 (1,4,5). À l'immunohistochimie des biopsies osseuses et ovariennes, seul le CK7 était positif. Si l'on suit le raisonnement proposé par Kriplani et al. (5), ceci évoque donc un adénocarcinome dont l'origine est soit gastrique, soit mammaire, soit appendiculaire ou encore grêle, ces deux dernières hypothèses étant renforcées par le foyer mésentérique objectivé au PET-CT. Suspectée sur base de l'épaississement de paroi à l'IRM et de la présence d'un ulcère, l'origine gastrique n'a pu être confirmée par les biopsies profondes qui n'ont montré aucun signe de malignité. Toutefois, ceci ne permet pas d'exclure cette hypothèse de façon formelle. L'origine mammaire a été par contre écartée sur base d'un bilan sénologique négatif et de l'absence de marquage pour la mammoglobine. L'origine colo-rectale est beaucoup moins probable sur base des marqueurs immunohistochimiques et du reste du bilan réalisé, mais il faut noter qu'une colonoscopie n'a pas été réalisée. Enfin, les marqueurs tumoraux CEA, CA19.9, CA15.3, hCG et  $\alpha$ -foeto-protéine étaient tous négatifs. Le site primitif demeure donc à ce stade indéterminé.

La médiane de survie des patientes atteintes de TK est d'environ 16 mois avec un taux de décès à 80% dans les deux ans. Les facteurs de mauvais pronostic sont la découverte du site primitif après l'apparition des TK, les TK d'origine gastrique ou d'origine indéterminée, la résection de la tumeur primitive en même temps ou après la résection des TK, la présence de métastases ailleurs que dans les ovaires, l'élévation du taux de CA125, la présence d'ascite et l'invasion pelvienne.

La taille des TK, la bilatéralité et l'âge n'ont pas d'influence sur la mortalité (1,12).

Lorsque le site primitif est connu et réséqué et qu'il n'y a pas d'autre site métastatique, on peut obtenir un allongement considérable de la survie par métastasectomie des TK et cytoréduction. Dans les TK d'origine indéterminée, une laparoscopie peut également être réalisée pour tenter de localiser la tumeur primitive et réaliser une annexectomie afin de soulager les douleurs dues aux masses pelviennes et réaliser une analyse histologique des tissus ovariens. À la laparoscopie, les TK ont classiquement un aspect macroscopique lisse, bosselé et sans adhésions ni greffe péritonéale en provenance de ces métastases, ce qui leur confère un aspect faussement bénin (1,12).

Wu et al. (12) ont montré, dans une étude rétrospective sur 128 patientes avec TK, qu'une chimiothérapie en 4 à 6 cycles par combinaison en bi- ou trithérapie de sels de platine, de 5-FU et de taxanes permettait également d'allonger significativement la survie avec une survie à 12 mois de 80% avec chimiothérapie versus 40% sans chimiothérapie.

En conclusion, nous rapportons le cas exceptionnel d'une patiente jeune, porteuse de tumeurs de Krukenberg

bilatérales d'aspect multiloculaire, d'origine indéterminée et de présentation atypique avec métastases ostéoblastiques, accélération du turnover osseux et élévation du taux de PTH. Le diagnostic de certitude a été posé par l'analyse histologique de biopsies osseuse et ovarienne. Cependant, malgré les techniques dont nous disposons pour identifier l'origine de telles tumeurs, telles que l'imagerie, les marqueurs biologiques et l'immunohistochimie, nous n'avons pas pu localiser le site primitif de l'affection. Les TK d'origine indéterminée sont de mauvais pronostic puisqu'elles sont bien souvent découvertes à un stade avancé avec une extension à d'autres organes, comme décrit dans notre situation. Le traitement consiste à réséquer le site primitif et les annexes lorsque le bilan d'extension ne montre pas d'autre site métastatique. Certains schémas de chimiothérapie par sels de platine, 5-FU et/ou taxanes ont montré des résultats encourageants quant à la survie à court terme des patientes, mais moins satisfaisants sur le long terme. Une prise en charge multidisciplinaire globale est donc nécessaire afin de discuter du projet thérapeutique à adapter en fonction de l'extension tumorale, des facteurs pronostiques et des comorbidités de la patiente.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La recherche d'un site primitif et d'autres métastases est primordiale dans toute suspicion de tumeur de Krukenberg, car l'attitude thérapeutique et le pronostic vital en dépendent. On réalisera donc : gastroscopie, colonoscopie, écho-endoscopies, bilan sénologique, PET-CT, ...
- Si aucune origine n'est établie et qu'aucune autre lésion métastatique n'a été objectivée, le diagnostic se fera sur base d'une annexectomie laparoscopique. Il peut se faire par ponction-biopsie en cas de dissémination péritonéale/pelvienne/... avérée.
- Lorsque le site primitif est connu et qu'il n'existe pas d'autre métastase que les lésions ovariennes, il est conseillé de réaliser une résection du site primitif et des métastases, associée à une chimiothérapie. S'il existe d'autres métastases, le traitement consistera essentiellement en une chimiothérapie, mais une résection des masses ovariennes à visée antalgique pourra également être envisagée.

