

**MAI 2019**

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



# Louvain médical

## ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

- Invokana® : diabète de type 2 ; néphropathie
- Tresiba® : insuline basale à action ultra-longue
- Biothérapies : psoriasis

## ECU - CONGRÈS DE MÉDECINE GÉNÉRALE 2019

- Cardiologie
- Oncohématologie

## OBSERVATIONS CLINIQUES

- Carcinome basocellulaire géant
- Toxicité cardiaque 5-FU
- Intoxication vitamine D
- Ostéomyélite sternale

**05**

**Tresiba® 200 units/mL** solution for injection in pre-filled pen. **Tresiba® 100 units/mL** solution for injection in cartridge. **Composition:** Tresiba 200 units/mL: One pre-filled pen contains 600 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 200 units insulin degludec (rDNA). Tresiba 100 units/mL: One cartridge contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form:** Clear, colourless, neutral solution. Tresiba 200 units/mL: Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®). Tresiba 100 units/mL: Solution for injection in cartridge (Penfill®). **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** **Posology:** This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths. For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL, a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL, a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: **Patients with type 2 diabetes mellitus:** The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. **Patients with type 1 diabetes mellitus:** Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). **Patients with type 1 diabetes mellitus:** For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. **Special populations:** **Elderly (>65 years old):** Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Renal and hepatic impairment:** Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. **Method of administration:** Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. **Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen:** Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 200 units/mL pre-filled pen delivers 2–160 units in steps of 2 units. **Tresiba 100 units/mL solution for injection in a cartridge:** Tresiba comes in a cartridge (Penfill) designed to be used with Novo Nordisk insulin delivery systems and NovoFine or NovoTwist injection needles. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. List of adverse reactions: Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. **Very common:** hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). **Common:** injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). **Uncommon:** lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. **Rare:** hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. **Paediatric population:** Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. **Other special populations:** Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Medicines and Health Products: www.fagg-afmps.be. **Way**

FlexTouch® U200 3 x 3ml € 63,85

Penfill® U100 5 x 3ml € 54,30

# TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION\*

## GET HbA<sub>1c</sub> DOWN WITH CONTROL

Tresiba® once daily:

- Successful reduction in HbA<sub>1c</sub><sup>2,3</sup>
- Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U100<sup>4</sup>
- Flexible dosing time from day-to-day when needed<sup>1\*</sup>



For patients with T1D and T2D<sup>1</sup>

8.5%

74%

7.0%

**of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/013 (200 units/mL, 3 FlexTouch), EU/1/12/807/007 (100 units/mL, 5 Penfill). **Date of revision of the text:** 11/2018.

Tresiba®, FlexTouch®, Penfill®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademark owned by Novo Nordisk A/S, Denmark

**1.** Tresiba® (summary of product characteristics). **2.** Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycaemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. **3.** Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycaemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. **SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate type rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively).** **4.** Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. **DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.**

\* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

## COMITÉ D'HONNEUR

Fr. HOUSSIAU

► Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé

D. VANPEE

► Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire

PH. HAINAUT, A. PASQUET,

G. RICHARD, E. SCHRÖDER

► Bureau de la Commission d'Enseignement Continu

J.M. 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.M. MALOTEUX,  
A. PASQUET.

Comité de lecture :

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ► président

A. PASQUET ► trésorier

O.S. DESCAMPS ► secrétaire

Administrateurs :

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

## ÉDITION

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

Président du Conseil  
d'Administration

Pr. Martin Buysschaert

Rédacteur adjoint

Pr. Agnès Pasquet

Rédacteur en chef

Pr. Cédric Hermans

Responsable de l'édition

Mme Isabelle Istasse

## ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

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

ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476  
BIC : BBRUBEBB

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse  
suivante : [www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be)

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

## CONSEILLERS EN STATISTIQUES

► J. Jamart, Fr. Zech

## REGIE PUBLICITAIRE

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

E-mail : [jean.pierre.felix@skynet.be](mailto:jean.pierre.felix@skynet.be)

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

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

## COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

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

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

# SOMMAIRE

MAI 2019

## ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

### Diabétologie

La canagliflozine (Invokana®) est associée à une néphro –  
cardioprotection exemplaire dans le diabète de type 2.  
Synopsis de l'étude CREDENCE

Martin Buysschaert ..... 255

Degludec (Tresiba®) : un nouvel analogue d'insuline basale à action  
ultra-longue

Michel P. Hermans, Vanessa Preumont ..... 261

### Dermatologie

Les biothérapies dans le traitement du psoriasis modéré à sévère

Deborah Debois, Marie Baeck, Pierre-Dominique Ghislain ..... 268

## ECU- CONGRÈS DE MÉDECINE GÉNÉRALE 2019

### Cardiologie

Hypertension artérielle : nouvelles recommandations

Jean-Michel Pochet ..... 274

Anticoagulants oraux directs, comment choisir ?

Christophe Scavée ..... 279

L'épreuve d'effort en cardiologie, pour qui, pourquoi, comment ?

Agnès Pasquet ..... 286

### Oncohématologie

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

Julien Depaus ..... 290

Immunothérapie : succès et perspectives

Jean-François Baurain ..... 293

# SOMMAIRE

MAI 2019

## OBSERVATIONS CLINIQUES

### Dermatologie

Carcinome basocellulaire géant traité avec succès par photothérapie dynamique

Muriel Creusot, Anne Le Pillouer-Prost ..... 299

### Cardiologie

Toxicité cardiaque et 5-fluorouracile

Anne-Catherine Claikens, François D'Heygere ..... 304

### Néphrologie

Hypercalcémie sur intoxication à la vitamine D : vignette clinique et revue de la littérature

Adrien De Voeght, Eric Godon, Alfred Chachati, Etienne Cavalier, Benoit Buyschaert ..... 309

### Pédiatrie

Ostéomyélite sternale chez un enfant de 15 mois : cas clinique et revue des aspects cliniques, radiologiques et thérapeutiques

Letizia Vega, Jean-Philippe Stalens, Jean-Luc Dutrieux, Chloé Brunelle ..... 314

# For Her. For Them. For Possibility.



## Depuis le 1er mai, Cimzia® est remboursé pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère

**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Cimzia 200 mg solution injectable en seringue préremplie, en stylo prérempli ou en cartouche pour dispensateur de dose. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque seringue préremplie, chaque stylo prérempli et chaque cartouche pour dispensateur de dose contient 200 mg de certolizumab pegol dans un ml. Le certolizumab pegol est un fragment Fab d'anticorps humains recombinant, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), exprimé dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable (injection). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune. Le pH de la solution est d'environ 4,7. **INFORMATIONS CLINIQUES:** Indications thérapeutiques: *Polyarthrite rhumatoïde:* Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans: 1) le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadéquate; 2) le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs). Il a été montré que Cimzia ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX. *Spondyloarthrite axiale:* Cimzia est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant: 1) *Spondyloarthrite ankylosante (SA):* Spondyloarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2) *Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA:* Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS. *Rhumatisme psoriasique:* Cimzia, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadéquate. *Psoriasis en plaques:* Cimzia est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. Pour plus de détails sur les effets thérapeutiques, voir rubrique 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration:** Le traitement par Cimzia doit être initié et contrôlé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des pathologies dans lesquelles Cimzia est indiqué. Une Carte Spéciale de Rappel devra être remise aux patients traités par Cimzia. **Posologie:** Polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale, psoriasis en plaques: **Dose de charge:** La dose initiale recommandée de Cimzia chez l'adulte est de 400 mg (2 injections sous-cutanées de 200 mg chacune) aux semaines 0, 2 et 4. Pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique, lorsque cela est approprié, l'administration de MIX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia. **Dose d'entretien:** Polyarthrite rhumatoïde: Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. Lorsque cela est approprié, l'administration de MIX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia. Spondyloarthrite axiale: Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant une spondyloarthrite axiale est de 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines. Rhumatisme psoriasique: Après la dose initiale, la dose d'entretien recommandée de Cimzia chez l'adulte ayant un rhumatisme psoriasique est de 200 mg toutes les 2 semaines. Après confirmation de la réponse clinique, une dose d'entretien alternative de 400 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. Lorsque cela est approprié, l'administration de MIX devra être poursuivie pendant le traitement par Cimzia. Pour les indications mentionnées ci-dessus, les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue au cours des 12 premières semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé à l'issue des 12 premières semaines de traitement. *Psoriasis en plaques:* Après la dose initiale, la dose d'entretien de Cimzia chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques est de 200 mg toutes les 2 semaines. Une dose de 400 mg toutes les 2 semaines peut être envisagée chez les patients ayant une réponse insuffisante (voir rubrique 5.1 du RCP). Les données disponibles chez l'adulte ayant un psoriasis en plaques suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue en 16 semaines de traitement. La poursuite du traitement devra être reconsidérée avec attention chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été observé au cours des 16 premières semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. **Qu'il y a une dose:** Il faut recommander aux patients qui ont oublié une dose, d'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent puis, d'injecter les doses suivantes aux dates prévues. **Populations particulières:** Population pédiatrique (< 18 ans): La sécurité et l'efficacité de Cimzia chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Patient âgé (> 65 ans):** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. Les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucun effet de l'âge (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance rénale et insuffisance hépatique:** Cimzia n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite (voir rubrique 5.2 du RCP). **Mode d'administration:** Le contenu total (1 ml) de la seringue préremplie ou du stylo prérempli doit être injecté, par voie sous-cutanée uniquement. Les sites d'injection adaptés sont la cuisse ou l'abdomen. Après une formation adaptée à la technique d'injection et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent auto-injecter Cimzia avec la seringue préremplie ou le stylo prérempli, si leur médecin le juge approprié. La seringue préremplie à aiguille rétractable est réservée à l'usage hospitalier. Le médecin et le patient doivent discuter du choix de la technique d'injection le plus approprié. Le contenu total (1 ml) de la cartouche pour dispensateur de dose doit être administré, par voie sous-cutanée uniquement en utilisant le dispositif d'injection électronique. Les sites d'injection adaptés sont la cuisse ou l'abdomen. Cimzia solution pour injection en cartouche pour dispensateur de dose est à usage unique et doit être utilisé en association au dispositif d'injection électromécanique appelé *ava*. Après une formation adaptée à la technique d'injection, les patients peuvent auto-injecter Cimzia en utilisant le dispositif d'injection électromécanique *ava* la cartouche pour dispensateur de dose, si leur médecin le juge approprié avec un suivi médical si nécessaire. Le médecin et le patient doivent discuter du choix de la technique d'injection le plus approprié. Le dispositif d'injection *ava* ne permet actuellement pas l'administration d'une dose d'entretien de 400 mg toutes les 2 semaines; pour les patients atteints de psoriasis en plaques recevant cette dose d'entretien, il est conseillé au médecin d'utiliser d'autres présentations. Pour l'administration, les instructions d'utilisation à la fin de la notice et dans le mode d'emploi fourni avec le dispositif d'injection électromécanique *ava* doivent être suivies. **Contre-indications:** hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis ou infections opportunistes (voir rubrique 4.4 du RCP). Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV) (voir rubrique 4.4 du RCP). **Fertilité, grossesse et allaitement:** Utilisation d'une contraception appropriée doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer. Pour les femmes planifiant une grossesse, la poursuite de la contraception doit être envisagée pendant 5 mois après la dernière dose de Cimzia en raison de son taux d'élimination, mais la nécessité d'un traitement chez la femme doit également être prise en compte. Les données provenant de plus de 500 grossesses exposées à Cimzia avec des issues connues, collectées de manière prospective et incluant plus de 400 grossesses exposées au cours du 1er trimestre n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif de Cimzia. Cependant, l'expérience clinique disponible est trop limitée pour conclure, avec une certitude raisonnable, qu'il n'y a pas de risque accru associé à l'administration de Cimzia pendant la grossesse. [En raison de son effet inhibiteur sur le TNF $\alpha$ , Cimzia, administré pendant la grossesse, pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. Cimzia doit être utilisé pendant la grossesse seulement si nécessaire. Dans une étude clinique, 16 femmes ont été traitées par certolizumab pegol pendant la grossesse. Les concentrations plasmatiques de certolizumab pegol mesurées chez 14 nourrissons à la naissance étaient inférieures à la limite de quantification (Below the Limit of Quantification [BLQ]) dans 13 échantillons. L'état de 0,042  $\mu$ g/ml avec un ratio plasma nourrisson/mère à la naissance de 0,09 %. À la Semaine 4 et à la Semaine 8, toutes les concentrations chez les nourrissons étaient BLQ. La signification clinique des faibles concentrations de certolizumab pegol chez les nourrissons est inconnue. Dans une étude clinique menée chez 17 femmes allaitantes traitées par Cimzia, un transfert minimal de certolizumab pegol du plasma dans le lait maternel a été observé. Par conséquent, Cimzia peut être utilisé pendant l'allaitement. **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** Polyarthrite rhumatoïde: Cimzia a été étudié chez 4049 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, dans des études contrôlées et en ouvert d'une durée maximale de 92 mois. Dans les études contrôlées versus placebo, les patients traités par Cimzia ont eu une durée d'exposition environ 4 fois supérieure à celle des patients du groupe placebo. Cette différence d'exposition est principalement due aux sorties prématurées d'étude, plus fréquentes chez les études ayant reçu le placebo. Par ailleurs, les études RA-I et RA-II prévoyant une sortie obligatoire à la semaine 16 pour les non-répondeurs; la majorité de ces derniers avait reçu du placebo. La proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables au cours des études contrôlées a été de 4,4 % chez les patients traités par Cimzia et de 2,7 % chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été observés dans les classes de systèmes d'organes « infections et infestations », chez 6,1 % des patients traités par Cimzia et 7 % des patients recevant le placebo. « Troubles généraux et anomalies au site d'administration », chez 4,1 % des patients traités par Cimzia et 2,3 % des patients recevant le placebo et « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », chez 3,5 % des patients traités par Cimzia et 2,8 % des patients recevant le placebo. **Tableau des effets indésirables:** Les effets indésirables collectés principalement au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo et des cas rapportés après commercialisation possiblement liés à Cimzia sont listés dans le tableau 1 ci-dessous, par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante: très fréquent ( $\geq$  1/10); fréquent ( $\geq$  1/100, < 1/10); peu fréquent ( $\geq$  1/1000, < 1/100); rare ( $\geq$  1/10000, < 1/1000); très rare (< 1/10000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 Effets indésirables au cours des essais cliniques et après commercialisation: Infections et infestations:** Fréquent: infections bactériennes (incluant abcès), infections virales (incluant zona, infections à papillomavirus, à influenza virus). Peu fréquent: sepsis (incluant défaillance multicatérale, choc septique), tuberculose (y compris tuberculose latente, disséminée et extra-pulmonaire), infections fongiques (incluant infections opportunistes). Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes): Peu fréquent: cancers du sang et du système lymphatique (incluant lymphome et leucémie), tumeurs solides, carcinomes cutanés hors mélanomes, lésions pré-cancéreuses (incluant leucoplasie orale, naevus mélanocytique), tumeurs bénignes et kystes (incluant papillome cutané). Rare: tumeur gastro-intestinale, mélanome. Indéterminé: carcinome à cellules de Merkel\*. Affections hématologiques et du système lymphatique: Fréquent: troubles des éosinophiles, leucopénie (incluant neutropénie, lymphopénie). Peu fréquent: anémie, lymphadénopathie, thrombocytopénie, thrombocytose. Rare: pancytopénie, splénomégalie, érythrocytose, anomalies morphologiques des globules blancs. Affections du système immunitaire: Peu fréquent: vasculite, lupus érythémateux, hypersensibilité médicamenteuse (incluant choc anaphylactique), manifestations allergiques, auto-anticorps. Rare: edème angio-neurologique, sarcroïdose, maladie sérique, panniculite (incluant érythème noueux), aggravation des symptômes de dermatomyosite\*\*. Affections endocriniennes: Rare: affections de la thyroïde. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Peu fréquent: déséquilibre électrolytique, dystypidémie, troubles de l'appétit, modification du poids. Rare: hémiodose. Affections psychiatriques: Peu fréquent: anxiété et dépression de l'humeur (y compris symptômes associés). Rare: tentative de suicide, délire, altération mentale. Affections du système nerveux: Fréquent: céphalées (incluant migraine), anomalies sensorielles. Peu fréquent: neuropathie périphérique, sensations vertigineuses, tremblements. Rare: convulsion, inflammation des nerfs crâniens, altération de la coordination ou de l'équilibre. Indéterminé: sclérose en plaques\*, syndrome de Guillain-Barré\*. Affections oculaires: Peu fréquent: troubles visuels (incluant baisse de la vision), inflammation oculaire et palpébrale, troubles de la sécrétion lacrymale. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Peu fréquent: acouphènes, vertige. Affections cardiaques: Peu fréquent: cardiomyopathie (incluant insuffisance cardiaque), coronaropathie ischémique, arythmie (incluant fibrillation auriculaire), palpitations. Rare: péricardite, bloc aorto-ventriculaire. Affections vasculaires: Fréquent: hypertension. Peu fréquent: hémorragie ou saignement (toute localisation), hypercoagulabilité (incluant thrombophtébie, embolie pulmonaire), syncope, œdème (incluant œdème périphérique, facial), ecchymoses (incluant hématomes, pétéchies). Rare: accident vasculaire cérébral, artériosclérose, phénomène de Raynaud, livedo réticulaire, tégélectasie. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Peu fréquent: asthme et symptômes apparentés, épanchement et symptômes pleuraux, congestion et inflammation des voies respiratoires, toux. Rare: pneumopathie interstitielle, pneumonie. Affections gastro-intestinales: Fréquent: nausées. Peu fréquent: ascite, ulcération et perforation gastro-intestinale, inflammation du tractus digestif (toute localisation), stomatite, dyspepsie, distension abdominale, sécheresse oropharyngée. Rare: odynophagie, hypermotilité. Affections hépatobiliaires: Fréquent: hépatite (incluant élévation des enzymes hépatiques). Peu fréquent: hépatopathie (incluant cirrhose), cholestase, hyperbilirubinémie. Rare: cholestase. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: éruption. Peu fréquent: alopecie, nouvelle poussée ou aggravation de psoriasis (incluant psoriasis palmo-plantaire pustuleux) et manifestations apparentées, dermatite et eczéma, affection des glandes sudoripares, ulcère cutané, photosensibilité, acné, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, des ongles et affections du lit unguéal. Rare: extoliation et desquamation cutanées, affections bulleuses, anomalie de la texture des cheveux, syndrome de Stevens-Johnson\*\*, érythème polymorphe\*\*, infections lichénoides. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Peu fréquent: troubles musculaires, élévation de la créatine phosphokinase sérique. Affections du rein et des voies urinaires: Peu fréquent: insuffisance rénale, hématurie, symptômes vésicaux et urétraux. Rare: néphropathie (incluant néphrite). Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent: troubles du cycle menstruel et saignements utérins (incluant aménorrhée), symptômes mammaires. Rare: troubles de la fonction sexuelle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: pyrexie, douleur (toute localisation), asthénie, prurit (toute localisation), réactions au site d'injection. Peu fréquent: frissons, syndrome pseudo-grippal, altération de la perception de la température, sueurs nocturnes, bouffées vasomotrices. Rare: fistule (toute localisation). Investigations: Peu fréquent: élévation des phosphatases alcalines sériques, allongement du temps de coagulation. Rare: hyperuricémie. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: Peu fréquent: lésions cutanées, retard à la cicatrisation. \* Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF, cependant, leur incidence avec le certolizumab pegol est inconnue. \*\* Ces événements ont été associés à la classe des anti-TNF. Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés peu fréquemment avec Cimzia dans d'autres indications: sténose et obstruction gastro-intestinales, altération de l'état général, avortement spontané et zoospermie. Description d'effets indésirables sélectionnés: Infections: Lors des études cliniques contrôlées versus placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, l'incidence des cas d'infections a été de 1,03 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 0,92 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires hautes, des infections urinaires, des infections des voies respiratoires basses et des infections à herpes virus (rubéole 4,3 et 4,4 du RCP). Lors des études cliniques contrôlées versus placebo, il y a eu plus de nouveaux cas d'infections graves dans les groupes de traitement par Cimzia (0,07 par patient-année; toutes doses confondues) que dans les groupes placebo (0,02 par patient-année). Les infections graves les plus fréquentes incluaient des pneumonies et des tuberculoses. Les infections graves incluaient également des infections opportunistes invasives (par ex.: pneumocystose, asphégite fongique, nocardiose et zona disséminé). Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps (voir rubrique 4.4 du RCP). Le taux d'incidence des nouveaux cas d'infection dans les essais cliniques contrôlés versus placebo dans le psoriasis était de 1,37 par patient-année pour tous les patients traités par Cimzia et de 1,59 par patient-année pour les patients recevant le placebo. Les infections étaient essentiellement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections virales (notamment des infections par le virus de l'herpès). L'incidence des infections graves était de 0,02 par patient-année chez les patients traités par Cimzia. Aucune infection grave n'a été rapportée chez les patients recevant le placebo. Il n'y a pas de preuve d'une augmentation du risque d'infections en cas d'exposition prolongée dans le temps. Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs: En dehors des carcinomes cutanés non mélanomes, 121 cancers, dont 5 cas de lymphomes, ont été observés lors des études cliniques de Cimzia dans la PR au cours desquelles 4 049 patients au total ont été traités, représentant 1 481 patients-années. Processus auto-immuns: Au cours des études phase III, parmi les sujets qui étaient AAN négatifs à l'inclusion, 16,7 % de ceux traités par Cimzia et 12,0 % des patients sous placebo sont devenus AAN positifs. Parmi les sujets anti-ADNp négatifs à l'inclusion, 2,2 % de ceux traités par Cimzia et 1,0 % des patients sous placebo, sont devenus anti-ADNp positifs. Lors des études cliniques contrôlées versus placebo et des études d'extension en ouvert dans la polyarthrite rhumatoïde, des cas de syndrome lyrique ont été rapportés peu fréquemment. De rares cas de maladies à médiation immunitaire ont été rapportés; leur imputabilité au traitement par Cimzia n'est pas connue. L'impact du traitement à long terme par Cimzia sur le développement de maladies auto-immunes n'est pas connu. Réactions au site d'injection: Lors des études cliniques contrôlées versus placebo dans la polyarthrite rhumatoïde, 5,8 % des patients traités par Cimzia ont présenté des réactions au site d'injection telles qu'érythème, prurit, hématoème, douleur, gonflement ou ecchymoses contre 4,8 % des patients recevant le placebo. Des douleurs au site d'injection ont été observées chez 1,5 % des patients traités par Cimzia, aucun cas n'ayant nécessité l'arrêt du médicament. **Élévation de la créatine phosphokinase:** La fréquence des élévations de la créatine phosphokinase (CPK) était généralement plus importante chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale (axSpA) que chez ceux présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR). La fréquence était augmentée à la fois chez les patients recevant du placebo (2,8 % vs 0,4 % dans les populations axSpA et PR, respectivement) et chez ceux traités par Cimzia (4,7 % vs 0,8 % dans les populations axSpA et PR, respectivement). Dans l'étude axSpA, les élévations de CPK ont été de nature transitoire, essentiellement faibles à modérées, sans signification clinique connue et n'ont pas entraîné de sortie d'étude. **Déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament:** 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, ELORSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail: [adversadverseactions@afmps.be](mailto:adversadverseactions@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.mps.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. TITULAIRE DE LAutorisation DE MISE SUR LE MARCHE: UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgique. NUMÉRI(S) D'Autorisation DE MISE SUR LE MARCHE: EU/1/09/544/001-010. STATUT LEGAL DE DELINFRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 03/2019. 2 unités 1ml solution injectable 200mg/ml, code UCB Pharma CIA04603, Prix public (TVA incl. 6%): 978,23€

	P.P.	TM*
Cosentyx® 2x150 mg stylo/seringue	€ 1.059,78	€ 12,10

# Happiness beyond the skin !

*That's Cosentyx*

**Cosentyx**<sup>®</sup>  
secukinumab

▼ 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 la notice complète pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Dénomination** : Cosentyx 150 mg solution injectable, en seringue préremplie / Cosentyx 150 mg solution injectable, en stylo prérempli **Composition** : Chaque seringue préremplie contient 150 mg de secukinumab\* dans 1 ml / Chaque stylo prérempli contient 150 mg de secukinumab dans 1 ml. \*Le secukinumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A. Le secukinumab est un anticorps de classe IgG1/k produit à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir la notice complète. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable en seringue préremplie (injection). La solution est claire et incolore à jaune pâle / Solution injectable en stylo prérempli (stylo SensoReady). La solution est claire et incolore à jaune pâle. **Indications thérapeutiques** : **Psoriasis en plaques** : Cosentyx est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique** : Cosentyx, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate. **Spondylarthrite ankylosante** : Cosentyx est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. **Posologie** : Cosentyx est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx est indiqué. **Psoriasis en plaques** : La dose recommandée est de 300 mg de secukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg. **Rhumatisme psoriasique** : Pour les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant ou qui répondent de façon inadéquate aux anti-TNF $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ -IR), la dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Chaque dose de 300 mg est administrée en deux injections sous-cutanées de 150 mg. Pour les autres patients, la dose recommandée est de 150 mg en injection sous-cutanée, administrée aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien. Selon la réponse clinique, la posologie peut être augmentée à 300 mg. **Spondylarthrite ankylosante** : La dose recommandée est de 150 mg par injection sous-cutanée avec une dose initiale aux Semaines 0, 1, 2, 3 et 4 puis tous les mois en traitement d'entretien. Pour toutes les indications ci-dessus, les données disponibles suggèrent qu'une réponse clinique est généralement obtenue dans un délai de 16 semaines de traitement. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. **Populations particulières** : **Patients âgés (65 ans et plus)** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. **Insuffisance rénale / insuffisance hépatique** : Cosentyx n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune posologie ne peut être recommandée. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de Cosentyx chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Contre-indications** : Réactions d'hypersensibilité sévères au principe actif ou à l'un des excipients. Infection évolutive et cliniquement grave (par exemple une tuberculose active). **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : voir notice complète. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables observés lors des études cliniques menées dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante ainsi que ceux observés au cours de la commercialisation sont répertoriés par classe de systèmes-organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes-organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Liste des effets indésirables observés lors des études cliniques<sup>1)</sup> et au cours de la commercialisation : **Infections et infestation** : Très fréquent : Infections des voies respiratoires hautes ; Fréquent : Herpès buccal ; Peu fréquent : Candidose buccale ; Peu fréquent : Pied d'athlète (Tinea pedis) ; Peu fréquent : Otite externe ; Fréquence indéterminée : Candidoses cutanées et muqueuses (y compris candidoses œsophagiennes). **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Peu fréquent : Neutropénie. **Affections du système immunitaire** : Rare : Réactions anaphylactiques. **Affections oculaires** : Peu fréquent : Conjonctivite. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : Rhinorrhée. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent : Urticaire. <sup>1)</sup>Études cliniques (phase III) contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis en plaques, de RP et de SA exposés à 300 mg, 150 mg ou à un placebo pendant une durée maximale de traitement de 12 semaines (psoriasis) ou 16 semaines (RP et AS). **Description des réactions indésirables sélectionnées** : voir notice complète. **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. **Mode de délivrance** : Médicament soumis à prescription médicale. **Titulaire et numéros de l'autorisation de mise sur le marché** : Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlande. EU/1/14/980/001- EU/1/14/980/007. **Date de la mise à jour du texte** : 23.10.2018

RCP Cosentyx® 23/10/2018

\* Ticket modérateur pour bénéficiaires ordinaires (pour bénéficiaires préférentiels € 8,00)

BExxxxxxx - xx/xx/2019

 **NOVARTIS**

## LA CANAGLIFLOZINE (INVOKANA®) EST ASSOCIÉE À UNE NÉPHRO-CARDIOPROTECTION EXEMPLAIRE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2 SYNOPSIS DE L'ÉTUDE CREDENCE

Martin Buyschaert

*Louvain Med 2019; 139 (5): 255-260*

L'étude CREDENCE a pour but principal d'évaluer le devenir de la fonction rénale (objectif primaire : insuffisance rénale terminale ; doublement de la créatinine ; décès d'origine rénale ou cardiovasculaire) d'une cohorte de sujets diabétiques de type 2, avec insuffisance rénale, traités par canagliflozine (Invokana®) vs. placebo. Les auteurs rapportent une réduction de risque relatif de cet objectif primaire de 30 % (Hazard Ratio [HR] : 0.70 ; 95 % CI : 0.51-0.82, p=0.00001) après 2,6 ans de suivi. L'étude met également en évidence une réduction de 17 à 39 % des objectifs secondaires rénaux et cardiovasculaires.

Au vu de leur intérêt clinique, les résultats de CREDENCE en termes de néphro- et cardioprotection par la canagliflozine doivent aujourd'hui être intégrés dans notre réflexion thérapeutique.

## DEGLUDEC (TRESIBA®): UN NOUVEL ANALOGUE D'INSULINE BASALE À ACTION ULTRA-LONGUE

Michel P. Hermans, Vanessa Preumont

*Louvain Med 2019; 139 (5): 261-267*

L'insuline degludec (Tresiba®) est une insuline basale à action ultralongue récemment commercialisée en Belgique. Des essais cliniques contrôlés ont montré que l'insuline degludec permettait d'obtenir des réductions comparables d'HbA1c par rapport aux insulines basales glargine ou detemir dans le diabète de type 1 et de type 2, avec dans la majorité des études un meilleur contrôle de la glycémie à jeun. Les données montrent également une réduction cliniquement intéressante du nombre d'hypoglycémies, notamment nocturnes. Les résultats des études contrôlées et observationnelles mettent en évidence une valeur ajoutée thérapeutique de l'insuline degludec dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2.

## LES BIOTHÉRAPIES DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS MODÉRÉ À SÉVÈRE

Deborah Debois, Marie Baeck, Pierre-Dominique Ghislain

*Louvain Med 2019; 139 (5): 268-273*

Le psoriasis est une maladie inflammatoire systémique très fréquente et pouvant être très invalidante d'un point de vue fonctionnel et esthétique. Les traitements du psoriasis modéré à sévère ont évolué depuis ces dernières années grâce à l'arrivée des traitements biologiques qui ont considérablement amélioré la qualité de vie de ces patients.

## HYPERTENSION ARTÉRIELLE : NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Jean-Michel Pochet, Alexandre Persu

*Louvain Med 2019; 139 (5): 274-278*

Les nouvelles guidelines de l'ESC/ESH recommandent le recours au monitoring ambulatoire ou à l'auto-mesure pour le diagnostic de l'hypertension et plaident pour un traitement médicamenteux précoce au moyen d'une combinaison fixe associant un bloqueur du système rénine-angiotensine et un antagoniste calcique ou un diurétique thiazide. L'objectif est d'obtenir une pression artérielle de 120-129/70-79 mmHg chez les patients de moins de 65 ans qui le tolèrent. Chez les sujets de plus de 65 ans on visera une pression artérielle de 130-139/70-79 mmHg.

## ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS, COMMENT CHOISIR ?

Christophe Scavée

*Louvain Med 2019; 139 (5): 279-285*

La fibrillation auriculaire (FA) expose à des risques d'AVC. Afin de lutter contre cette complication dévastatrice, il est recommandé de prescrire des anticoagulants (ATCO). Il existe deux classes d'ATCO oraux utilisables dans cette indication: les anti-vitamine K (AVK) telle que la warfarine, et les anticoagulants non-vitamine K ou nouveaux anticoagulants oraux (NOACs). Parmi les NOACs, on distingue deux catégories: les inhibiteurs directs du facteur Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) et un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran). Ces molécules ont été comparées isolément à la warfarine (jamais directement entre-elles) et ont démontré une efficacité au moins similaire sur l'AVC ischémique que l'AVK mais avec des risques moindre d'AVC hémorragiques et d'hémorragies intracrâniennes. Elles sont donc préférées à la prise des AVK.

Le choix de l'anticoagulant se fait au cas par cas en tenant toujours compte de différents éléments tels que le risque d'AVC (l'utilisation des anticoagulants chez des patients sans facteurs de risque thromboembolique n'est actuellement pas recommandée), et le risque hémorragique (adaptation de dose). Ces deux éléments sont évalués en amont de la prescription. Dans le choix qu'a le médecin à faire, il faut également tenir compte de la présence d'une coronaropathie (prise concomitante d'antiplaquettaire), de l'âge et du poids du patient (adaptation de dose !), de sa fonction rénale (important pour le dabigatran), sa préférence pour l'une ou l'autre molécule (prise unique, ou deux doses/jour) et sa compréhension du traitement qui sera quant à elle un point déterminant dans l'observance thérapeutique. Notons que le dabigatran est le seul actuellement à disposer d'un agent réversant spécifique qui permet dans certains cas d'autoriser une chirurgie urgente ou de contrôler une hémorragie.

## L'ÉPREUVE D'EFFORT EN CARDIOLOGIE, POUR QUI ? POURQUOI ? COMMENT ?

Agnès Pasquet

*Louvain Med 2019; 139 (5): 286-289*

Cet article revoit les principales indications de l'épreuve d'effort et les spécificités des différentes formes d'épreuve d'effort qui peuvent être réalisées chez les patients en cardiologie.

## GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE

Julien Depaus

*Louvain Med 2019; 139 (5): 290-292*

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS dans la terminologie anglo-saxonne) est une anomalie biologique fréquemment retrouvée dans la population générale, en particulier chez le sujet âgé. Il s'agit d'un état prénéoplasique pouvant précéder l'apparition d'un myélome multiple ou d'une hémopathie lymphoïde. Certaines investigations doivent donc être réalisées au diagnostic afin de ne pas méconnaître une hémopathie maligne sous-jacente. Un suivi prolongé sera ensuite assuré. Par ailleurs, même en l'absence d'hémopathies, la MGUS peut être responsable de diverses manifestations cliniques à ne pas méconnaître, d'où le concept nouveau de « Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance ». La MGUS peut également s'accompagner d'un risque accru de complications infectieuses, osseuses et thrombo-emboliques.

## IMMUNOTHÉRAPIE : SUCCÈS ET PERSPECTIVES

Jean-Francois Baurain

*Louvain Med 2019; 139 (5): 293-298*

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire tels que les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ont révolutionné le traitement des patients atteints de certains cancers. Le pronostic de vie de ces patients s'est amélioré et certains présentent des réponses complètes et durables. Ils sont probablement guéris de leur cancer métastatique. Ceci encourage les industries pharmaceutiques et les équipes de recherche universitaires à mener de nombreuses recherches afin d'améliorer encore l'efficacité de cette nouvelle forme d'immunothérapie.

## CARCINOME BASOCELLULAIRE GÉANT TRAITÉ AVEC SUCCÈS PAR PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE

Muriel Creusot, Anne Le Pillouer-Prost

*Louvain Med 2019; 139 (5): 299-303*

Les carcinomes basocellulaires géants, définis comme des lésions d'un diamètre de 5cm ou plus sont rares. Leur traitement est en général la chirurgie, qui peut s'avérer mutilante selon la taille du carcinome basocellulaire, voire impossible selon l'âge du patient ou la présence de co-morbidités. Depuis 2003, la photothérapie dynamique devient une alternative thérapeutique non invasive dans la prise en charge des carcinomes basocellulaires et a fait ses preuves d'efficacité. Dès 2010, des travaux ont montré l'intérêt d'intensifier les séances de photothérapie dynamique conventionnelle par de multiples méthodes, dont le laser CO2 fractionné, afin de permettre une délivrance trans-épidermique de méthylester d'acide lévulinique (MAL) et donc d'amplifier la réponse thérapeutique.

## TOXICITÉ CARDIAQUE ET 5-FLUOROURACILE

Anne-Catherine Claikens, François D'Heygere

*Louvain Med 2019; 139 (5): 304-308*

Cet article présente le cas d'un patient de 53 ans qui s'est présenté aux urgences, à deux reprises, avec des symptômes d'angor après administration de 5-fluorouracile, traitement utilisé comme approche néo-adjuvante préopératoire dans la cadre d'un cancer rectal. Le 5-fluorouracile est pourvoyeur d'une toxicité cardiaque qui se manifeste essentiellement par de l'angine de poitrine mais qui, moins fréquemment, peut donner des pathologies cardiaques irréversibles, voire potentiellement létales. Plusieurs cas de toxicité cardiaque ont déjà été décrits, mais la compréhension du mécanisme sous-jacent ainsi que de la prise en charge optimale et les mesures de prévention restent encore mal connues.

## HYPERCALCÉMIE SUR INTOXICATION À LA VITAMINE D : VIGNETTE CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Adrien De Voeght, Eric Godon, Alfred Chachati, Etienne Cavalier, Benoit Buyschaert

*Louvain Med 2019; 139 (5): 309-313*

Nous rapportons une observation d'hypercalcémie compliquée d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une intoxication à la vitamine D suite à l'ingestion chronique de calcitriol. Ce cas clinique permet une discussion quant à l'approche diagnostique et thérapeutique.

## OSTÉOMYÉLITE STERNALE CHEZ UN ENFANT DE 15 MOIS : CAS CLINIQUE ET REVUE DES ASPECTS CLINIQUES, RADIOLOGIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Letizia Vega, Jean-Philippe Stalens, Jean-Luc Dutrieux, Chloé Brunelle

*Louvain Med 2019; 139 (5): 314-317*

L'ostéomyélite est une infection qui atteint le tissu osseux par voie hémotogène, par inoculation directe post-traumatique ou post-chirurgicale ou par contiguïté d'une infection locale comme par exemple une cellulite ou une sinusite. Elle est préférentiellement localisée au niveau de la métaphyse des os longs. Les os courts et plats sont plus rarement touchés. La fréquence de l'atteinte sternale représente environ 1% de l'ensemble des ostéomyélites de l'enfant. Les symptômes initiaux sont souvent non-spécifiques, ce qui entraîne un retard de diagnostic. Une fois l'infection établie, des symptômes d'inflammation locale apparaissent. La gestion thérapeutique consiste en une thérapie antibiotique ciblée en fonction de l'âge et des germes responsables de cette infection.



# La canagliflozine (Invokana®) est associée à une néphro – cardioprotection exemplaire dans le diabète de type 2

## Synopsis de l'étude CREDENCE

Martin Buyschaert

Canagliflozin (Invokana®) associated with exemplary nephro- and cardioprotection in Type 2 diabetes

### Synopsis of the CREDENCE study

The CREDENCE study sought to compare the efficacy of canagliflozin vs. placebo in preventing clinically-relevant kidney and cardiovascular events in patients with diabetes and established kidney disease. With regard to the primary endpoint (terminal kidney failure; doubling of creatinine; renal or cardiovascular death), the authors reported a 30% reduction in the relative risk (hazard ratio [HR]: 0.70; 95% CI: 0.59-0.82,  $p=0.00001$ ) after 2.6 years of follow-up. The risk was reduced by 17-39% with regard to secondary cardiovascular or renal endpoints. These results should be integrated in our therapeutic approach for Type 2 diabetes patients, in terms of both nephro- and cardioprotection.