## RÉFÉRENCES

- 1 Al-Agha O, Nicastrì A. An in-depth look at Krukenberg tumor : An overview. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 (11): 1725-1730.
- 2 Kondi-Pafiti A, Kairi-Vasiliadou E, Iavazzo C, Dastamani C, Bakalianou K, Liapis A, et al. Metastatic neoplasms of the ovaries : A clinicopathological study of 97 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284 (5): 1283-1288.
- 3 Moore RG, Chung M, Granai CO, Gajewski W, Steinhoff MM. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 87-91.
- 4 DeCostanzo DC, Elias JM, Chumas JC. Necrosis in 84 ovarian carcinomas : A morphologic study of primary versus metastatic colonic carcinoma with a selective immunohistochemical analysis of cytokeratin subtypes and carcinoembryonic antigen. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 245-249.
- 5 Kriplani D, Patel MM. Immunohistochemistry : A diagnostic aid in differentiating primary epithelial ovarian tumors and tumors metastatic to the ovary. *South Asian J Cancer* 2013; 2 (4): 254-258.
- 6 Nakajima K, Tamai M, Okaniwa S, Nakamura Y, Kobayashi M, Niwa T, et al. Humoral hypercalcemia associated with gastric carcinoma secreting parathyroid hormone : A case report and review of the literature. *Endocr J* 2013; 60 (5): 557-562.
- 7 Wong PC, Ferenczy A, Fan LD, McCaughey E. Krukenberg tumors of the ovary. Ultrastructural, histochemical and immunohistochemical studies of 15 cases. *Cancer* 1986; 57 (4): 751-760.
- 8 De Palma P, Wronski M, Bifernino V, Bovani I. Krukenberg tumor in pregnancy with virilization : A case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16 (1): 59-64.
- 9 Cetin B, Aslan S, Akinci M, Atalay C, Cetin A. A long surviving case of Pseudomeigs' syndrome caused by Krukenberg tumor of the stomach. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35 (4): 221-223.
- 10 Brown DL, Zou KH, Tempny CM, Frates MC, Silverman SG, McNeil BJ, et al. Primary versus secondary ovarian malignancy : Imaging findings of adnexal masses in the Radiology Diagnostic Oncology Group Study. *Radiology* 2001; 219 (1): 213-218.
- 11 Serov SF, Scully RE. *International histological classification of tumors (vol. 9) : Histological typing of ovarian tumours*. World Health Organization, Genève, 1973.
- 12 Wu F, Zhao X, Mi B, Feng LU, Yuan NA, Lei F, Li M, Zhao X. Clinical characteristics and prognostic analysis of Krukenberg tumor. *Mol Clin Oncol* 2015; 3 (6): 1323-1328.

## AFFILIATIONS

<sup>a</sup> Faculté de médecine et médecine dentaire, Université catholique de Louvain, 50, avenue E. Mounier, 1200 Bruxelles

<sup>b</sup> Service d'oncologie médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles

<sup>c</sup> Service d'anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles

<sup>d</sup> Service d'endocrinologie et nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Pr. DOMINIQUE MAITER

Cliniques universitaires Saint-Luc

Service d'endocrinologie et nutrition

B-1200 Bruxelles

E-mail : dominique.maiter@uclouvain.be



# Cholesfytol<sup>®</sup> plus

**respecte les dosages autorisés !**

## ► Composition UNIQUE et STANDARDISÉE

► **10 mg monacoline K** de 2<sup>ème</sup> génération  
(min. 80% forme hydroxy-acide)

**citrinin free**

► **10 mg hydroxytyrosol**



- **Efficacité et sécurité prouvées et étudiées cliniquement vs placebo en Belgique\***
- **Excellente tolérance musculaire et rénale\***



\* Can red yeast rice and olive extract improve lipid profile and cardiovascular risk in metabolic syndrome? A double blind, placebo controlled randomized trial BMC Complementary and Alternative Medicine (2015) 15:52

Votre santé par les plantes

[www.cholesfytol.be](http://www.cholesfytol.be)

# Directives aux auteurs

Français

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

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

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

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

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



## INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef  
de la revue Louvain Médical

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

Tél. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

Les titres français et anglais seront accompagnés de **mots-clefs** et « **key words** » et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. On mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s) ainsi que la date de réception et d'acceptation de l'article.