#### KEY WORDS

Canagliflozin, type 2 diabetes, renal failure, nephroprotection, cardioprotection

L'étude CREDENCE a pour but principal d'évaluer le devenir de la fonction rénale (objectif primaire : insuffisance rénale terminale ; doublement de la créatinine ; décès d'origine rénale ou cardiovasculaire) d'une cohorte de sujets diabétiques de type 2, avec insuffisance rénale, traités par canagliflozine (Invokana®) vs. placebo. Les auteurs rapportent une réduction de risque relatif de cet objectif primaire de 30 % (Hazard Ratio [HR] : 0.70 ; 95 % CI : 0.51-0.82,  $p=0.00001$ ) après 2,6 ans de suivi. L'étude met également en évidence une réduction de 17 à 39 % des objectifs secondaires rénaux et cardiovasculaires.

Au vu de leur intérêt clinique, les résultats de CREDENCE en termes de néphro – et cardioprotection par la canagliflozine doivent aujourd'hui être intégrés dans notre réflexion thérapeutique.

### Que nous apporte cet article ?

Les études antérieures avec les SGLT-2 inhibiteurs avaient montré, à côté des bénéfices glycémiques, un « bonus » cardiovasculaire et rénal chez des patients diabétiques de type 2, en prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire. La majorité des sujets n'avait pas d'altérations importantes de la fonction rénale (eGFR : 74-85 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [moyenne]). CREDENCE analyse les résultats d'une cohorte de sujets diabétiques avec insuffisance rénale préexistante (eGFR : 56 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) traités par canagliflozine vs. placebo.

### What does this article bring up for us?

Previous studies with gliflozins have demonstrated cardiovascular and renal benefits, in addition to the glycemic improvement in Type 2 diabetic subjects, with a "near-normal" renal function observed in the majority of patients (eGFR : 74-85 mL/min/1.7 m<sup>2</sup> [mean]). CREDENCE reports new original data collected from diabetic patients with preexisting renal failure (eGFR : 56 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) treated with canagliflozin vs. placebo.

La néphropathie reste en 2019 une complication fréquente et redoutable du diabète sucré (1,2). Elle est associée, entre autres, à une augmentation de la mortalité globale et des décès cardiovasculaires (CV). La littérature l'illustre sans concession : l'étude NHANES III (*Nutrition Health and Examination Survey*) rapporte que les incidences cumulées de mortalité, toutes causes confondues, et de décès CV sont très augmentées chez les patients diabétiques avec néphropathie (31.1 et 19.6 % respectivement au cours d'un suivi de dix ans) par rapport à ceux indemnes de maladie rénale (11.5 et 6.7 %) (3). Dans l'enquête européenne de Tancredi *et al.*, le risque de décès CV est multiplié par un facteur 30 chez les sujets diabétiques de type 2 âgés de moins de 55 ans au stade de l'insuffisance rénale terminale (IRT) vs. l'absence de néphropathie (4).

L'approche thérapeutique de la néphropathie diabétique est aujourd'hui fondée sur l'optimisation glycémique, le contrôle de l'hypertension artérielle, le blocage de l'axe rénine-angiotensine et la maîtrise des autres facteurs de risque conventionnels (1). Récemment, il a été rapporté dans trois études interventionnelles à objectif primaire CV que l'administration d'un SGLT-2 inhibiteur (pour Sodium-Glucose Cotransporter-2) (gliflozines) à des diabétiques de type 2 était couplée, à côté de bénéfices glycémiques et CV évidents, à un certain degré de « néphroprotection » (5-7). L'étude CREDENCE (pour *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*), publiée online dans le *N Engl J Med* en avril 2019, analyse l'effet d'un SGLT-2 inhibiteur, la canagliflozine (Invokana®), plus spécifiquement chez des sujets diabétiques de type 2 avec néphropathie préexistante (8). Cet essai était d'autant plus justifié qu'une méta-analyse en 2019 des trois études EMPA-REG OUTCOME Trial (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), CANVAS (*CANagliflozin CardioVascular Assessment Study*) et DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*), suggérait que l'effet néphroprotecteur des gliflozines tendait plutôt à s'amenuiser dès lors que la fonction rénale déclinait (filtration glomérulaire < 60 vs. 60 - 90 vs. > 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; p=0.028 pour l'interaction) (9).

Dans ce contexte, le but de cet article est d'une part de présenter les principaux résultats de l'étude CREDENCE et, d'autre part, d'en discuter les retombées cliniques et thérapeutiques pour une prise en charge moderne et efficace des patients diabétiques de type 2.

## CREDENCE : PATIENTS, MÉTHODES ET OBJECTIFS DE L'ESSAI

CREDENCE est une étude randomisée, en double aveugle, menée dans 34 pays, qui a inclus dès 2014 des malades diabétiques de type 2, âgés de plus de 30 ans (HbA1c : 6.5 - 12.0%), avec néphropathie définie par une eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) de 30 à < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et une albuminurie (rapport albumine/créatinine > 300 < 5000 mg/g). Tous les sujets à l'inclusion étaient déjà traités par une dose stable maximale d'un ACE-inhibiteur ou d'un sartan. Étaient exclus les diabétiques de type 1 ou les malades avec néphropathie non-diabétique.

Le but de CREDENCE était de déterminer les effets de la canagliflozine à la dose de 100 mg/j (10) sur la fonction rénale, avec un objectif primaire pluriel, incluant l'IRT (dialyse ; transplantation ; GFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), le doublement de la créatinine plasmatique et les décès d'origine rénale ou CV. Plusieurs objectifs secondaires ont été analysés dans un ordre statistiquement hiérarchisé (Tableau 1) (11). L'essai a délibérément été interrompu après 2,62 (0.02-4.53) ans (médiane et extrêmes), sur base d'une évaluation intérimaire programmée. Il est intéressant de mentionner que plus de 99% des patients ont complété l'étude.

**TABLEAU 1. Objectifs de l'étude CREDENCE**

Objectif primaire*	IRT- doublement créatinine - décès rénal ou CV
Objectifs secondaires*	décès CV- hospitalisation pour DC décès CV – infarctus – AVC hospitalisation pour DC IRT – doublement créatinine – décès rénal décès CV décès toutes causes décès CV – infarctus – AVC - hospitalisation pour DC ou angor non contrôlé

\* Analyse statistique hiérarchisée

IRT : Insuffisance Rénale Terminale (dialyse ; transplantation ; GFR < 15 ml)  
CV : Cardiovasculaire ; DC : Décompensation Cardiaque ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral

## CREDENCE : PRINCIPAUX RÉSULTATS

Les caractéristiques cliniques et biologiques, à l'inclusion, des 4401 sujets, répartis dans les groupes canagliflozine et placebo, étaient comparables (Tableaux 2 et 3). L'HbA1c était de 8.3 % et la eGFR de 56.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (moyenne). L'albuminurie était de 927 mg/g (médiane). Les auteurs rapportaient au cours des 2.62 années de suivi une réduction de l'hémoglobine glycatée (HbA1c) de 0.25 % (Hazard Ratio [HR] : 0.75 ; intervalle de confiance 95 % [CI] : 0.20 - 0.30 ) (NS) ainsi qu'une perte de poids de 0.80 kg (CI : 0.69- 0.92) sous canagliflozine vs. placebo. Les pressions artérielles systolique et diastolique étaient également diminuées dans le groupe interventionnel (3.30 ; CI : 2.73-3.87 et 0.95 mmHg ; CI : 0.61-1.28, respectivement) par rapport à la cohorte contrôle.

De manière forte, l'étude a mis en évidence dans le groupe canagliflozine une diminution très significative de 30 % du risque de perte de la fonction rénale telle que définie par l'objectif composite principal ([HR] : 0.70 ; [CI] : 0.59-0.82, p=0.00001) (Tableau 4). Cette réduction de risque était retrouvée quel que soit le degré d'altération de la fonction glomérulaire à l'inclusion (p=0.11) ou un degré d'albuminurie < ou > à 1000 mg/g (p=0.49).

Les risques d'IRT ou de doublement de la créatinine *per se* étaient également réduits respectivement de 32 et 40 % ([HR] : 0.68 ; [CI] : 0.54 - 0.86, p=0.002 et [HR] : 0.60 ; [CI] : 0.48 - 0.76, p<0.001). Une moindre probabilité de décès CV ([HR] : 0.78 ; [CI] : 0.61-1.00, p=0.0502) et un moindre risque pour les principaux objectifs secondaires (de 17 à 39 %), en particulier pour le critère composite rénal ([HR] : 0.66 ; [CI] : 0.53 - 0.81, p<0.001) étaient également observés sous canagliflozine par rapport au placebo (Tableau 4). Enfin, le déclin de la eGFR était ralenti sous canagliflozine par rapport au contrôle ( $\Delta$  : 2.7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/an). Il en était de même pour l'albuminurie (- 31% ; [CI] : 26-35).

**TABLEAU 2. Principales caractéristiques des patients**

	canagliflozine	placebo
n	2202	2199
âge (années)*	63	63
M/F (%)	65/35	37/33
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	31	31
durée du diabète (années)*	16	16
HbA1c (%)*	8.3	8.3
LDL-cholestérol (mmol/l)*	2.5	2.5
tension artérielle (mmHg)*		
- systolique	140	140
- diastolique	78	78
traitements (% patients)		
- insuline	66	65
- ACE/sartan	99.9	99.8
- statine	70	68
- antithrombotique	61	58
tabagisme actif (%)	15.5	13.6

\* moyenne

À l'exception, comme attendu, d'une augmentation du nombre des infections génitales ([HR] : 1.30 chez l'homme et 2.10 chez la femme), les effets secondaires en cours d'étude ont été comparables dans les deux groupes, en particulier le taux des amputations (n=70 et 63 sous canagliflozine et placebo, [HR] : 1.11) et des fractures (n=68 et 67, [HR] : 0.98). Une acidocétose a été rapportée chez 11 patients sous canagliflozine par rapport à un seul événement sous placebo.

## DISCUSSION

L'étude CREDENCE met remarquablement en évidence que l'administration de canagliflozine à des patients diabétiques de type 2 avec insuffisance rénale, bénéficiant déjà d'un blocage de l'axe rénine-angiotensine est associée à une néphroprotection. Cette « plus-value » de la canagliflozine est illustrée, entre autres, par une réduction de 30 % (statistiquement très robuste) de « l'outcome » primaire et de 34 % d'un « outcome » secondaire de l'étude intégrant l'IRT, le doublement de la créatinine et le décès rénal. Les résultats observés pour d'autres critères comme le risque d'IRT *per se* ou l'objectif composite exploratoire [dialyse/transplantation/décès rénal] consolident sans équivoque le constat encore renforcé par la mise en évidence d'un moindre déclin annuel de la fonction rénale sous Invokana® par rapport au placebo. Ces observations péremptoires ont des retombées cliniques patentes. Dans ce contexte, dans une cohorte de 1000 patients, il y aurait 47 patients en moins dans le groupe canagliflozine que dans le groupe placebo qui développeraient l'objectif primaire au cours d'un suivi de 2.5 ans (NNT [number needed to treat] : 22 [CI : 15-38]) (8,12).

Les données de CREDENCE sont en phase avec celles des autres essais gliflozines dont les objectifs dominants étaient CV : ils rapportent en effet chez des diabétiques de type 2 au profil rénal généralement plus proche de la normalité, comme illustré dans le tableau 3, une réduction du risque de néphropathie par rapport au placebo comparable à celle observée dans CREDENCE (5-7).

Ces bénéfices rénaux se différencient de ceux observés avec les DPP-4 inhibiteurs ou les agonistes du GLP-1 qui se caractérisent principalement par une diminution de l'excrétion urinaire d'albumine au cours du suivi (13-16).

**TABLEAU 3. Caractéristiques cardiovasculaires et rénales des patients dans les quatre études *princeps* SGLT-2 inhibiteurs 2015-2019**

	EMPA-REG (empagliflozine)	CANVAS (canagliflozine)	DECLARE (dapagliflozine)	CREDENCE (canagliflozine)
antécédents cardiovasculaires (%)	99	65.6	40.6	50
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>+</sup>	74	76.5	85	56.2
GFR<60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (%)	25	20	7	60*
albuminurie (mg/g) <sup>+</sup>	18	12.3	13	927
albuminurie >300 mg/g (%)	11	8	7	88**

<sup>+</sup> moyenne

\* GFR ≥ 45 - < 60 : 29% ; GFR ≥ 30 - < 45 : 27% ; GFR < 30 : 4%

\*\* albuminurie < 30 : < 1% ; albuminurie 30 - 300 : 11% ; albuminurie > 300 - ≤ 3000 : 77% ; albuminurie > 3000 : 11%

**TABLEAU 4. Principaux résultats rénaux et cardiovasculaires de l'étude CREDENCE**

	Hazard Ratio (HR)	Réduction de risque relatif (%)	P
<b>Objectif primaire</b>			
composite	0.70	30	0.00001
- doublement créatinine	0.60	40	< 0.001
- IRT	0.68	32	0.002
- décès CV	0.78	22	0.0502
- décès rénal	-	-	non testé*
<b>Objectifs secondaires</b>			
décès CV, hospitalisation pour DC	0.69	31	< 0.001
décès CV, infarctus, AVC	0.80	20	0.01
hospitalisation pour DC	0.61	39	< 0.001
IRT, doublement créatinine, décès rénal	0.66	34	< 0.001
mortalité toutes causes	0.83	17	non testé**
décès CV, infarctus, AVC, hospitalisation pour DC ou angor instable	0.74	26	non testé**
IRT, décès rénal ou CV	0.73	27	non testé***
dialyse, transplantation ou décès CV	0.72	28	non testé***

\*non testé car moins de 10 événements dans chaque groupe

\*\*non testé statistiquement dans la séquence hiérarchique car décès CV NS

\*\*\* analyse exploratoire

IRT : Insuffisance Rénale Terminale ; CV : Cardiovasculaire ; DC : Décompensation Cardiaque ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour rendre compte de l'effet de néphroprotection des gliflozines (17-19). Parmi eux, les auteurs privilégient le rétablissement sous glucorétiques de la boucle de rétrocontrôle tubuloglomérulaire par l'apport dans le tubule distal de glucose et de sodium. Ceci amène une vasoconstriction réflexe de l'artériole afférente du glomérule avec, en conséquence, une diminution de la perfusion glomérulaire et une réduction de la pression intraglomérulaire. D'autres mécanismes font appel à une réduction de l'inflammation locale et à une meilleure oxygénation intrarénale via, entre autres, une diminution du taux d'angiotensine II et d'hormone natriurétique cardiaque. L'absence de différence significative des taux d'HbA1c entre les deux groupes au cours du suivi dans CREDENCE plaide contre un effet « glycémique » (8).

CREDENCE confirme également les avantages cardiovasculaires des gliflozines en général, en termes de maladie athéromateuse et de décompensation cardiaque. Ils avaient été objectivés d'abord dans EMPA-REG (20-22), puis dans CANVAS (6) chez des diabétiques de type 2 majoritairement en prévention CV secondaire puis, plus récemment, dans DECLARE (7,23) chez des sujets en prévention primaire. D'autres études observationnelles, en particulier CVD-REAL (*Comparative Effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of SGLT-2 inhibitors*), avaient également objectivé un tel bénéfice CV en prévention primaire (24).

En termes d'effets secondaires, il est utile de mentionner que les taux d'amputations et de fractures étaient comparables ici dans les groupes canagliflozine et placebo, comme rapporté dans d'autres études (25). Comme attendu, le risque d'infections génitales et celui d'acidocétose (2.2 vs. 0.2/1000 patients/an) était légèrement augmenté sous canagliflozine par rapport au contrôle.

Il n'est donc guère étonnant, au vu de la palette des résultats – avec un double bénéfice rénal et CV – que les sociétés savantes de Diabétologie en Europe et aux États-Unis aient privilégié dès octobre 2018 la place des gliflozines dans l'algorithme thérapeutique du diabétique de type 2, en particulier lorsqu'il est en prévention secondaire (athéromatose/décompensation cardiaque) ou en présence d'une insuffisance rénale (26). Dans ce contexte, en Belgique, l'Invokana® (100-300 mg) est remboursé par les organismes assureurs aux patients diabétiques de type 2 (HbA1c : 7.0-9.0 %) dans le cadre d'une bithérapie avec la metformine ou d'une trithérapie (metformine + sulfamide + canagliflozine ou metformine + DPP-4 inhibiteur + canagliflozine). L'association d'Invokana® à une insulinothérapie (basale ou à injections multiples) est aujourd'hui également prise en charge par l'INAMI. Cela étant, la limitante principale pour le remboursement à ce stade d'une gliflozine est l'exigence d'une eGFR au-delà de 60 ml/min. Ce préalable est logique sur le plan de « l'efficacité glycémique ». Néanmoins, eu

égard aux résultats de néphroprotection des études interventionnelles « gliflozines », et en particulier de l'essai CREDENCE, il serait légitime et rationnel d'envisager dans un futur proche un abaissement de ce seuil dans un objectif spécifiquement de protection rénale. C'est d'ailleurs un dossier actuellement instruit par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis.

En conclusion, CREDENCE est une étude forte et importante. Ses résultats exemplaires et conclusions, en termes de néphro – et cardioprotection, méritent aujourd'hui d'être intégrés dans la démarche thérapeutique. Le champ d'action des SGLT-2 inhibiteurs devrait encore demain – légitimement – s'élargir dans le cadre plus spécifique d'une approche médicale de la néphropathie diabétique

## RÉFÉRENCES

1. Buysschaert M. Diabétologie Clinique, 4<sup>e</sup> Edition, De Boeck, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.
2. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, *et al.* Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1514-23.
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, de Boer IH. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb;24(2):302-8.
4. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdottir S, *et al.* Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Oct 29;373(18):1720-32.
5. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M; for EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375: 323-334.
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, *et al.*; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.*; for DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
8. Perkovic V1, Jardine MJ1, Neal B1, Bompoin S1, Heerspink HJL1, Charytan DM1, *et al.*; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
10. Buysschaert M. Place de la canagliflozine (Invokana®), un nouvel inhibiteur SGLT-2 dans le traitement du diabète de type 2. *Louvain Med.* 2014; 133 (10): 686-691.
11. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, Agarwal R, Bakris GL, Brenner BM, *et al.*; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) Study Rationale, Design, and Baseline Characteristics. *Am J Nephrol.* 2017 Dec 13;46(6):462-472.
12. Ingelfinger JR, Rosen CJ. Clinical Credence - SGLT2 Inhibitors, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2019 Apr 14. doi: 10.1056/NEJMe1904740.
13. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):2304-2310.
14. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, Cahn A, Hirshberg B, Wei C, *et al.* Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):69-76.
15. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, *et al.*; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Jan 1;321(1):69-79.
16. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, *et al.*; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):839-848.
17. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, *et al.* Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014 Feb 4;129(5):587-97.
18. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation.* 2016 Sep 6;134(10):752-72.
19. Tsimihodimos V, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. *Diabetes Metab Syndr.* 2018 Nov;12(6):1117-1123.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
21. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018 Jan 9;137(2):119-129.
22. Buysschaert M. Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ? Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME. *Louvain Med.* 2017 ; 136 : 293-299.
23. Buysschaert M. Dapagliflozin and cardiovascular events in type 2 diabetes : the model of the DECLARE-TIMI 58 TRIAL. *Louvain Med.* 2019; 138 (1): 3-7.

24. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW *et al.*; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-259.
25. Inzucchi SE, Iliev H, Pfarr E, Zinman B. Empagliflozin and Assessment of Lower-Limb Amputations in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(1):e4-e5.
26. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Oct 4. pii: dci180033. doi: 10.2337/dci18-0033.

#### Conflit d'intérêt 2018-2019

AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD, MundiPharma, Mylan, NovoNordisk, Sanofi-Aventis, Servier Benelux

#### CORRESPONDANCE

Pr. (ém) MARTIN BUYSSCHAERT

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

# Degludec (Tresiba®): un nouvel analogue d'insuline basale à action ultra-longue

Michel P. Hermans, Vanessa Preumont<sup>1</sup>

## Degludec (Tresiba®): a new ultra-long acting basal insulin analog

Insulin degludec (Tresiba®) is an ultra-long acting basal insulin analog recently marketed in Belgium. Controlled clinical trials have demonstrated that insulin degludec provides similar reductions in HbA1c compared to the basal analogs glargine or detemir in Type 1 and Type 2 diabetes, with superior fasting glucose control in the majority of studies. The data additionally show a clinically relevant reduction in the incidence of hypoglycemia episodes, especially at night. The results of controlled and observational studies point towards the therapeutic added value of degludec in the management of Type 1 and Type 2 diabetes.

### KEY WORDS

Insulin degludec, insulin glargine U100, insulin glargine U300, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, hypoglycemia, HbA1c

L'insuline degludec (Tresiba®) est une insuline basale à action ultra-longue récemment commercialisée en Belgique. Des essais cliniques contrôlés ont montré que l'insuline degludec permettait d'obtenir des réductions comparables d'HbA1c par rapport aux insulines basales glargine ou detemir dans le diabète de type 1 et de type 2, avec dans la majorité des études un meilleur contrôle de la glycémie à jeun. Les données montrent également une réduction cliniquement intéressante du nombre d'hypoglycémies, notamment nocturnes. Les résultats des études contrôlées et observationnelles mettent en évidence une valeur ajoutée thérapeutique de l'insuline degludec dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2.

## INTRODUCTION

L'introduction d'analogues de l'insuline à action prolongée (glargine, detemir) a représenté une avancée majeure par rapport à l'insuline NPH dans le traitement du diabète. Ils sont depuis devenus la référence des insulines basales dans le traitement du diabète. L'insuline degludec (IDeg; Tresiba®) est un nouvel analogue d'insuline basale à action ultra-longue, destiné aux patients souffrant de diabète de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2) (1). La structure de l'IDeg comporte un acide hexadécaneioïque attaché à une lysine (en position B29 de l'analogue), conférant à la molécule la propriété de former des multi-hexamères linéaires après injection sous-cutanée, avec formation de dépôts filamenteux multimériques à partir desquels les monomères d'insuline sont progressivement libérés, à une des extrémités des filaments, vers la circulation sanguine (1).

Ce mécanisme de résorption distale entraîne un profil d'action étale très prolongé de l'IDeg, avec une demi-vie de 25,4 heures (contre 12,5 heures pour la glargine 100 U/ml (IGlar-U100 ; Lantus®), permettant d'obtenir un niveau circulant et un effet de l'insuline stables et monotones jusqu'à 42 h après injection sous-cutanée, et ce sans pic sanguin d'insuline (1). Ces propriétés ont été démontrées au cours de clamps, montrant un effet hypoglycémiant similaire au cours des 12 premières et 12 dernières heures d'exposition, tandis que l'effet de l'IGlar-U100 dominait pendant 12-18 heures suivant l'injection (2), et celui de la glargine 300 U/ml (IGlar-U300 ; Toujeo®) dans les 6-12 premières (35 %) et les 18-24 dernières heures (28 %) après l'injection (3).

IDeg se caractérise par une variabilité de l'effet hypoglycémiant moindre que les comparateurs. Dans le DT1, Heise *et al.* ont montré un coefficient de variation intra-sujets plus faible avec IDeg que IGlac-U100 lors de clamps (20 % vs. 82 %,  $p < 0,001$ ) (2), ainsi que des variations (intra)quotidiennes plus faibles (2, 4, 5). Par rapport à IGlac-U300, la variabilité quotidienne était nettement réduite sous IDeg (3, 4), et des doses plus élevées d'IGlac-U300 étaient nécessaires pour atteindre un même niveau glycémique (3). Des résultats contradictoires ont été rapportés dans le DT1, où l'IGlac-U300 était associée à une variabilité glycémique moindre qu'IDeg à la dose de 0,4 U/kg/jour, pour aucune différence à 0,6 U/kg/jour (6). Les particularités pharmacocinétiques d'IDeg sont maintenues dans l'insuffisance hépatique ou rénale (7, 8), chez les personnes âgées, et les enfants (9, 10).

### HbA<sub>1c</sub> ET GLYCÉMIE À JEUN - DT1

Le contrôle global de la glycémie (HbA<sub>1c</sub>, glycémie à jeun (GAJ)) avec IDeg a été comparé à IGlac-U100 dans 7 essais cliniques randomisés, ouverts, contrôlés avec schéma de titration forcée (11). Dans l'étude *BEGIN Basal-Bolus Type 1*, les réductions d'HbA<sub>1c</sub> étaient identiques à 52 semaines de suivi sous IDeg ou IGlac-U100 à dose unique quotidienne. Les pourcentages de patients à la cible glycémique (HbA<sub>1c</sub> < 7.0%) en fin d'étude étaient également comparables avec les deux insulines (40 et 43 %, respectivement sous IDeg et IGlac-U100) (12). Des résultats similaires ont été rapportés

dans *BEGIN Flex T1*, où le moment d'injection de l'IDeg variait de 8 à 40 heures entre les doses. Dans cette étude, la GAJ était légèrement plus basse dans le groupe IDeg (-19.3 mg/dl,  $p = 0,005$ , Tableau 1) (13). L'étude *SWITCH 1* était une étude en double aveugle, treat-to-target, avec schéma de titration forcée, dont l'objectif primaire concernait la réduction des hypoglycémies. Cette étude incluait des DT1 à risque élevé d'hypoglycémie, randomisés pour recevoir IDeg 1x/j pendant 32 semaines, relayée par IGlac-U100 pendant 32 semaines, ou IGlac-U100 suivie par IDeg (14). Les différences d'HbA<sub>1c</sub> étaient comparables entre les deux groupes, avec une GAJ plus basse sous IDeg (-17 mg/dl,  $p < 0,001$ , Tableau 1). Dans cette étude, comme dans *BEGIN Basal-Bolus Type 1*, des doses d'insuline statistiquement plus faibles ont été nécessaires sous IDeg (12, 14).

Dans une étude rétrospective en vie réelle (*EU-TREAT*), des réductions d'HbA<sub>1c</sub> et de GAJ étaient observées à 1 an chez des patients passés d'IGlac-U100 ou detemir (IDet ; Levemir®) vers IDeg (HbA<sub>1c</sub> : -0,22 %,  $p < 0,001$  et GAJ : -21,0 mg/dl,  $p < 0,001$ ) (15). Dans une étude comparant IDeg et IDet, un effet semblable sur l'HbA<sub>1c</sub> mais une réduction plus marquée de GAJ ont été observés sous IDeg (16). De la même manière, dans une population pédiatrique, Thalange *et al.* ont observé des taux d'HbA<sub>1c</sub> comparables, avec une GAJ inférieure sous IDeg vs. IDet (-29.2 mg/dl,  $p = 0,0090$ ) (9). Dans cette étude, la survenue d'hyperglycémie et de cétose était réduite sous IDeg ( $p = 0,0066$ ) (9).

**TABLEAU 1. Études randomisées de référence avec l'insuline degludec dans le DT1**

Etude	Traitement	Durée (semaines)	HbA <sub>1c</sub> à l'inclusion (%; moyenne $\pm 1$ DS)	Différence d'HbA <sub>1c</sub> en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (%)	Différence de GAJ en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (mg/dl)	RRE d'hypoglycémies globales (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies nocturnes (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies sévères (IDeg vs. comparateur)
<b>BEGIN Basal-Bolus Type 1</b> (12)	IDeg	52	7.7 $\pm$ 0.9	-0.01 (NS)	-5.9 ( $p = 0.35$ )	1.07 ( $p = 0.48$ )	0.75 ( $p = 0.021$ )	1.38 ( $p = 0.34$ )
	IGlac-U100		7.7 $\pm$ 1.0					
<b>BEGIN Flex T1</b> (13)	IDeg Free Flex	26	7.7 $\pm$ 1.0	0.07 (NS)	-19.3 ( $p = 0.005$ )	1.02 (NS)	0.73 ( $p = 0.035$ )	0.47 ( $p = 0.033$ )
	IGlac-U100	26	7.7 $\pm$ 0.9					
<b>SWITCH 1</b> (14)	IDeg suivi par IGlac-U100	32	7.7 $\pm$ 1.0	0.11 (NS)	-17 ( $p < 0.001$ )	0.94 ( $p = 0.002$ )	0.75 ( $p < 0.001$ )	0.74 ( $p = 0.003$ )
	IGlac-U100 suivi par IDeg	32	7.5 $\pm$ 1.0					
<b>IDeg vs. IDet</b> (16)	IDeg	26	8.0 $\pm$ 1.0	-0.01 (NS)	-20.0 ( $p < 0.05$ )	0.95 (NS)	0.67 ( $p < 0.05$ )	0.86 (NS)
	IDet	26	8.0 $\pm$ 0.9					
<b>YOUNG</b> 1-17 ans (9)	IDeg	26	8.2 $\pm$ 1.1	-0.04 (NS)	-29.2 ( $p = 0.009$ )	1.11 (NS)	0.99 (NS)	1.30 (NS)
	IDet	26	8.0 $\pm$ 1.1					

Abréviations: DS : déviation standard ; DT1 : diabète de type 1 ; IDeg: insuline degludec; IGlac-U100: insuline glargine 100 U/ml; IDet: insuline detemir; GAJ: glycémie à jeun; RRE= rate ratio estimé; NS: non statistiquement significatif.

## HbA<sub>1c</sub> ET GLYCÉMIE À JEUN - DT2

Dans l'étude ouverte, avec schéma de titration forcée *BEGIN Basal-Bolus Type 2*, comparant IDeg et IGlac-U100, les réductions d'HbA<sub>1c</sub> étaient comparables après 52 semaines de suivi (17). Les pourcentages de patients à la cible glycémique en fin d'étude étaient également comparables sous ces 2 insulines (49% et 50% avec HbA<sub>1c</sub> <7,0%), sans différence de GAJ (17). Une baisse de GAJ a été observée dans l'étude *BEGIN Once Long* portant sur des patients insulino-naïfs (-7.7 mg/dl vs. IGlac-U100 (p=0,005)) (18). Par rapport à la sitagliptine, une différence entre les deux traitements de -0,43 % d'HbA<sub>1c</sub> (p<0,0001) et de -39,1 mg/dl de GAJ (p<0,0001) a été constatée en faveur d'IDeg (Tableau 2) (19). Dans *SWITCH 2*, à nouveau une étude treat-to-target le contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub> et GAJ) était comparable en fin d'étude, malgré des doses d'insuline inférieures sous IDeg qu'avec IGlac-U100 (20). Dans *DEVOTE*, étude d'évaluation de l'innocuité cardiovasculaire (CV) d'IDeg chez des patients à risque CV

élevé, la glycémie moyenne était légèrement inférieure sous IDeg par rapport à IGlac-U100 à 2 ans de suivi (-7.2 mg/dl, p<0.001), sans différence d'HbA<sub>1c</sub> (21). Dans *EU-TREAT*, le passage à l'IDeg était associé à une réduction d'HbA<sub>1c</sub> (-0,52 %, p<0,001) et de GAJ (-26,42 mg/dl, p<0,001) à 1 an (15). Plus récemment, dans l'étude de non-infériorité *BRIGHT*, Rosentsock *et al.* n'ont pas retrouvé de différence notable sur le contrôle glycémique entre IDeg et IGlac-U300 dans une population insulino-naïve (Tableau 2) (22). Des améliorations comparables du contrôle glycémique ont été démontrées dans la cohorte observationnelle *DELIVER D+* chez des patients passant d'un analogue basal de première génération (IGlac-U100/IDet) à IDeg ou IGlac-U300 (23). D'un autre côté, dans l'étude en vie réelle *CONFIRM*, Tibaldi *et al.* ont retrouvé une plus grande réduction d'HbA<sub>1c</sub> sous IDeg que sous IGlac-U300 (-0.27 % entre les deux groupes, p=0.03), dans une population insulino-naïve (24).

**TABLEAU 2. Études randomisées de référence avec l'insuline degludec dans le DT2**

Etude	Traitement	Durée (semaines)	HbA <sub>1c</sub> à l'inclusion (%; moyenne ±1 DS)	Différence d'HbA <sub>1c</sub> en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (%)	Différence de GAJ en fin d'étude (IDeg vs. comparateur) (mg/dl)	RRE d'hypoglycémies globales (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies nocturnes (IDeg vs. comparateur)	RRE d'hypoglycémies sévères (IDeg vs. comparateur)
<b>BEGIN Basal-Bolus Type 2</b> (17)	IDeg + IAsp ± Met ± Pio	52	8.3 ± 0.8	0.08 (NS)	-5.9 (NS)	0.82 (p=0.0359)	0.75 (p=0.0399)	ND
	IGlac-U100 + IAsp ± Met ± Pio		8.4 ± 0.9					
<b>BEGIN Once Long</b> (18)	IDeg + Met ± DPP4-i	52	8.2 ± 0.8	0.09 (NS)	-7.7 (p=0.005)	0.82 (p=0.106)	0.64 (p=0.038)	0.14 (p=0.017)
	IGlac-U100 + Met ± DPP4-i		8.2 ± 0.8					
<b>BEGIN Early</b> (19)	IDeg ± Met/S/ Glinides ± Pio	26	8.8 ± 1.0	-0.43 (p<0.0001)	-39.1 (p=0.034)	3.81 (p<0.0001)	1.93 (p=0.09)	ND
	Sitagliptin ± Met/S/ Glinides ± Pio		9.0 ± 1.0					
<b>SWITCH 2</b> (20)	IDeg suivie par IGlac-U100	32	7.6 ± 1.1	0.09 (NS)	ND	0.77 (p<0.001)	0.75 (p<0.001)	0.49 (p=0.03)
	IGlac-U100 suivie par IDeg	32	7.6 ± 1.1					
<b>DEVOTE</b> (21)	IDeg IGlac-U100	103	8.4 ± 1.7	0.01 (NS)	-7.2 (p<0.001)	ND	ND	0.60 (p<0.001)
<b>BRIGHT</b> (22)	IGlac-U300	24	8.7 ± 0.8	IGlac-U300 vs. IDeg: -0.05 (NS)	IGlac-U300 vs. IDeg: 7.7 (NS)	IGlac-U300 vs. IDeg: 0.86 (NS)	IGlac-U300 vs. IDeg: 0.81 (NS)	ND
	IDeg		8.6 ± 0.8					

Abréviations : DS : déviation standard ; DT2 : diabète de type 2 ; IDeg : insuline degludec ; IGlac-U100 : insuline glargine 100 U/ml ; IGlac-U300 : insuline glargine 300 U/ml ; IDet : insuline detemir ; GAJ : glycémie à jeun ; RRE = rate ratio estimé ; Met : metformine ; DPP4-i : DPP4-inhibiteur ; S : Sulfonylurée ; Pio : Pioglitazone ; ND : données non disponibles ; NS : non statistiquement significatif.

## HYPOGLYCÉMIES - DT1

Dans *BEGIN Basal-Bolus Type 1*, les hypoglycémies nocturnes à 1 an étaient diminuées (-25%,  $p=0.021$ , Tableau 1) sous IDeg vs. IGlar-U100 (12). Les taux d'hypoglycémies confirmées (glycémie <56 mg/dl) ou d'hypoglycémies sévères étaient comparables. Dans *BEGIN Flex T1*, le risque d'hypoglycémie n'était pas influencé par la flexibilité du moment d'injection permise par la durée d'action prolongée d'IDeg (13). Dans *SWITCH 1*, le taux d'hypoglycémie symptomatique pour l'ensemble de l'étude était inférieur (-6%) sous IDeg. Les événements hypoglycémiques nocturnes étaient également inférieurs (-25% sous IDeg, et moins de patients avaient présenté une hypoglycémie sévère (-26%) vs. IGlar-U100 (Tableau 1) (14). Ces résultats ont été confirmés dans *EU-TREAT*, avec une réduction des hypoglycémies globales, nocturnes et sévères, respectivement, de -21%, -52% et -83% ( $p<0.001$ ) (15). Le risque d'hypoglycémie nocturne était réduit de 33% sous IDeg vs. IDet (16). Thalange *et al.* n'ont cependant pas observé une telle réduction pour IDeg vs. IDet dans une population pédiatrique (9).

## HYPOGLYCÉMIES - DT2

Dans *BEGIN Basal-Bolus Type 2*, le taux d'hypoglycémies confirmées total était réduit sous IDeg vs. IGlar-U100, ainsi que celui d'hypoglycémies nocturnes, avec un taux semblable de survenue d'hypoglycémies sévères (17). La flexibilité du moment d'injection n'influait pas les événements hypoglycémiques entre les groupes (25). Dans *SWITCH 2*, le taux d'hypoglycémies symptomatiques total était réduit sous IDeg vs. IGlar-U100 (-23%), comme l'étaient celui des hypoglycémies nocturnes (-25%) et sévères (-51%) (20). Dans *DEVOTE*, un taux inférieur d'hypoglycémies sévères était observé sous IDeg vs. IGlar-U100 (21). Des résultats comparables en termes d'hypoglycémies ont été rapportés dans la « vie réelle » dans *EU-TREAT* (15). Dans *BRIGHT*, les événements hypoglycémiques étaient comparables sous IGlar-U300 et IDeg, avec cependant moins d'hypoglycémies totales (-23%) et nocturnes (-35%) sous IGlar-U300 vs. IDeg au cours de la titration de l'insuline basale (22) (Tableau 2). Le changement d'insuline d'IGlar-U100 ou IDet vers IDeg ou IGlar-U300, dans la cohorte DELIVER D+, était associé à une réduction comparable des événements hypoglycémiques (23). Finalement, dans l'étude CONFIRM, un traitement par IDeg était associé à une plus grande réduction de la survenue d'hypoglycémies en comparaison avec l'IGlar-U300 (-30 %) (24).

## SÉCURITÉ GLOBALE ET CARDIOVASCULAIRE

L'étude *DEVOTE* a évalué l'innocuité cardiovasculaire de l'IDeg dans une grande cohorte ( $n=7637$ ) de patients DT2 à haut risque CV, randomisés pour recevoir IDeg ou IGlar-U100 (21). Après 2 ans, la survenue d'un composite d'événements CV majeurs (décès de causes CV, infarctus du myocarde non fatal ou accident cérébro-vasculaire non fatal) était similaire dans les deux groupes. Cette innocuité

CV a été retrouvée dans une méta-analyse (DT1 & DT2), avec aucune différence d'incidence événements CV ou de mortalité globale entre IDeg et IGlar-U100 (25). En outre, la survenue d'effets indésirables graves ne différait pas entre IDeg et les comparateurs pharmacologiques (25), avec notamment une incidence de néoplasies comparable entre IDeg et IGlar-U100 (21). Aucune différence entre IDeg et ses comparateurs n'a été signalée concernant des modifications pondérales dans le DT1 et le DT2 (12, 14, 15, 17, 20, 22, 25).