Le texte sera dactylographié sans mise en page particulière, en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

- Il sera accompagné d'un **résumé circonstancié de 100 mots maximum** et d'un abstract **anglais** scientifique et structuré reprenant les points essentiels et/ou messages clés de l'article. Cet abstract sera la vitrine de l'article dans les bases de données internationales.
- En complément au résumé, nous vous demandons de répondre **de manière courte et télégraphique** (petit encadré) à deux questions :
  1. Que savons-nous à ce propos ?
  2. Que nous apporte cet article ?
- Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.

Les **photos** devront être enregistrées **sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI**, et envoyées par e-mail.

*Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.*

Les **références bibliographiques (maximum 15 pour un case report; 20 pour un article original)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple : Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

**Citations de livres** : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

**Citations de chapitres** : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2012, 4e Edition.

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

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

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

# Directives aux auteurs

English

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

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

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

[www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

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



The title in French and English are to be accompanied by **keywords** and followed by the author or authors' first-name initials and then surname. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

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

- It is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 words and by a structured abstract in English**, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write **a telegraphic-style summary of a few lines**, answering the following questions:
  1. What is already known about the topic?
  2. What does this article bring up for us?
- It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution, either on CD-ROM or sent by email.

*NB: images taken from the internet will not be of good quality.*

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

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Example: Hermans C, Scavée Ch. Le temps et l'expérience au profit des nouveaux thérapeutiques anticoagulants oraux. *Louvain Med* 2014; 133 (9): 634-638.

Citing books: Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2012, 4e Edition.

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

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

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

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

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

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent  
to Professor C. Hermans

Editor-in-chief  
of Louvain Médical

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

Tel: 32 2 764.52.65  
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from  
[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

**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** ABASAGLAR 100 unités/ml solution injectable en stylo prérempli.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque ml contient 100 unités d'insuline glargine\* (équivalent à 3,64 mg). Chaque stylo contient 3 ml de solution injectable, correspondant à 300 unités. \*L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. KwikPen. (Injection). Solution claire, incolore.

**4. DONNÉES CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques** Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans.