## QUALITÉ DE VIE

La qualité de vie (QdeV) a été analysée dans les études *BEGIN*, à l'aide du questionnaire abrégé SF-36 (12, 17). Les réponses, recensées sur l'échelle EuroQol-5D, ont montré que l'administration d'IDeg était associée à une amélioration de l'état de santé (26). Une étude japonaise a montré dans le DT2 que la transition d'une insuline basale IGlar-U100 ou IDet vers l'IDeg était associée à une amélioration de QdeV évaluée par questionnaire, portant principalement sur le stress mental ou l'anxiété liée au traitement (27). Rodbard *et al.* ont également observé une amélioration de QdeV après 2 ans de traitement par IDeg dans le DT2 (28).

## DISCUSSION

L'arrivée sur le marché belge de l'insuline à action ultra-longue degludec (Tresiba®) élargit de manière substantielle l'assortiment d'analogues insuliniques basaux destinés aux patients diabétiques. Les essais cliniques randomisés contrôlés ont démontré la non-infériorité d'IDeg en termes d'HbA<sub>1c</sub> par rapport à ses comparateurs, généralement IGlar-U100, dans le DT1 et le DT2, avec un pourcentage semblable de patients atteignant la cible glycémique. Les études d'observation suggèrent des taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieurs sous IDeg qu'avec d'autres insulines basales. Concernant la GAJ, la plupart des études d'atteinte(s) de cible(s) glycémique(s) ont montré des valeurs légèrement plus basses sous IDeg vs. IGlar-U100 ou IDet, et ce dans le DT1 et le DT2.

Beaucoup de diabétiques insulino-traités n'atteignent pas les objectifs glycémiques, à cause notamment de la survenue d'hypoglycémies. L'utilisation d'IDeg, dans le cadre d'études randomisées ou observationnelles, a été systématiquement associée à une moindre survenue d'hypoglycémies nocturnes dans le DT1 et le DT2. Ceci est attribuable en 1<sup>ère</sup> hypothèse à la variabilité insuliniq ue et glycémique moindre sous IDeg, tant nycthémerale qu'intra-journalière. Le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique d'IDeg sous-tend un ajustement à la fois sûr et optimisé de la dose d'insuline basale, pour viser une GAJ-cible. Certains essais cliniques ont montré moins d'événements hypoglycémiques globaux et sévères sous IDeg par rapport aux comparateurs. Une réduction globale du risque d'hypoglycémie est associée à une amélioration de la QdeV, et potentiellement à une prévention de morbidités vasculaires. Une série

d'études ont mis en évidence une relation étroite entre les hypoglycémies (sévères) et l'incidence d'événements CV (29-31). Dans la continuité de ces observations, une sous-analyse de *DEVOTE* a montré un risque de mortalité de toutes causes doublé chez les patients ayant présenté des hypoglycémies graves au cours du suivi de l'étude (32).

Des résultats comparables concernant le contrôle glycémique et les événements hypoglycémiques ont été rapportés pour le DT1 et le DT2 dans les essais cliniques *EDITION*, comparant IGlar-U300 et d'IGlar-U100 (33). Dans le DT2, une méta-analyse de Roussel *et al.* a montré des réductions similaires d'HbA<sub>1c</sub> et de GAJ avec IGlar-U300 et IGlar-U100 (34), alors qu'il y avait moins d'hypoglycémies globales et nocturnes sous IGlar-U300 (33,34).

L'étude *BRIGHT* a comparé directement IDeg et IGlar-U300 chez des DT2 naïfs pour l'insuline à l'inclusion (22). A 24 semaines, l'HbA<sub>1c</sub> s'est améliorée de façon similaire dans les deux groupes, démontrant la non-infériorité d'IGlar-U300 par rapport à l'IDeg (Tableau 2), avec une prévalence d'hypoglycémie comparable dans les deux groupes, à l'exception des hypoglycémies globales et nocturnes, moins fréquentes au cours de la phase de titration sous IGlar-U300 (22).

En termes pharmaco-économiques, une analyse coût-efficacité a montré que dans le DT1, la transition d'insuline basale en insuline IDeg était associée à une diminution du coût de santé global, par le biais notamment de la réduction d'hospitalisations pour hypoglycémies et de l'amélioration des QALY (années de vie ajustées à la QdeV) (35). Evans *et al.* ont confirmé que l'utilisation d'IDeg pourrait s'avérer rentable au plan pharmaco-économique dans le DT1, en particulier chez les patients sujets aux hypoglycémies nocturnes et/ou non ressenties (36). Des conclusions similaires ont été émises dans le DT2 traité par insuline basale, en particulier en cas d'hypoglycémies récidivantes (37).

En conclusion, l'insuline degludec (Tresiba®) représente un appoint important à l'arsenal thérapeutique actuel des insulines basales. L'IDeg s'est avérée non-inférieure à l'insuline Glar-U100 dans les essais randomisés en termes d'amélioration d'HbA<sub>1c</sub>. Les données disponibles montrent une réduction significative des hypoglycémies nocturnes, et une réduction potentielle des hypoglycémies sévères dans certaines études. Un risque ainsi réduit d'hypoglycémies (nocturnes) et l'obtention d'une meilleure GAJ sous IDeg représentent un bénéfice clinique de cet analogue par rapport aux comparateurs, permettant notamment une titration sécurisée de la dose d'insuline basale pour l'atteinte de la GAJ-cible. A ce jour, la comparaison entre IDeg et IGlar-U300 montre des effets globalement comparables dans le DT2. D'autres études, de comparaison directe et d'observation, en particulier dans le DT1, devraient corroborer les données positives actuellement disponibles.

## EN PRATIQUE

- Tresiba® sera disponible sous 2 formes : (i) stylos pré-remplis de 3 mL (gradués par paliers de 2 U) à la concentration de 200 U de degludec/mL ; et (ii) cartouches de 3 mL, pour stylo-injecteurs ré-utilisables (gradués par 1 U/ml ou 0,5 U/ml) à la concentration de 100 U de degludec/mL.
- Une modification des conditions de remboursement de ces analogues d'insuline vers le « Chapitre 1 » est attendue pour l'été 2019, qui simplifiera la prescription de ces agents.

## RÉFÉRENCES

1. H. Haahr, T. Heise. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(9): 787-800.
2. T. Heise, L. Hermanski, L. Nosek, A. Feldman, S. Rasmussen, H. Haahr. Insulin degludec: four time slower variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(9): 944-950.
3. T. Heise, M. Nørskov, L. Nosek, K. Kaplan, S. Famulla, H.L. Haahr. Insulin degludec: lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamics response compared with insulin glargine 300 U/ml in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(7): 1032-1039.
4. T. Heise, K. Kaplan, H.L. Haahr. Day-to-day and within-day variability in glucose-lowering effect between insulin degludec and insulin glargine (100 U/ml and 300 U/ml): a comparison across studies. *J Diabetes Sci Technol.* 2018; 12(2): 356-363.
5. T. Heise, L. Nosek, S.G. Böttcher, H. Hastrup, H. Haahr. Ultra-longacting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(10): 944-950.
6. T.S. Bailey, J. Pettus, R. Roussel, W. Schmider, M. Maroccia, N. Nassr, *et al.* Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/ml provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/ml in type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2018; 44(1): 15-21.
7. I. Kiss, G. Arold, C. Roepstorff, S.G. Böttcher, S. Klim, H. Haahr. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(2): 175-183.
8. V. Kupčova, G. Arold, C. Roepstorff, M. Højbjerg, S. Klim, H. Haahr. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Investig.* 2014; 34(2): 127-133.

9. Thalange N, Deeb L, Kawanura T, Klingensmith G, Philotheou A, Silverstein J, *et al.* Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2015; 16(3): 164-176.
10. N. Thalange, L. Deeb, G. Klingensmith, D. Reis Franco, L. Bardtrum, D. Tutkunkardas, *et al.* The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: an analysis of data from two randomized trials. *Pediatr Diabetes*. 2019; Jan 22: Epub ahead of print.
11. D. Russel-Jones, M.A. Gall, N. Niemeyer, M. Diamant, S. Del Prato. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting glucose vs. insulin glargine: a meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc. Dis* 2015; 25(10): 898-905.
12. S. Heller, J. Buse, M. Fisher, S. Garg, M. Marre, L. Merker, *et al.* Insulin degludec, an ultralong-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9825): 1489-1497.
13. C. Mathieu, P. Hollander, Miranda-Palma, J. Cooper, E. Franek, D. Russell-Jones, *et al.* Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs. insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(3): 1154-1162.
14. W. Lane, T.S. Bailey, G. Gerety, J. Gumprecht, A. Philis-Tsimikas, C.T. Hansen, *et al.* Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(1): 33-44.
15. T. Siegmund, N. Tentolouris, S.T. Knudsen, A. Lapolla, R. Prager, T.M. Phan, *et al.* A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 20(3): 689-697.
16. M. Davies, T. Sasaki, J.L. Gross, G. Bantwal, Y. Ono, T. Nishida, *et al.* Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(1): 96-99.
17. A.J. Garber, S. Del Prato, S. Sreenan, M.K. Balci, M. Muñoz-Torres, J. Rosenstock, *et al.* Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9825): 1498-1507.
18. B. Zinman, A. Philis-Tsimikas, B. Cariou, Y. Handelsman, H.W. Rodbard, T. Johansen *et al.* Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012; 35(12): 2464-2471.
19. A. Philis-Tsimikas, S. Del Prato, I. Satman, A. Bhargava, M. Dharmaalingam, T.V.Skjøth *et al.* Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(8): 760-766.
20. C. Wysham, A. Bhargava, L. Chaykin, R. de la Rosa, Y. Handelsman, L. Troelsen, *et al.* Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318(1): 45-56.
21. S.P. Marso, D.K. McGuire, B. Zinman, N.R. Poulter, S.S. Emerson, T.R. Pieber, *et al.* Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(8): 723-732.
22. J. Rosenstock, A. Cheng, R. Ritzel, Z. Bosnyak, C. Devisme, A.M.G. Cali, *et al.* More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(10): 2147-2154.
23. S.D. Sullivan, T.S. Bailey, R. Roussel, F.L. Zhou, Z. Bosnyak, R. Preblich, *et al.* Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(9): 2148-2158.
24. J. Tibaldi, M. Hadley-Brown, A. Liebl, S. Haldrup, V. Sandberg, M.L. Wolden, *et al.* A comparative effectiveness study of insulin degludec and insulin glargine 300 U/ml in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 1001-1009.

25. X.W. Zhang, X.L. Zhang, B. Xu, L.N. Kang. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018; 55(5): 429-441.
26. N. Freemantle, M. Evans, T. Christensen, M.L. Wolden, J.B. Bjorner. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2013; 15(6): 564-571.
27. M. Okada, M. Okada, J. Nishigami, N. Yamaaki, K. Furukawa, K. Ohyama, *et al.* Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Health Care Sci.* 2015; 1: 26.
28. H.W. Rodbard, B. Cariou, B. Zinman, Y. Handelsman, M.L. Wolden, A. Rana, *et al.* Health status and hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine: a 2-year trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(9): 869-872.
29. B. Zinman, S.P. Marso, N.R. Poulter, S.S. Emerson, T.R. Pieber, R.E. Pratley, *et al.* Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia.* 2018; 61(1): 58-65.
30. A.K. Lee, B. Warren, C.J. Lee, J.W. McEvoy, K. Matsushita, E.S. Huang, *et al.* The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018; 41(1): 104-111.
31. S.N. Davis, W. Duckworth, N. Emanuele, R.A. Hayward, W.L. Witala, L. Thottapurathu, *et al.* Effects of severe hypoglycaemia on cardiovascular outcomes and death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care.* 2019; 42(1): 157-163.
32. T.R. Pieber, S.P. Marso, S.K. McGuire, B. Zinman, N.R. Poulter, S.E. Emmerson, *et al.* DEVOTE 3: temporal relationships between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia.* 2018; 61(1): 58-65.
33. I.T. Lau, K.F. Lee, W.Y. So, K. Tan, V.T.F. Yeung. Insulin glargine 300 U/ml for basal insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10: 273-284.
34. R. Roussel, R. Ritzel, E. Boëlle-Le Corfec, B. Balkau, J. Rosenstock. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300 U/ml vs. glargine 100 U/ml in DT2M. *Diabetes Metab.* 2018; 44(5): 402-409.
35. L. Landstedt-Hallin, J. Gundgaard, A. Ericsson, S. Ellfors-Zetterlund. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: evidence from Swedish real-world data. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(4): 647-655.
36. M. Evans, M. Wolden, J. Gundgaard, B. Chubb, T. Christensen. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *J Med Econ.* 2015; 18(1): 56-68.
37. M. Evans, M. Wolden, J. Gundgaard, B. Chubb, T. Christensen. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16(4): 366-375.

#### Conflit d'intérêt

M. Hermans a participé à des réunions d'experts pour Novo Nordisk et Sanofi et a été investigateur dans des études cliniques de Sanofi ; V.Preumont a participé à des réunions d'experts pour Novo Nordisk et Sanofi et a été investigateur dans des études cliniques de Novo Nordisk et Sanofi.

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup> Cliniques universitaires Saint-Luc, Endocrinologie et Nutrition, B-1200 Bruxelles

### CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

Cliniques universitaires Saint-Luc,  
Endocrinologie et Nutrition,  
Avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles, Belgique

# LIFE CHANGES

Tremfya	PP incl. 6% TVA	BO	BIM
100 mg - 1 seringue préremplie :	2.175,66 €	12,10 €	8,00 €

You don't preScribe a  
treatment, You preScribe  
An open mind

## Complete and durable skin clearance<sup>1</sup>

1 patient sur 2 atteint et maintient un PASI 100  
avec déjà des données jusqu'à 3 ans<sup>1</sup>

Traitement pour les patients adultes atteints de  
psoriasis en plaques modéré à sévère qui sont  
éligibles à un traitement systémique<sup>2</sup>

 Tremfya<sup>®</sup>  
(guselkumab)



1. Griffiths, et al., Fall Clinical Dermatology 2018 (poster presentation); 2. RCP Tremfya

▼ 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:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1 $\lambda$ ), dirigé contre l'interleukine (IL)-23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. **Posologie:** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Personnes âgées ( $\geq 65$  ans):** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'« Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active ; voir rcp). **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Au total, 1 748 patients ont été traités par Tremfya au cours d'une étude de phase II et de trois études de phase III dans le psoriasis en plaques. Parmi eux, 1 393 sujets atteints de psoriasis ont été exposés à Tremfya pendant au moins 6 mois et 728 sujets ont été exposés pendant au moins 1 an (c'est-à-dire, traités jusqu'à la semaine 48). Les fréquences des effets indésirables spécifiés ont été déterminées d'après une analyse des données poolées de 823 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant reçu Tremfya pendant les périodes contrôlées versus placebo de deux études de phase III. Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ), très rare ( $< 1/10 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables: Classe de système d'organes: Fréquence:** Effet indésirable. **Infections et infestations: Très fréquent:** Infections des voies respiratoires supérieures. **Fréquent:** Gastro-entérite; Infections à Herpes simplex; Dermatophytoses. **Affections du système immunitaire: Peu fréquent:** Hypersensibilité. **Affections du système nerveux: Fréquent:** Céphalée. **Affections gastro-intestinales: Fréquent:** Diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent:** Urticaire; **Peu fréquent:** Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent:** Arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent:** Érythème au site d'injection; **Peu fréquent:** Douleur au site d'injection. **Description de certains effets indésirables: Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 48. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient tous de sévérité légère à modérée. Aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. **Immunogénicité:** L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des sujets traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les sujets ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des sujets traités par Tremfya. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **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:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé ([www.afmps.be](http://www.afmps.be)) **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beersse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 14/02/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée par Janssen.

Téléphone : 0800 93 377 • E-mail : [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com) • Internet : [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)

Janssen-Cilag NV

 Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  Johnson & Johnson

# Les biothérapies dans le traitement du psoriasis modéré à sévère

Deborah Debois, Marie Baeck, Pierre-Dominique Ghislain<sup>1</sup>

## Biotherapies in the management of moderate-to-severe psoriasis

Psoriasis, a very common systemic inflammatory disease, is potentially disabling from a functional and aesthetic point of view. In recent years, treatments for managing moderate-to-severe psoriasis have significantly evolved since the advent of biologic therapies. Undoubtedly, these latter have favorably impacted the patient quality of life.

### KEY WORDS

Psoriasis, biologics, biologic treatments, TNF-alpha inhibitors, interleukin-17 inhibitors, interleukin-23 inhibitors

Le psoriasis est une maladie inflammatoire systémique très fréquente et pouvant être très invalidante d'un point de vue fonctionnel et esthétique. Les traitements du psoriasis modéré à sévère ont évolué depuis ces dernières années grâce à l'arrivée des traitements biologiques qui ont considérablement amélioré la qualité de vie de ces patients.

## DÉFINITION

Le **psoriasis** est l'une des maladies inflammatoires chroniques cutanées les plus fréquentes avec une prévalence estimée de 1 à 5% selon la zone géographique (1). Il s'agit d'une **maladie systémique à expression cutanée et rhumatismale** dont l'origine est polygénique et influencée par de multiples facteurs environnementaux tels que les saisons, les aspects psychologiques, les infections et la prise médicamenteuse (2).

Cliniquement, il se présente en général par des **plaques érythémato-squameuses bien délimitées** de taille variable (grandes plaques, nummulaire ou en gouttes). Il atteint particulièrement les zones convexes et ce, de manière symétrique. Plus rarement, il peut être généralisé sous une forme érythrodermique ou pustuleuse avec alors davantage de risques d'atteinte systémique.

Si la complication principale est rhumatismale, il ne faut pas minimiser **les autres atteintes systémiques** (pulmonaire, osseuse et oculaire), **l'association à des maladies autoimmunes** et **autoinflammatoires** (MICI, spondylarthropathies) (3).

Par ailleurs, le psoriasis sévère prédispose à certaines **comorbidités** telles que le syndrome métabolique, l'athérosclérose et le syndrome dépressif (3,4).

Quant au traitement, ces dernières années ont été marquées par d'importantes avancées thérapeutiques avec l'arrivée des **traitements biologiques ou biothérapies** qui ont réellement révolutionné le traitement du psoriasis modéré à sévère.

FIGURE 1. Deux patients avec psoriasis sévère avant et après traitement biologique



## SCORES DE SÉVÉRITÉ

Il existe de multiples scores de sévérité dont 3 principaux sont utilisés dans la pratique clinique afin d'évaluer **la sévérité du psoriasis** par le médecin (PASI, BSA) ou par le patient (DLQI). Seuls les 2 premiers scores sont obligatoires dans l'octroi du remboursement des traitements biologiques. Lorsqu'un des scores est supérieur à 10, le psoriasis est alors considéré comme au moins modéré.

Le **score PASI (psoriasis Area and severity index)** repose sur l'évaluation de 3 signes (érythème, induration et desquamation) sur les 4 parties du corps (tête, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs) et la surface corporelle atteinte. Ce score varie de 0 à 4 pour les signes et de 0 à 6 pour la surface corporelle avec une pondération suivant la localisation corporelle. Au total, il peut varier de 0 à 72. Au plus sa valeur est élevée, au plus le psoriasis est sévère.

Le **score BSA (body surface area)** évalue la surface corporelle totale affectée en prenant comme référence la paume de main du patient (=1% de la surface totale).

Le **score DLQI (dermatology life quality index)** évalue l'impact du psoriasis sur la qualité de vie du patient. Il comprend 10 questions posées au patient et qui concernent : les symptômes, les sentiments, l'impact sur

les activités quotidiennes, les loisirs, les implications socio-professionnelles et l'évaluation du traitement. Un score maximal de 30 points peut ainsi être obtenu et correspond à la plus mauvaise qualité de vie possible.

## CRITÈRES DE REMBOURSEMENT (BELGIQUE)

Les traitements biologiques injectables ou per os ne sont indiqués que dans le **psoriasis modéré à sévère (scores PASI ou BSA > 10%)** à partir de l'âge de 17 ans pour les anti-TNF et 18 ans pour les autres molécules.

Par ailleurs, le patient doit présenter une résistance, contre-indication ou intolérance aux traitements conventionnels suivants : **PUV** adéquate, **méthotrexate** (15 mg/ semaine au moins 3 mois) et **ciclosporine** (2,5 mg/ kg au moins 2 mois).

Par ailleurs, le traitement doit avoir démontré une baisse du score de départ dans un délai après initiation qui dépend de la molécule choisie.

## BIOLOGIQUES DISPONIBLES

Molécule - nom commercial Biosimilaires*	Année de remboursement en dermatologie	Mécanisme d'action	Demi-vie	Schéma d'induction	Schéma d'entretien
<b>Etanercept - Embrel®</b> Benepali®, Erelzi®, Lifmior®	2006	Anti-TNFalpha Protéine de fusion	70h	SC 25mg x2 ou 50mg S0	25mg x 2 ou 50mg 1x/ S
<b>Infliximab- Remicade®</b> Inflixtra®, remsima®	2008	Anti-TNFalpha Ac chimérique	8-9,j	IV 5mg/kg S0 puis S2,S6	5mg/kg 1x/ 8S
<b>Adalimumab- Humira®</b> Amgevita®, Cyltezo®, Imraldi®, Solymbic®	2008	Anti-TNFalpha Ac humain	14j	SC 40mg x2 S0 puis 40mg S1	40mg 1x/ 2S
<b>Ustekizumab (Stelara®)</b>	2010	Anti- IL12/23 Ac humain	21j	SC 45mg S0,S4 (90mg si >100kg)	45mg (ou 90mg) 1x/12S
<b>Secukinumab (Cosentyx®)</b>	2015	Anti-IL17A Ac humain	27j	SC 150mg x2 S0 S1,S2,S3,S4	150mg x2 1x/4S
<b>Ixekizumab (Taltz®)</b>	2017	Anti-IL 17 Ac humanisé	13j	SC 80mg x2 S0 puis 80 mg S2,S4,S6,S8,S10,S12	80mg 1x/4S
<b>Brodalumab (Kyntheum®)</b>	2018	Anti-IL17RA Ac humain	10.9j	SC 210mg S0,S1,S2	210mg 1x/2S
<b>Guselkumab (Tremfya®)</b>	2019	Anti-IL 23 Ac humain	17j	SC 100mg S0, S4	100mg 1x/8S
<b>Certolizumab Pegol (Cimzia®)</b>	2019	Anti-TNFalpha Fragment Fab' chimérique d'Ac anti-TNFalpha	14j	SC 200mg x2 S0,S2,S4	200mg 1x/2S

\* **Biosimilaire** : produit médical biologique similaire (non identique) à un médicament biologique déjà existant sur le marché nommé « le produit médical de référence ». La substance active de ce produit est alors similaire à celle du produit de référence. L'équivalence en termes de qualité, activité biologique, sécurité et efficacité est déterminée par une étude comparative approfondie.

### APREMILAST (OTEZLA®)

Il ne s'agit pas d'un traitement biologique à proprement parler puisqu'il est un traitement **immunomodulateur per os** du psoriasis modéré à sévère à partir de 17 ans. Toutefois, en raison de son coût élevé, les mêmes critères de remboursement lui sont appliqués, à l'exception du dépistage de la tuberculose.

Son mécanisme d'action lui est propre : inhibition de la phosphodiesterase 4, avec ainsi réduction des médiateurs proinflammatoires. Ainsi, son efficacité à la dose 30 mg 2x/j serait similaire à l'acitrétine, mais inférieure au méthotrexate et aux biothérapies (5).

Les effets secondaires les plus fréquents au cours des 4 premières semaines de traitement sont de type gastrointestinaux (nausées, diarrhée, perte d'appétit et perte de poids). La perte de poids serait toutefois bénéfique chez les patients avec syndrome métabolique (6).

Plus rarement, des infections respiratoires hautes, céphalées ou migraines sont décrites. Les troubles de l'humeur doivent également être dépistés au cours du suivi du patient (dépression, idées suicidaires).

Contrairement aux biologiques, aucun screening de départ ni suivi biologique n'est nécessaire (6). Par contre, il existe des interactions avec certaines prises médicamenteuses (ex antiépileptiques, rifampicine et millepertuis).

### BILAN PRÉREQUIS

Un dépistage systémique d'une **tuberculose active ou latente** est réalisé avant tout traitement biologique et est nécessaire au remboursement du traitement. Il doit inclure une radiographie de thorax ainsi qu'une intradermoréaction à la tuberculine (test de Mantoux). En cas de positivité de l'un ou l'autre de ces examens, un traitement devra être instauré par un médecin spécialiste en pneumologie.

On conseillera également la réalisation d'une **prise de sang complète** comportant généralement au moins : formule sanguine, enzymes hépatiques, fonction rénale (+/- sédiment urinaire), CRP, sérologies des hépatites B,C et VIH, FAN, glycémie, lipides. Un test de grossesse sera également réalisé chez les patientes à risque.

Le **statut vaccinal** sera également vérifié en cas de doute (principalement statut rougeole, rubéole, oreillons, varicelle).

## VACCINATIONS

Les biothérapies étant considérées comme **immunosuppressives**, les vaccins **vivants (même atténués) sont contre-indiqués** pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 5 demi-vies après arrêt. Il s'agit principalement des vaccins classiques (RRO, varicelle, herpès-zona, BCG) et des voyageurs (fièvre jaune, fièvre typhoïde *per os*). En conséquence, un bilan vaccinal complet sera réalisé avant tout traitement et les vaccinations seront alors administrées chez les personnes à risque (vaccin de la fièvre jaune en cas de voyages en zone endémique par exemple) 4 semaines avant le début du traitement. Une vaccination contre la grippe et les maladies à pneumocoques est par ailleurs vivement recommandée chez ces patients plus fragiles.

## COMMENT CHOISIR LE BON TRAITEMENT BIOLOGIQUE ? (7-9)

Il n'existe **pas de guidelines** pour choisir une biothérapie précise chez un patient donné. Le choix de la molécule se fera donc au cas par cas après discussion avec le patient en tenant compte principalement de ses comorbidités (présence d'arthrite psoriasique, MICI, sclérose en plaque, insuffisance cardiaque, maladies infectieuses chroniques) ainsi que sa volonté en termes de mode d'administration (IV, SC) ou de fréquence d'injections.

En effet, parmi les comorbidités, retenons surtout l'**arthrite psoriasique** présente chez 25 à 30% des patients psoriasiques. La plupart des traitements biologiques sont indiqués et remboursés dans cette affection. C'est le cas principalement des anti-TNF, anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab) mais aussi de l'ustekinumab.

En cas de **maladies auto-inflammatoires digestives (Crohn, RCUH)**, on évitera les anti-IL17 et accessoirement l'étanercept. Le choix se portera plutôt pour l'infliximab, adalimumab ou ustekinumab, également indiqués et remboursés pour ces affections.

Si le patient présente une **insuffisance cardiaque congestive ou une sclérose en plaques**, les anti-TNF sont déconseillés (surtout si IC NYHA III ou IV). L'ustekinumab et les anti-IL 17 seront alors privilégiés.

Lorsqu'une **hépatite B ancienne ou une tuberculose latente** sont mises en évidence, après consultation d'un gastroentérologue/pneumologue, le choix se portera surtout vers l'ustekinumab ou les anti-IL17, suivis des anti-TNF (davantage de risques de réactivation). Un traitement

prophylactique devra être instauré en cas de tuberculose latente.

Dans un contexte d'**hépatopathie avérée** (alcoolique ou stéatosique), les anti-TNFalpha ne constituent pas un traitement de choix en raison du risque d'hépatite auto-immune et d'altération, même transitoire, des enzymes hépatiques.

## CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

Toutes ces molécules sont formellement contre-indiquées en cas d'**hypersensibilité allergique à la molécule ou à un des excipients, grossesse, allaitement, tuberculose non traitée ou infection sévère active** (non défini).

## PRÉCAUTIONS

### GROSSESSE ET ALLAITEMENT (8)

Une contraception efficace est recommandée pour toutes les femmes sous traitement biologique. En raison du manque de recul et d'études cliniques sur ces populations à risque, ces molécules seront donc **contre-indiquées pendant la grossesse et l'allaitement**.

Petite exception pour l'**adalimumab**, qui pourrait être envisagé en cas de grossesse en cas d'extrême nécessité, à l'exception du 3<sup>e</sup> trimestre. En effet, en raison du taux élevé de grossesses chez des patientes sous adalimumab (MICI, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde), des études ont pu être menées concernant le risque malformatif, qui se montraient rassurantes. Toutefois, ce traitement expose le fœtus et la mère à un plus grand risque infectieux. De plus, de par le passage transplacentaire de cette molécule, le fœtus doit être considéré comme immunodéprimé jusqu'à 6 mois (vie fœtale comprise) après la dernière injection maternelle. En conséquence, le protocole vaccinal devra être adapté en ce qui concerne les vaccins vivants.

En ce qui concerne les **anti-IL17 et l'ustekinumab**, les données sont plutôt rassurantes mais très limitées avec un recul insuffisant.

Le **certolizumab pegol**, nouvelle molécule remboursée dans le psoriasis depuis mai 2019 en Belgique, serait associé à un moindre passage placentaire de part sa structure moléculaire. Ainsi, il pourrait être envisagé en première intention chez les femmes avec psoriasis sévère qui présentent un souhait de grossesse.

### POPULATION PÉDIATRIQUE

Seuls l'**adalimumab et l'ustekinumab** sont actuellement remboursés en Belgique pour les enfants avec psoriasis modéré à sévère (à partir de 4 ans pour l'adalimumab et 12 ans pour l'ustekinumab). Les critères de remboursement sont identiques à ceux des adultes avec quelques ajouts : une atteinte significative de zones délicates (visage, mains/pieds ou organes génitaux), un traitement UVA ou UVB adéquat ainsi que l'inefficacité des traitements topiques pendant au moins 3 mois.

## CHIRURGIE (7)

En cas d'intervention chirurgicale à risque d'infection, **l'arrêt de tout traitement biologique doit être instauré selon une durée moyenne de 4 fois la demi-vie** de la molécule. Il pourra être repris si l'évolution post-opératoire n'est pas marquée d'infection sévère, et dès cicatrisation complète.

## NÉOPLASIES

Le risque de néoplasie lié aux traitements biologiques est très **mal défini**. Récemment, une revue systématique de la littérature parue dans le *British Journal of Dermatology* (10) a montré un taux plus élevé de cancers cutanés non mélanocytaires de type **carcinome spinocellulaire** chez les patients traités par anti-TNF alpha, mais ces résultats présentent de fortes limitations (non prise en compte de facteurs confondants) et ne peuvent être extrapolés à la population réelle. Pour les cancers solides et hématologiques, le risque ne serait pas augmenté, mais de nouvelles études doivent être menées à ce sujet. Dans tous les cas, le principe de précaution s'impose ; un traitement biologique est **déconseillé dans les 5 ans qui suivent tout type de cancer** (exception faite des cancers cutanés, hors mélanome).

## MALADIES INFECTIEUSES (8,9)

Tous les traitements biologiques exposent à un risque plus élevé d'infections virales, bactériennes ou fongiques, d'où l'importance de vérifier le statut vaccinal avant tout traitement.

Concernant l'**hépatite B**, seuls les anti-TNF ont démontré un risque d'aggravation ou de réactivation et sont donc formellement contre-indiqués. En cas d'**hépatite C**, la prudence est de mise et l'avis d'un hépatologue est alors requis.

Chez les patients séropositifs pour le **VIH**, un traitement biologique peut être initié si l'infection est contrôlée, et avec l'accord de l'infectiologue.

Il est également démontré que le TNF alpha et les interleukines 17-23-12 joueraient un rôle précieux dans la réponse immunitaire dirigée contre la **tuberculose** avec ainsi, en cas d'inhibition, un risque accru d'aggravation ou de réactivation de l'infection. Les anti-TNF alpha présentent un risque reconnu, à l'inverse des anti-IL17 pour lesquels les études sont plutôt rassurantes. Des études à plus long terme ont été réalisées avec l'ustekinumab et ne montrent aucun cas de réactivation. Ainsi, étant donné le risque potentiel, un traitement biologique ne pourra donc être instauré qu'après traitement d'une forme active ou au moins 1 mois après traitement prophylactique d'une forme latente. Toutefois, en cas d'histoire antérieure de tuberculose, l'ustekinumab serait un traitement de choix.

Enfin, les anti-IL17 exposent à un risque plus important d'**infection mycosique à Candida albicans**, en général très bien contrôlée par une courte cure de fluconazole (11), voire un traitement topique.

## MALADIES AUTOIMMUNES ET AUTOINFLAMMATOIRES

Les anti-TNF alpha sont associés à la survenue de **maladies autoimmunes (lupus, vasculite, etc.)** généralement réversibles dès l'arrêt du traitement. Certaines études ont montré également leur implication dans l'aggravation ou la survenue de **maladies démyélinisantes** centrales et périphériques (sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique). Ainsi, dans ce contexte, ils sont donc formellement contre-indiqués (12).

Les anti-IL17, quant à eux, sont plutôt associés à une réactivation ou une aggravation des **maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)** (7).

## CARDIOPATHIES

Les **cardiomyopathies congestives sévères (grade NYHA III et IV)** constituent une contre-indication aux anti-TNFalpha. En cas de grade I ou II, le choix devrait plutôt se porter vers d'autres molécules. Les autres affections cardiovasculaires (maladie coronarienne, AVC, artériopathie, etc.) ne sont quant à elles pas aggravées par les traitements biologiques (7,12).

Il faut toutefois garder à l'esprit que l'inflammation systémique observée dans la maladie psoriasique expose le patient à un risque cardiovasculaire plus élevé. Ainsi, une collaboration étroite entre médecins traitants, cardiologues, diététiciens et dermatologues s'avère indispensable.

## SUIVI D'UN PATIENT SOUS TRAITEMENT BIOLOGIQUE

Il n'existe actuellement **aucune ligne de conduite précise** en ce qui concerne le suivi des patients sous biologiques. L'efficacité du traitement sera évaluée objectivement par la réalisation du score **PASI** mais aussi subjectivement par **l'anamnèse du patient ou un DLQI**. Le rôle du dermatologue lors du suivi est également de dépister les **effets secondaires** des traitements, **les comorbidités** (psycho-sociales, syndrome métabolique, hépatiques) et de conseiller au mieux le patient pour les prévenir.

Un **bilan biologique de base** (hémogramme, enzymes hépatiques, fonction rénale, lipides, glycémie à jeun) peut être proposé selon un délai variable (6 mois à 1 an). Toutefois, ce sont **l'anamnèse et l'examen clinique** (examen cardio-pulmonaire, prise de la tension artérielle, suivi du poids, mesure de la circonférence abdominale) qui sont réellement indispensables au cours du suivi du patient.

Le **dépistage des infections** (bactériennes, virales ou fongiques) est au centre des préoccupations lors de chaque consultation de suivi. Le dermatologue traitant s'assurera également de rechercher une **réactivation tuberculeuse**, particulièrement avec les anti-TNF. Ainsi, une radiographie de thorax associée à un test de Mantoux/ test Quantiféron peuvent également être proposés chaque année, particulièrement chez les sujets à risque (voyage en zone endémique, contact avec migrants, etc.).

Pour les IL-17, c'est surtout le **dépistage des MICI** via l'anamnèse des symptômes digestifs qui sera à l'avant-plan.

La recherche de **nouvelles vaccinations, futurs voyages ou interventions chirurgicales** programmées sera aussi systémique.

## FUTUR

Le marché des traitements biologiques est à l'heure actuelle **en pleine expansion**. Ainsi, de **nouveaux anti-IL 23**, au même titre que le guselkumab, devraient voir le jour tels que le risankizumab, le tildrakizumab ou le mirikizumab. Alors que l'efficacité des biologiques est connue depuis les anti-TNF, les objectifs des nouveaux biologiques sont de plus en plus précis : blanchir le patient de plus en plus (PASI 100) et ce, de plus en plus rapidement. De nouvelles cibles sont également en cours d'étude ; par exemple avec les **anti-JAK** (Janus kinase) actuellement au centre de nombreuses études cliniques dans les domaines de la dermatologie (dermatite atopique, vitiligo, pelade, etc.), rhumatologie et oncologie.

## RÉFÉRENCES

1. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 ; 31(2) : 205-12.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 ; 361(5) : 496-509.
3. Nast A., Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K *et al*. Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris. Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 ; 10 suppl 2 : S1-95.
4. Thorvardur JL, Qureshi A, Wood Karlson E. *Arch dermatol*. 2011 ; 147(4) : 419-424.
5. Duffin KC, Papp KA, Bagel J, Levi E, Chen R, Gottlieb AB. Evaluation of the physician global assessment and body surface area composite tool for assessing psoriasis response to Apremilast therapy : results from ESTEEM 1 and ESTEEM 2. *J Drugs Dermatol*. 2017 ; 16(2) : 147-53.
6. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 ; 19 : 23-32.
7. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ *et al*. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 ; 177(3) : 628-636.
8. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018, 19(1) : 1-13.
9. Sbidian E, Giboin C, Bachelez H *et al*. Factors associated with the choice of the first biologic in psoriasis: real-life analysis from the Psobioseq cohort. *J Eur Acad Dermatol and Venereol*. 2017 ; 31(12) : 2046-2054.
10. Peleva E, Exton LS, Kelley K. *et al*. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 2017 ; 178(1) : 103-113.
11. Papini M, Natalini Y. Candida infections in psoriatic patients on anti-IL17 therapy: a case series. *J Dermatol Treat*. 2018 ; 1-7.
12. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long term treatments for moderate-to-severe psoriasis : a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2015 ; 135(11) : 2641-8.

## CONCLUSION

- Le psoriasis est une maladie inflammatoire systémique avec atteinte principalement cutanée et rhumatologique
- Les traitements biologiques sont actuellement remboursés dans le psoriasis modéré à sévère résistant aux traitements conventionnels
- Ils offrent une efficacité supérieure et un profil de sécurité assez favorable
- Toutefois, étant immunosuppresseurs, un bilan doit être systématique avant leur introduction : biologie standard, recherche d'une tuberculose active/latente, mise à jour des vaccins.
- Le dépistage des effets indésirables et des comorbidités du psoriasis constituent la principale préoccupation au cours des consultations de suivi
- Chaque année, de nouvelles molécules sont mises sur le marché et de nouvelles voies d'action sont étudiées, rendant ainsi les traitements biologiques de plus en plus ciblés.

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Cliniques universitaires Saint-Luc, service de Dermatologie, B-1200 Bruxelles

## CORRESPONDANCE

Dr. DEBORAH DEBOIS

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Dermatologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Hypertension artérielle : nouvelles recommandations

Jean-Michel Pochet <sup>1</sup>, Alexandre Persu <sup>2</sup>

## Arterial hypertension: new guidelines

The latest ESC/ESH guidelines recommend ambulatory blood pressure monitoring or self-measurement for diagnosing hypertension and advocate early drug therapy using a fixed combination of a renin-angiotensin system blocker and a calcium channel blocker or a thiazide diuretic. Blood pressure should be reduced to 120-129/70-79 mmHg in patients aged <65 years who tolerate it. In patients aged >65 years, blood pressure should be reduced to 130-139/70-80 mmHg, if tolerated.