**4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie ABASAGLAR contient de l'insuline glargine, un analogue de l'insuline, et a une durée d'action prolongée. ABASAGLAR doit être administré une fois par jour à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour. Le schéma posologique d'ABASAGLAR (posologie et moment d'administration) doit être ajusté individuellement. Chez les patients atteints de diabète de type 2, ABASAGLAR peut également être associé à des antidiabétiques actifs par voie orale. L'activité de ce médicament est exprimée en unités. Ces unités sont spécifiques à l'insuline glargine et ne correspondent ni aux UI ni aux unités utilisées pour les autres analogues de l'insuline (voir rubrique 5.1). Populations particulières Sujet âgé (≥ 65 ans) Chez les patients âgés, une altération progressive de la fonction rénale peut provoquer une diminution régulière des besoins en insuline. Insuffisance rénale Chez les patients insuffisants rénaux, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction du métabolisme de l'insuline. Insuffisance hépatique Chez les patients insuffisants hépatiques, les besoins en insuline peuvent être diminués en raison d'une réduction de la capacité de la néoglucogénèse et d'une réduction du métabolisme de l'insuline. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine ont été établies chez les adolescents et les enfants à partir de 2 ans. Les données disponibles sont détaillées dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. La sécurité et l'efficacité de l'insuline glargine n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 2 ans. Aucune donnée n'est disponible. Transition d'autres insulines à ABASAGLAR Quand on remplace une insuline d'action intermédiaire ou d'action prolongée par ABASAGLAR, il peut être nécessaire de modifier la dose d'insuline et/ou d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique concomitant (doses et horaires d'administration des insulines rapides ou des analogues rapides de l'insuline ou posologies des antidiabétiques oraux associés). Afin de réduire le risque de survenue d'une hypoglycémie nocturne ou de début de journée, les patients qui remplacent leur schéma d'insuline basale de 2 injections journalières d'insuline NPH par une injection quotidienne d'ABASAGLAR doivent réduire leur dose quotidienne d'insuline basale de 20-30 % durant les premières semaines de traitement. Durant les premières semaines, cette réduction doit, au moins en partie, être compensée par une augmentation de l'insuline couvrant les repas, après cette période le traitement devra être ajusté individuellement. Comme avec d'autres analogues de l'insuline, les patients nécessitant de fortes doses d'insuline en raison de la présence d'anticorps anti-insuline humaine peuvent constater une amélioration de leur réponse à l'insuline avec ABASAGLAR. Il est recommandé d'assurer une surveillance métabolique étroite pendant la période de transition et les premières semaines qui suivent. En cas d'amélioration de l'équilibre métabolique et, par conséquent, d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, il peut être nécessaire d'effectuer un ajustement posologique supplémentaire. Un ajustement posologique peut également s'avérer nécessaire par exemple en cas de modification du poids corporel ou du mode de vie du patient, de modification de l'heure d'administration de l'insuline ou dans toute autre circonstance pouvant augmenter la susceptibilité à l'hypo- ou à l'hyperglycémie (voir rubrique 4.4). Mode d'administration ABASAGLAR est administré par voie sous-cutanée. ABASAGLAR ne doit pas être administré par voie intraveineuse. L'effet prolongé de l'insuline glargine dépend de l'injection dans le tissu sous-cutané. L'administration intraveineuse de la dose sous-cutanée usuelle risquerait de provoquer une hypoglycémie sévère. Il n'a pas été observé de différences cliniques notables sur le plan des taux sériques d'insuline et de glucose, selon que l'insuline glargine soit administrée dans l'abdomen, la région deltoïde ou la cuisse. Il faut néanmoins effectuer une rotation des sites d'injection dans une même zone d'injection, d'une injection à l'autre. Il ne faut ni mélanger ABASAGLAR à une autre insuline, ni la diluer. Un mélange ou une dilution risquerait en effet de modifier le profil d'action en fonction du temps et un mélange pourrait provoquer une précipitation. Pour plus de détails sur la manipulation, voir rubrique 6.6. Les conseils d'utilisation mentionnés dans la notice doivent être lus avec attention avant l'utilisation d'ABASAGLAR KwikPen (voir rubrique 6.6).

**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 L'hypoglycémie, en général l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré lors de toute insulinothérapie, peut survenir si la dose d'insuline est supérieure aux besoins. Tableau reprenant la liste des effets indésirables Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques sont repris ci-dessous, selon la classification MedDRA, par classes de systèmes d'organes et dans l'ordre décroissant des fréquences d'apparition (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classes de systèmes d'organes MedDRA                           | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Très rare |
|----------------------------------------------------------------|---------------|----------|--------------|------|-----------|
| <b>Affections du système immunitaire</b>                       |               |          |              |      |           |
| Réactions allergiques                                          |               |          |              | X    |           |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>              |               |          |              |      |           |
| Hypoglycémie                                                   | X             |          |              |      |           |
| <b>Affections du système nerveux</b>                           |               |          |              |      |           |
| Dysgueusie                                                     |               |          |              |      | X         |
| <b>Affections oculaires</b>                                    |               |          |              |      |           |
| Altération de la vision                                        |               |          |              | X    |           |
| Rétinopathie                                                   |               |          |              | X    |           |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           |               |          |              |      |           |
| Lipohypertrophie                                               |               | X        |              |      |           |
| Lipoatrophie                                                   |               |          | X            |      |           |
| <b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>          |               |          |              |      |           |
| Myalgie                                                        |               |          |              |      | X         |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |               |          |              |      |           |
| Réactions au site d'injection                                  | X             |          |              |      |           |
| Oedème                                                         |               |          |              | X    |           |