### KEY WORDS

Hypertension, guidelines

Les nouvelles guidelines de l'ESC/ESH recommandent le recours au monitoring ambulatoire ou à l'auto-mesure pour le diagnostic de l'hypertension et plaident pour un traitement médicamenteux précoce au moyen d'une combinaison fixe associant un bloqueur du système rénine-angiotensine et un antagoniste calcique ou un diurétique thiazide. L'objectif est d'obtenir une pression artérielle de 120-129/70-79 mmHg chez les patients de moins de 65 ans qui le tolèrent. Chez les sujets de plus de 65 ans on visera une pression artérielle de 130-139/70-79 mmHg.

La rédaction de guidelines est un peu l'irruption de la politique dans l'*evidence-based medicine* (EBM) : des experts font le point des données de la littérature et des résultats des essais cliniques publiés pour formuler des recommandations de bonne pratique. L'EBM n'ayant pas réponse à tout, la rédaction de ces guidelines peut donner lieu à des débats vigoureux qui ne sont pas tranchés de la même manière par tous les groupes d'experts. C'est précisément ce qui est arrivé en 2018 avec les guidelines américaines (1) et européennes (2) concernant l'hypertension artérielle.

## UNE NOUVELLE DÉFINITION DE L'HYPERTENSION ?

L'étude SPRINT publiée en 2015 (3) a comparé chez plus 9000 patients hypertendus (> 130 mmHg) non diabétiques, à haut risque cardiovasculaire deux cibles tensionnelles (< 120 mmHg ou < 140 mmHg). L'étude a été prématurément interrompue après un peu plus de 3 ans et précipitamment publiée, le groupe avec la cible la plus basse montrant une réduction de 25 % de la morbidité cardiovasculaire et de la mortalité totale.

Les guidelines de l'ACC-AHA publiées en 2018 (1) ont endossé les conclusions de l'étude SPRINT et proposé une nouvelle définition de l'hypertension artérielle (> 130/80 mmHg et non plus > 140/90 mmHg) qui augmente de 50 % la prévalence de l'hypertension artérielle.

Elles proposent également un traitement médicamenteux dès 130/80 mmHg en prévention secondaire et chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

En revanche, l'ESC et l'ESH n'ont pas jugé utile dans leurs dernières guidelines (2) de modifier la définition de l'hypertension artérielle ni de recommander largement de traiter dès 130/80 mmHg. En effet, tout en reconnaissant l'importance de l'étude SPRINT, elles en soulignent les limites :

- le niveau tensionnel à l'inclusion (> 130 mmHg) était observé sous traitement chez la plupart des patients et ne correspondait donc pas à leur vrai niveau tensionnel de base, qui était nécessairement plus

élevé : l'étude ne peut donc servir à recommander un traitement dès 130/80 mmHg ni a fortiori à valider une nouvelle définition de l'hypertension artérielle ;

- la méthode de mesure de la pression artérielle (automatique en l'absence de médecin ou d'infirmière) abaisse les valeurs mesurées : 120 mmHg mesurés de cette façon correspondent à des valeurs plus élevées (130-139 mmHg) : adopter une cible aussi basse risquerait d'aboutir à une intolérance au traitement voire à des complications, en particulier chez les patients âgés.

## COMMENT ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ?

Les guidelines de l'ESC/ESH insistent comme précédemment sur la nécessité de mesures répétées avant de faire de diagnostic d'hypertension artérielle mais elles recommandent pour la première fois le monitoring ambulatoire (ABPM) ou l'auto-mesure (HBPM) de la pression artérielle comme outil diagnostique, pour autant que les conditions techniques et socio-économiques rendent ces méthodes disponibles.

L'usage de l'ABPM ou de l'HBPM permet d'arriver plus vite au diagnostic d'hypertension artérielle et donc d'entamer plus rapidement un traitement médicamenteux chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Or, la rapidité avec

laquelle le contrôle tensionnel est obtenu est un facteur de bon pronostic.

Les guidelines donnent les seuils correspondant à 140/90 mmHg mesurés au cabinet médical :

- ABPM moyenne de 24 h : 130/80 mmHg
- ABPM moyenne diurne : 135/85 mmHg
- ABPM moyenne nocturne : 120/70 mmHg
- HBPM : 135/85 mmHg

L'inconvénient de ces seuils uniques correspondant à 140/90 mmHg mesurés au cabinet médical est de ne pas informer sur ce qui correspond aux autres niveaux-seuils couramment utilisés (pression artérielle optimale, normale, hypertension sévère) et donc de ne pas suffisamment aider à l'interprétation des résultats de l'ABPM ou de l'HBPM.

Des travaux épidémiologiques permettent pourtant de répondre à cette question en établissant des valeurs-seuils en ABPM (4) ou en HBPM (5) associées à la même morbidité cardiovasculaire que les valeurs classiques mesurées au cabinet médical (OBP pour *Office Blood Pressure*).

On observe que dans ce tableau les valeurs correspondant à 140/90 mmHg diffèrent légèrement de celles données dans les guidelines. Nous persistons à penser que ces chiffres constituent une information utile pour interpréter les mesures alternatives de la pression artérielle.

**TABLEAU I. Seuils de pression artérielle (mmHg) associés aux mêmes niveaux de comorbidité vasculaire (4,5).**

	OBP	ABPM 24H	ABPM JOUR	ABPM NUIT	HBPM
<b>optimal</b>	120/80	115/75	120/80	100/65	120/75
<b>normal</b>	130/85	125/75	130/85	110/70	125/80
<b>HTA grade 1</b>	140/90	130/80	140/85	120/70	130/85
<b>HTA grade 2</b>	160/100				145/90

La confrontation des données de l'OBP à celles de l'ABPM ou de l'HBPM définit 4 catégories de patients :

- les vrais normo-tendus ;
- les vrais hypertendus ;
- les patients présentant une hypertension de la blouse blanche (30-40 % des hypertendus) ;
- les patients présentant une hypertension masquée (15% des normo-tendus en consultation).

Contrairement à ce qui a été longtemps dit, l'hypertension de la blouse blanche n'est pas une condition bénigne : le pronostic de ces patients, s'il est meilleur que celui des vrais hypertendus est aussi moins bon que celui des vrais normo-tendus.

L'hypertension masquée a un pronostic clairement défavorable, identique à- ou pire que celui des vrais hypertendus. L'hypertension masquée est plus fréquente chez le sujet jeune, de sexe masculin, fumeur,

consommateur d'alcool, obèse, sédentaire, et soumis au stress. On peut la suspecter en cas de discordance entre les lésions des organes-cibles et le niveau de la pression artérielle.

## LA STRATIFICATION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Elle est importante pour la décision thérapeutique et l'établissement du pronostic et doit être réalisée chez tout hypertendu.

L'histoire clinique et le niveau tensionnel donnent déjà de précieux renseignements :

- les patients ayant un antécédent cardiovasculaire, un diabète compliqué ou une GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sont à très haut risque cardiovasculaire ;
- les patients ayant un diabète non compliqué, une lésion organique due à l'hypertension ou une GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sont à haut risque cardiovasculaire ;

- les patients ayant une hypertension artérielle de grade 3 (> 180/110 mmHg) sont au moins à haut risque cardiovasculaire.

Chez les patients sans antécédent cardiovasculaire, ni diabète, ni insuffisance rénale ni lésion organique due à l'hypertension, la stratification du risque cardiovasculaire peut se faire au moyen de la table SCORE (avec un facteur de correction pour les migrants de la première génération) (6). Pour les sujets jeunes, chez qui les risques absolus donnés par la table SCORE sont très souvent faibles, il peut être utile de recourir au concept d'âge cardiovasculaire (l'âge qui conférerait un risque identique à celui du patient à un sujet sans facteur de risque). Cet âge est calculable sur [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org).

## QUAND COMMENCER UN TRAITEMENT ?

Baisser la pression artérielle systolique de 10 mmHg ou la pression artérielle diastolique de 5 mmHg réduit le risque d'insuffisance cardiaque de 40 %, celui d'AVC de 35 %, celui d'événement coronarien ou d'événement cardiovasculaire majeur de 20 %, et la mortalité totale de 10-15 %.

Tous les patients doivent se voir prescrire un traitement hygiéno-diététique. En plus, un traitement hypotenseur doit être prescrit d'emblée chez les patients dont la pression artérielle est > 160/100 mmHg, (quel que soit leur âge) et chez les patients à haut risque cardiovasculaire dont la pression artérielle est > 140/90 mmHg.

Les patients à risque faible ou modéré de moins de 80 ans dont la pression artérielle est > 140/90 mmHg doivent recevoir un traitement médicamenteux s'ils restent hypertendus malgré un traitement hygiéno-diététique suivi pendant 3 mois. Un traitement déjà commencé ne doit pas être interrompu au-delà de 80 ans (en tout cas pas sur la seule base de l'âge).

Les patients dont la pression artérielle est de 135-139/85-89 mmHg ne doivent pas recevoir de traitement médicamenteux, à l'exception possible des patients à haut risque cardiovasculaire si un renforcement du traitement hygiéno-diététique ne réduit pas leur pression artérielle.

## COMMENT COMMENCER LE TRAITEMENT ?

Les guidelines recensent toujours 5 grandes classes d'antihypertenseurs : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARB), les antagonistes calciques, les bêta-bloquants et les diurétiques.

Elles innovent toutefois en proposant une association fixe (IEC ou ARB associé dans le même comprimé à un antagoniste calcique ou à un diurétique thiazide ou apparenté) comme traitement de premier choix. Les seules exceptions sont les patients âgés fragiles et les rares patients à haut risque cardiovasculaire qui se verraient prescrire un traitement pour une pression artérielle normale-haute.

La justification de ce choix repose sur :

- la nécessité d'un traitement combiné chez la plupart des patients ;

- la réduction de l'hétérogénéité de la réponse tensionnelle avec ce type d'association ;
- la volonté d'obtenir un contrôle tensionnel rapide, ce qui améliore le pronostic ;
- la promotion de la compliance en simplifiant le traitement.

Si la bithérapie initiale n'est pas suffisante, il faudra recourir à une trithérapie associant IEC ou ARB, antagoniste calcique et diurétiques thiazide.

Les thiazides, la chlortalidone et l'indapamide sont de bons choix comme hypotenseurs. Ils entraînent un risque d'insulino-résistance qui peut être atténué par le potassium ou les diurétiques d'épargne potassique. Si la GFR est < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> il peut être nécessaire d'administrer un diurétique de l'anse pour obtenir un plein effet hypotenseur.

Les bêta-bloquants sont moins efficaces dans la prévention des AVC et dans la prévention ou la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche et ne devraient être prescrits que s'il existe une indication particulière pour le faire (angor, contrôle du rythme cardiaque, post infarctus, décompensation cardiaque, femme jeune souhaitant une grossesse).

## QUELLE CIBLE VISER ?

Le premier objectif est d'abord d'obtenir une pression artérielle < 140/90 mmHg chez tous les patients, ce qui n'est pour l'instant le cas que pour moins de 40 % des patients traités (7).

Les méta-analyses récentes et l'étude SPRINT suggèrent un objectif plus ambitieux et les guidelines de l'ESC/ESH recommandent :

- de viser une pression artérielle systolique entre 120 et 129 mmHg chez les patients de moins de 65 ans qui le tolèrent ;
- de viser une pression artérielle de 130-139 mmHg chez les patients âgés de plus de 65ans et les insuffisants rénaux qui le tolèrent ;
- de viser chez tous une pression artérielle diastolique entre 70 et 79 mmHg.

Ces cibles sont plus basses que ce qui était préalablement recommandé en particulier pour les patients âgés, sans atteindre les niveaux cibles visés dans l'étude SPRINT pour les raisons déjà évoquées plus haut. Les auteurs des guidelines attirent toutefois l'attention sur le risque d'interruption d'un traitement incisif mal toléré.

Contrairement aux guidelines néphrologiques KDIGO (8) qui recommandent un objectif tensionnel inférieur à 130/80 mmHg en cas de protéinurie, les guidelines de l'ESH ne valident pas d'objectif tensionnel plus bas chez les insuffisants rénaux protéinuriques. L'accent davantage mis sur la prévention de la progression des néphropathies dans les guidelines KDIGO explique peut-être cette différence.

## L'HYPERTENSION RESISTANTE

L'hypertension artérielle résistante est définie par une pression artérielle > 140/90 mmHg malgré la prise de 3 médicaments ou plus, dont un diurétique.

Son diagnostic doit être confirmé :

- en corrigeant les problèmes de mesure : artères non compressibles ou brassard trop étroit ;
- en vérifiant la compliance médicamenteuse par l'anamnèse, l'usage de questionnaires spécifiques, voire le dosage sanguin ou urinaire des hypotenseurs ;
- par la réalisation d'un monitoring ambulatoire ou une auto-mesure de la pression artérielle.

En l'absence de cause d'hypertension secondaire, les guidelines recommandent l'adjonction d'un antagoniste du récepteur des minéralocorticoïdes (spironolactone 25-50 mg/j) pour autant que la GFR soit supérieure à 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> et que la kaliémie soit inférieure à 4.5 mEq/l. L'éplérénone ou l'amiloride peuvent être une alternative si les effets anti-androgéniques de la spironolactone sont mal tolérés.

## LA « GUERRE DES ÉTOILES »

Ces dernières années des modalités non médicamenteuses de traitement de l'hypertension artérielle ont été développées :

- dénervation sympathique rénale ;
- stimulation des barorécepteurs carotidiens ;
- création d'une fistule artério-veineuse fémorale.

Ces procédures sont toujours en cours d'investigation et leur efficacité ainsi que leur tolérance à long terme doivent être précisées. À ce stade, elles ne font pas partie du traitement de routine de l'hypertension artérielle et elles ne doivent être utilisées que dans le cadre d'études cliniques visant à les valider.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Utiliser l'ABPM et l'HBPM pour diagnostiquer l'hypertension artérielle
- Traiter à partir de 140/90 mmHg en-dessous de 80 ans et de 160/100 mmHg au-delà de 80 ans
- Utiliser une combinaison fixe d'IEC ou ARB avec un antagoniste calcique ou un diurétique comme traitement de premier choix
- Viser une pression artérielle 120-129/70-79 mmHg chez les patients de moins de 65 ans et 130-139/70-79 mmHg chez les patients de plus de 65 ans si c'est bien toléré
- Utiliser un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde dans l'hypertension résistante

## RÉFÉRENCES

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. Hypertension. 2018 ; 71 :e13-e115.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2018 ; 36 : 1953-2041.
3. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood Pressure Control. New Engl J Med. 2015 ; 373 :2103-2116.
4. Kikuya M, Hansen TH, Thijs L, Björkland-Bodegard K, Kuznetsova T, Okhubo T *et al.* Diagnostic Tresholds for Ambulatory Blood Pressure Monitoring Based on 10-year Cardiovascular Risk. Circulation. 2007 ; 115 : 2145-2152.
5. Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Okhubo T, Kikuya M *et al.* Outcome-Driven Tresholds for Home Blood Pressure Measurement. Hypertension. 2013 ; 61 : 27-34.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL *et al.* ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016 ; 37 : 2315-2381.
7. Chow CK, Koon KT, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A *et al.* Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Medium-, and Low-Income Countries. JAMA. 2013 ; 310 :959-968.
8. Kidney Disease : Improving Global Outcome (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical practice Guideline for the Management of Blood pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Inter Suppl. 2012 ; 2 : 337-414.

---

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> CHU UCL Namur, Service de Néphrologie
- <sup>2</sup> Cliniques Universitaires Saint-Luc, Service de Cardiologie

## CORRESPONDANCE

Dr. JEAN-MICHEL POCHET

CHU UCL Namur  
Avenue Docteur G.Thérasse, 1  
B5530 Yvoir

# **BIPRESSIL<sup>®</sup>**

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

# **TRIPLIXAM<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

# **LIPERTANCE<sup>®</sup>**

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

# **COVERAM<sup>®</sup>**

perindopril arginine / amlodipine

# **COVERSYL PLUS<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide

# **Preterax<sup>®</sup>**

perindopril arginine / indapamide

# **COVERSYL<sup>®</sup>**

perindopril arginine



# Anticoagulants oraux directs, comment choisir ?

Christophe Scavée

## Direct oral anticoagulants: How to choose?

Atrial fibrillation (AF) is a major cause of stroke. To prevent this devastating complication, anticoagulants are recommended in some patients. Two classes of oral anticoagulants can be used for this indication: anti-vitamin K (AVK) agents, such as warfarin, and direct-acting non-vitamin K oral anticoagulants, also called new oral anticoagulants (NOACs). NOACs include agents with two distinct modes of action: direct factor Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) on the one hand and direct thrombin inhibitors (dabigatran) on the other hand. These molecules have been compared individually to warfarin: While showing similar efficacy, they had a better safety profile in terms of bleeding, with a lower risk of hemorrhagic stroke and intracranial hemorrhage. They are therefore preferred over AVKs. The choice of the anticoagulant is made on a case-by-case basis, always taking into account the risk of stroke (using anticoagulants in patients without thromboembolic risk factors is currently not recommended) and bleeding (dosage!). These two aspects should be assessed prior to any prescription. When choosing an anticoagulant agent, the physician should also consider the presence of coronary artery disease (concomitant use of antiplatelet therapy), the patient's age and weight (dose adjustment!), renal function (important for dabigatran), the patient's preference (once daily vs twice daily administration), and the patient's understanding of the treatment, which is decisive for therapeutic compliance. It should be noted that dabigatran is currently the only NOAC for which a specific reversal agent is available that can be used in some cases when emergency surgery is required or major bleeding has to be controlled.

### KEY WORDS

Oral anticoagulants, new oral anticoagulants, NOAC, atrial fibrillation, stroke, warfarin, reversal agent, hemorrhage

La fibrillation auriculaire (FA) expose à des risques d'AVC. Afin de lutter contre cette complication dévastatrice, il est recommandé de prescrire des anticoagulants (ATCO). Il existe deux classes d'ATCO oraux utilisables dans cette indication: les anti-vitamine K (AVK) telle que la warfarine, et les anticoagulants non-vitamine K ou nouveaux anticoagulants oraux (NOACs). Parmi les NOACs, on distingue deux catégories: les inhibiteurs directs du facteur Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) et un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran). Ces molécules ont été comparées isolément à la warfarine (jamais directement entre-elles) et ont démontré une efficacité au moins similaire sur l'AVC ischémique que l'AVK mais avec des risques moindre d'AVC hémorragiques et d'hémorragies intracrâniennes. Elles sont donc préférées à la prise des AVK.

Le choix de l'anticoagulant se fait au cas par cas en tenant toujours compte de différents éléments tels que le risque d'AVC (l'utilisation des anticoagulants chez des patients sans facteurs de risque thromboembolique n'est actuellement pas recommandée), et le risque hémorragique (adaptation de dose). Ces deux éléments sont évalués en amont de la prescription. Dans le choix qu'a le médecin à faire, il faut également tenir compte de la présence d'une coronaropathie (prise concomitante d'antiplaquettaire), de l'âge et du poids du patient (adaptation de dose!), de sa fonction rénale (important pour le dabigatran), sa préférence pour l'une ou l'autre molécule (prise unique, ou deux doses/jour) et sa compréhension du traitement qui sera quant à elle un point déterminant dans l'observance thérapeutique. Notons que le dabigatran est le seul actuellement à disposer d'un agent réversant spécifique qui permet dans certains cas d'autoriser une chirurgie urgente ou de contrôler une hémorragie.