Description des effets indésirables susmentionnés Troubles du métabolisme et de la nutrition Les épisodes d'hypoglycémie sévère, surtout s'ils sont répétés, peuvent entraîner des lésions neurologiques. Les épisodes d'hypoglycémie prolongée ou sévère peuvent engager le pronostic vital. Chez de nombreux patients, les signes et symptômes de neuroglycopénie sont précédés par des signes de réaction adrénergique compensatrice. En règle générale, plus la chute de la glycémie est importante et rapide, plus le phénomène de réaction adrénergique compensatrice et ses symptômes sont marqués. Affections du système immunitaire Les réactions d'hypersensibilité immédiate à l'insuline sont rares. De telles réactions à l'insuline (y compris l'insuline glargine) ou à ses excipients peuvent s'accompagner, par exemple, de réactions cutanées généralisées, d'un oedème de Quincke, d'un bronchospasme, d'une hypotension et d'un choc et peuvent menacer le pronostic vital. L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans les études cliniques, la fréquence des anticorps provoquant une réaction croisée avec l'insuline humaine et l'insuline glargine a été identique dans les groupes traités par l'insuline NPH et par l'insuline glargine. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut rendre nécessaire l'ajustement de la dose d'insuline, de manière à corriger une tendance à l'hyper- ou à l'hypoglycémie. Affections oculaires Un changement prononcé de l'équilibre glycémique peut entraîner une altération transitoire de la vision, due à une altération temporaire de la turgescence et de l'index de réfraction du cristallin. Une amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique. Toutefois, une intensification de l'insulinothérapie induisant une amélioration brutale de l'équilibre glycémique peut provoquer une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique. Une hypoglycémie sévère risque de provoquer une amaurose transitoire chez les patients atteints de rétinopathie proliférative, en particulier si celle-ci n'a pas été traitée par photocoagulation. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Comme avec toute insulinothérapie, une lipodystrophie peut survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions. Troubles généraux et anomalies au site d'administration De telles réactions comprennent rougeur, douleur, prurit, urticaire, tuméfaction ou inflammation. La plupart des réactions mineures à l'insuline au site d'injection disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, l'insuline peut provoquer une rétention sodée et un oedème, en particulier si l'équilibre métabolique auparavant médiocre se trouve amélioré par une insulinothérapie intensive. Population pédiatrique D'une manière générale, le profil de tolérance est identique chez les enfants et les adolescents (≤ 18 ans) et chez les adultes. Les rapports sur les effets indésirables reçus au cours de la surveillance post marketing ont montré une fréquence relativement plus importante des réactions au site d'injection (douleur au point d'injection, réaction au point d'injection) et des réactions cutanées (éruption, urticaire) chez les enfants et les adolescents (≤ 18 ans) que chez les adultes. Chez les enfants de moins de 2 ans, il n'y a pas de données de tolérance issues d'études cliniques. 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 ([www.afmps.be](http://www.afmps.be) ou [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto: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 regional Operations GmbH, Kölblgasse 8-10, 1030, Vienne, Autriche.

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/944/005 EU/1/14/944/006 EU/1/14/944/007 EU/1/14/944/008 EU/1/14/944/0010 EU/1/14/944/0011 EU/1/14/944/0012 EU/1/14/944/0013

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 09 septembre 2014

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Mai 2015

**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>.



LA GAMME LILLY DIABÈTE  
S'EST AGRANDIE:



**abasaglar**<sup>®</sup>  
insuline glargine injectable  
(origine ADNr) 100 unités/ml



*Abasaglar<sup>®</sup> est remboursé en catégorie Af  
et a les mêmes critères de remboursement que Lantus<sup>®</sup>*



**A BASAL GLARGINE**

Lilly Diabète, une famille  
d'antidiabétiques injectables

*Lilly* | DIABÈTE

  
**trulicity**<sup>®</sup>  
dulaglutide en injection hebdomadaire

  
**abasaglar**<sup>®</sup>  
insuline glargine injectable  
(origine ADNr) 100 unités/ml

**Humuline**<sup>®</sup>  
**REGULAR**

**Humuline**<sup>®</sup>  
**30/70**

**Humuline**<sup>®</sup>  
**NPH**

*Humalog* **200** units/ml  
**KwikPen**<sup>™</sup>

insulin lispro (rDNA origin) injection  
200 units/ml

*Humalog* **100** U/ml

insulin lispro (rDNA origin) injection

*Humalog* **mix 50**<sup>™</sup>

50% insulin lispro (rDNA origin) injection  
50% insulin lispro protamine suspension

*Humalog* **mix 25**<sup>™</sup>

25% insulin lispro (rDNA origin) injection  
75% insulin lispro protamine suspension

# 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 sulfonyluréé 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 débiter 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 sulfamides, - 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 récepteurs-H2, IMAO, sulfamides, clarithromycine et AINS. **Risque d'hypoglycémie - 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 symptômes 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 adrénérquiques 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 tels que 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, granulocytopenie. 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'érythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytémie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, 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 INDESIRABLES 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 MARCHÉ :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 03/2016 \*Pour une information complète se référer au RCP.