### Que savons-nous à ce propos ?

La fibrillation auriculaire expose à des risques d'AVC. Afin de lutter contre cette complication dévastatrice, il est recommandé de prescrire des anticoagulants. Il existe deux classes d'anticoagulants oraux dans cette indication: les anti-vitamines K et les nouveaux anticoagulants oraux. Ces dernières molécules ont été comparées isolément à la warfarine (jamais directement entre-elles) et ont démontré une efficacité dans l'AVC ischémique au moins similaire à l'AVK mais avec des risques d'AVC hémorragiques et hémorragies intracrâniennes moindres. Elles sont donc préférées à la prise des AVK. Toutefois elles ont chacune leurs particularités. Lorsque le médecin prend la décision de protéger son patient par un ATCO, il doit connaître ces particularités pour faire le bon choix thérapeutique, gage d'efficacité et de sécurité pour ce dernier.

### Que nous apporte cet article ?

Il met en lumière le rôle important joué par les anticoagulants dans la prévention des AVC liés à la FA. Il rappelle le principe des nouveaux anticoagulants (NOACs) et leurs spécificités. Il tente de donner au lecteur quelques pistes de réflexion pour guider le choix du médecin vers telle ou telle molécule, en se basant sur le profil du patient.

**MOTS-CLÉS** ► Anticoagulants oraux, nouveaux anticoagulants oraux, NOAC, fibrillation auriculaire, AVC, warfarine, antidote, hémorragie.

## What is already known about the topic?

Atrial fibrillation (AF) is a major cause of stroke. To prevent this dramatic complication, it is recommended to prescribe anticoagulants. There are two classes of oral anticoagulants available for this indication: anti-vitamin K (AVK) agents and new oral anticoagulants (NOACs). NOACs have been compared individually to warfarin (but no direct comparison between NOACs is available), showing similar efficacy but with lower risks of hemorrhagic stroke and intracranial bleeding. They are therefore preferred over AVKs, but each has its own particularities. Thus, when deciding to prescribe a NOAC, the physician should be aware of these particularities in order to make the right therapeutic choice, which will finally ensure safety and efficacy to the patient.

## What does this article bring up for us?

This article highlights the important role played by anticoagulants in the prevention of AF-related strokes. It recalls the principle of NOACs and their specificities and provides the reader with practical information to guide him/her in the choice of a drug based on the patient's profile.

## INTRODUCTION

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque soutenue la plus fréquente dans la population générale. On estime que sa fréquence est en constante augmentation dans les pays développés, avec une prévalence de l'ordre de 3 % chez les adultes âgés de  $\geq 20$  ans (1). Cette prévalence augmente e.a. avec l'âge. D'autre part, la FA est un facteur de risque indépendant de décès, d'accident vasculaire cérébral (AVC). À ce titre l'arythmie est une cause majeure de morbi/mortalité (2).

Les études épidémiologiques estiment que le risque d'AVC dans ce contexte est multiplié par cinq, et que l'arythmie est la seule cause retenue pour expliquer 15 à 20 % des cas de thromboses cérébrales (3).

En conséquence, la prescription d'un anticoagulant (ATCO) permet la réduction des AVC et est un pilier important dans la prise en charge de patients en FA qui présentent par ailleurs des facteurs de risque pour cette complication. Comme on le sait, et de façon traditionnelle les premiers ATCO utilisés sont les anti-vitamines K (AVK) comme la warfarine. Depuis plusieurs années, les médecins ont la possibilité d'utiliser d'autres molécules orales également dénommées « nouveaux anticoagulants » (NOACs) ou autrement dénommé « anticoagulants oraux directs » (DOACs).

## QUELS PATIENTS ONT BESOIN D'UNE ANTICOAGULATION ?

Les patients en FA (paroxystique ou persistante) qui présentent des facteurs de risque dont l'insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle, un âge avancé, du diabète, une maladie vasculaire artérielle, et qui sont de sexe féminin sont plus à risque de présenter une thrombose cérébrale. Lorsque l'on s'adresse à cette population, la prescription d'un ATCO est donc vivement recommandée puisqu'elle réduit les risques d'AVC de manière substantielle. Les recommandations internationales tant européennes qu'américaines privilégient l'utilisation systématique d'un score de risque pour guider le prescripteur vers la prescription d'un ATCO. Cette échelle de risque appelée CHA2DS2-

VASc (qui reprend les facteurs cités plus haut) permet au médecin de définir pour chaque patient son score de risque personnel (4). Ce score a été introduit en 2010 et son utilisation systématique est recommandée (classe I) par l'ESC et l'AHA. Basé sur ce score de 9 points, les ATCO sont indiqués (en l'absence de contre-indication) chez les patients de sexe masculin dont le CHA2DS2-VASc est de  $\geq 2$ , et de  $\geq 3$  chez les femmes. Un ATCO est à considérer mais non obligatoire chez les patients de sexe masculin dont le score est de 1, ou féminin dont le score est de 2 par ailleurs. Un ATCO expose à des hémorragies. Pour cette raison, il est important de considérer ce risque avant de le prescrire. Ce risque de saignement peut être estimé grâce à l'utilisation de différents scores dont le HAS-BLED. Son utilisation systématique avant prescription est également supportée par les recommandations internationales (5). Parmi les différents facteurs reconnus pour exposer à un sur-risque on considère qu'une hypertension artérielle non contrôlée (tension artérielle systolique  $> 160$  mmHg), la présence d'une insuffisance rénale (IR) avec une créatinine  $\geq 2,3$  mg par décilitre, la présence d'une cirrhose, d'antécédents d'AVC ou d'hémorragie, des INR instables sous AVK, des patients âgés de plus de 65 ans, l'abus d'anti-inflammatoires, la prise d'aspirine, et la prise régulière d'alcool avec une consommation  $> 8$  verres/semaine contribuent à une augmentation ce risque de saignement. Rappelons que le risque hémorragique n'est pas une contre-indication définitive à l'utilisation des anticoagulants mais pousse le prescripteur à revoir tant l'indication que le dosage du médicament qui sera donc prescrit.

## OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR L'ANTICOAGULATION D'UNE FIBRILLATION AURICULAIRE

Les options thérapeutiques à disposition pour prévenir les risques thrombo-emboliques des patients avec FA sont de deux catégories : les AVK (type warfarine, phenprocoumone, ou acenocoumarol), et les NOACs/DOACs. Il existe actuellement quatre drogues issues de cette dénomination : le dabigatran (Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®), l'apixaban (Eliquis®), l'Edoxaban

(Lixiana®). Le dabigatran est une antithrombine, les 3 autres des anti-Xa. L'aspirine qui fut utilisée un certain temps dans la prévention de l'AVC chez les patients avec FA peut augmenter paradoxalement le risque de thrombose chez les patients âgés, et expose à des risques hémorragiques non justifiés et n'est donc plus recommandée dans cette indication.

### LES ANTI-VITAMINES K

La warfarine est utilisée depuis les années 1950. Les méta-analyses ont démontré qu'elle réduisait significativement le risque d'AVC de deux tiers, et le risque de mortalité d'un quart comparé à des patients traités par aspirine ou placebo (6). Pour ces raisons, la warfarine a été et reste utilisée. Compte tenu du nombre important de limitations dans l'utilisation de cette drogue, il a paru important de mettre sur le marché d'autres médicaments qui peuvent contourner les problèmes rencontrés avec la warfarine. Pour rappel, l'AVK présente un début et une fin d'action lente, une fenêtre thérapeutique étroite nécessitant des ajustements des doses en fonction de monitoring sanguins (INR). Par ailleurs elle comporte de nombreuses interactions médicamenteuses qui peuvent compromettre son efficacité. D'autres interactions de type alimentaire sont également à craindre et peuvent conduire à imposer aux patients certaines restrictions diététiques. Lorsque le patient présente au moins 70% du temps des INR thérapeutiques, on continue à considérer que ce traitement est acceptable, efficace et sécuritaire. Toutefois pour bon nombre de patients, cet objectif n'est pas atteint et impose de trouver d'autres alternatives thérapeutiques. Les anti-vitamines K restent toutefois indiqués en cas de pathologie valvulaire (sténose mitrale sévère, ou prothèse valvulaire mécanique), et d'insuffisance rénale sévère (y compris les patients en dialyse).

### LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS

Les avantages des NOACs sont nombreux. Ils consistent en une efficacité quasi immédiate après une prise, des propriétés pharmacocinétiques prédictibles. Il n'y a pas de nécessité de monitoring pour ajuster les doses, donc moins de travail, d'impact sur la qualité de vie des patients et possiblement une meilleure compliance. On ne connaît pas d'interactions alimentaires mais il existe toutefois quelques interactions médicamenteuses qu'il est important de connaître (exemple verapamil et dabigatran).

Les études de qui ont mené ces nouveaux anticoagulants sur le marché ont démontré qu'ils étaient au moins aussi efficaces que leur comparateur (warfarine) dans la prévention des AVC ou des embolies périphériques chez les patients avec de la FA non valvulaire. Dès lors les sociétés savantes ont considéré qu'il était recommandé d'utiliser ces ATCO plutôt que la warfarine chez les patients non encore traités (naïf de tout anticoagulant) (7). Ceci est resté en accord avec l'absence de contre-indications. Les patients instables sous AVK (<70% du temps avec INR thérapeutiques) sont également des candidats pour les NOACs. Chez ces derniers donc, un changement de molécule est indiqué.

### COMPARAISON ENTRE LES NOACS

Les méta-analyses qui ont étudié les quatre NOACs versus la warfarine montrent une diminution significative des risques d'AVC, des risques d'embolies périphériques (8). Il est à noter que ce bénéfice clinique est majoritairement gagné grâce une réduction du risque d'AVC hémorragique et non d'origine ischémique. On constate en effet des taux comparables d'AVC ischémiques entre les différents groupes. Seul le dabigatran 300 mg/j semble faire un peu mieux. Par ailleurs il y a également une diminution très importante des hémorragies intracrâniennes sous NOACs. Il s'agit d'une complication rare mais majeure dans l'utilisation d'un ATCO. Le risque de saignements gastro-intestinaux semble être majoré alors qui ne semble pas exister de différences majeures en termes de risque d'hémorragie grave entre les différentes molécules. Il y a également une tendance à la réduction du risque de mortalité avec les nouveaux anticoagulants sans que ce bénéfice soit très statistiquement significatif. À noter que la réduction du risque d'AVC et d'embolies systémiques est consistant à travers tous les sous-groupes de patients. Il y a une réduction relative plus importante des hémorragies majeures sous NOACs par rapport à la prise d'AVK lorsque les INR sont < 66 % du temps dans la fenêtre thérapeutique choisie, ce qui est finalement souvent le cas. Les études comparant des plus faibles doses de dabigatran (110mg 2x par jour) et d'edoxaban (30mg 1x) montrent qu'à ces dosages le taux d'AVC ou d'embolies périphériques semble être comparable aux AVK ; mai le bénéfice obtenu avec ces faibles doses est surtout lié à la baisse des AVC hémorragique. Ces doses réduites s'illustrent également par une baisse significative des risques d'hémorragies de toutes origines.

### EN PRATIQUE : QUEL NOAC POUR QUELS PATIENTS ?

Les résultats obtenus des études de phase 3 des NOACs sont comparables. Il est important de rappeler qu'il n'existe actuellement aucune comparaison directe entre ces molécules, ce qui est une limite majeure et complique la tâche des médecins qui voudraient orienter leur choix vers la molécule qui offre un rapport bénéfice/risque le plus avantageux. Il faut noter que les populations étudiées dans ces études étaient relativement différentes, ce qui renforce l'hétérogénéité de ces essais cliniques et périlleux des comparaisons post-hoc. Pour exemple, les risques d'AVC évalués à l'époque par le précédent score de risque CHADS2 étaient dans l'étude de ROCKET-AF (rivaroxaban) de 3,5 alors qu'il n'était que de 2,1 dans l'étude RE-LY (dabigatran), ARISTOTLE (apixaban). À noter également que le contrôle moyen des INR était de 55 % dans ROCKET-AF contre >60% pour les trois autres études. Ceci est un signe indirect du statut médical de ces patients que l'on peut considérer comme « plus malades » dans ROCKET-AF que dans les 3 autres essais cliniques. Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'y a donc *a priori* pas plus de bienveillance à accorder à l'une ou l'autre. Ceci va dans le sens des recommandations internationales qui ont choisi de mettre sur le même pied d'égalité l'ensemble de ces

ATCO. Toutefois, au niveau d'un patient, connaissant son statut clinique, les spécificités de ces NOACs, le clinicien peut isoler l'une ou l'autre molécule qui conviendra davantage à son patient.

#### AVC/AIT

Les patients ayant déjà vécu un AIT/AVC alors qu'ils étaient traités par warfarine (contrôles des INR satisfaisant >70 % du temps) sont des situations vécues en salle d'urgence. L'agent qui possède une supériorité plus importante dans la prévention des AVC et particulièrement chez les patients qui ont déjà vécu ce type de complication est le dabigatran à la dose de 150mg 2x/jour. Ce dernier peut donc représenter un choix judicieux.

#### RISQUE HÉMORRAGIQUE

Des cas d'hémorragies majeures sous NOACs ont été rapportés tant dans les premiers essais cliniques, que lors d'études « vie réelle ». Devant un patient avec un haut risque d'hémorragie gastro-intestinale, la logique ira vers la prescription d'un NOAC dont les études ont montré que ce risque était plus faible. Il est donc préférable dans ces conditions d'utiliser de l'apixaban 5mg 2x ou le dabigatran 110 2x. Ces deux molécules ont un risque hémorragique gastro-intestinal similaire à celui de la warfarine. Les autres NOACs y compris le dabigatran à la dose normale de 300 mg par jour ont démontré des plus hauts taux d'hémorragies digestives (9). En ce qui concerne des patients avec un haut risque global d'hémorragie majeure comme démontré par un score HAS-BLED  $\geq 3$ , on préférera le dabigatran 110 2x, l'apixaban en full dose ou l'edoxaban 60 ou 30mg 1x. Ces trois molécules démontrent un profil sécuritaire supérieur aux autres traitements et dosages tout en conservant une efficacité quasi équivalente à celle des AVK. Notons qu'une source d'hémorragie qui a été corrigée, autorise *a priori* la réintroduction de tous les NOACs.

#### CONTRE-INDICATIONS

Des contre-indications sont communes aux NOACs : grossesse, <18 ans, allaitement, FA valvulaire significative (sténose mitrale, prothèse mécanique), IR sévère ou dialyse, maladie hépatique avancée (Child-Pugh stade C), maladie digestive active et saignements. Le Xarelto® est contre-indiqué au stade Child-Pugh B. L'apixaban ne sera pas prescrit en cas d'intolérance au lactose. Par ailleurs, les 4 NOACs sont des substrats de la glycoprotéine P (GlycP), mais le dabigatran est le seul à ne pas subir de transformation par le CYP450 (CYP3A4). La dronedarone (non disponible en Belgique) est un compétiteur puissant pour la glycP pour le dabigatran et le rivaroxaban, et ne devrait pas être utilisé conjointement avec ces anticoagulants. Le verapamil interagit avec le dabigatran. Le verapamil est très utile dans le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de FA permanente. Il faut espacer les prises de ces médicaments ou l'éviter en cas d'usage incontournable de l'antiarythmique avec le dabigatran.

Il sera déconseillé d'utiliser les NOACs en présence d'inhibiteurs puissants de la GlycP comme le ketoconazole, l'itraconazole, la cyclosporine, le tacrolimus. Il n'est pas recommandé d'utiliser le rivaroxaban ou l'apixaban avec ces molécules, y compris avec les inhibiteurs des protéases HIV. Les stimulants de la GlycP/CYP450 comme la rifampicine, le millepertuis ne peuvent être associés aux NOACs.

#### ÂGE ET POIDS DES PATIENTS

L'efficacité des NOACs est similaire voire supérieure chez les >75 ans. En contrepartie on observe des risques hémorragiques (surtout digestifs) plus élevés. La baisse de la GFR chez le sujet âgé détermine son profil de risque. Un risque plus élevé est observé avec le dabigatran, alors que l'apixaban dont l'élimination rénale est plus faible présente un profil de sécurité plus avantageux. Le rivaroxaban ne subit pas d'adaptation de dose dans selon le poids ou d'âge. L'apixaban est utilisé à 5mg/j en présence d'au moins deux caractéristiques suivantes : âge  $\geq 80$  ans, poids  $\leq 60$  kilos, créatinine sérique  $\geq 1.5$ mg/dl. Le dabigatran est réduit à 2x110mg/j chez les patients de plus de 80 ans. L'edoxaban est réduit à 30mg en cas de faible poids également. On ne connaît pas par ailleurs la réponse pharmacologique des patients très obèses (IMC >30 kg/m<sup>2</sup> ou >100 kilos). Pour le dabigatran, dans l'étude RECOVER (10) son action est moins efficace chez les grands obèses.

#### PATIENTS PRÉSENTANT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

Un point important à considérer chez certains patients sous anticoagulants est la présence d'une insuffisance rénale (IR). La présence d'une IR sévère, expose à un risque plus élevé d'AVC lorsque le patient est en FA comparativement à des patients qui ont une fonction rénale normale (11). Il est important de rappeler que les AVK peuvent être utilisés chez les patients avec IR (sauf contre-indications) y compris en dialyse. Ceci est lié au fait qu'une très faible fraction de la warfarine est éliminée par les reins. Toutefois les risques hémorragiques élevés imposent à la prudence et à considérer le bénéfice obtenu par la prescription de l'AVK. À l'inverse des AVK, les NOACs ont une élimination rénale plus importante : 80 % pour le dabigatran, 50 % pour l'edoxaban, 33 % pour le rivaroxaban, et 27 % pour l'apixaban (12). En conséquence, les patients traités alors qu'ils présentent une IR sont à risque d'une concentration en anticoagulants plus élevée, ce qui en retour augmente le risque hémorragique. Les NOACs utilisés lors des études de phase 3 ont exclu d'ailleurs les patients avec de l'insuffisance rénale avancée. Actuellement, on peut considérer qu'il n'y a pas de données validant l'utilisation de telles molécules chez les patients dont la clearance est <30 ml/min. Il en va de même pour les patients en hémodialyse. Les AVK restent un premier choix oral dans ce sous-groupe de patients. L'apixaban et le rivaroxaban sont toutefois « autorisés d'utilisation » en cas de clearance de la créatinine aussi basse que 15 ml/min mais à dose réduite, avec suivi rapproché des patients. Le dabigatran reste contre-indiqué en cas d'IR sévère et terminale (clearance <30ml/min  $\rightarrow$  AUCx6).

## DYSPEPSIE ET TROUBLES GASTRIQUES

Le moment de la prise d'un anticoagulant par rapport au repas ne modifie pas son efficacité sauf pour le rivaroxaban. Prendre ce dernier au moment des repas améliore sa biodisponibilité et son efficacité. On doit savoir que le dabigatran peut causer, ou aggraver une dyspepsie et conduire à conseiller sa prise avec des aliments. Cette dyspepsie est liée à la présence de l'acide tartrique dans l'enrobage de la gélule mais n'est pas un facteur prédictif d'hémorragie digestive haute. Les effets secondaires gastro-intestinaux du dabigatran sont supérieurs à ceux relevés lors d'un traitement par AVK. On estime qu'environ 10 % des patients développent une dyspepsie sous dabigatran. Cet élément est important à prendre en compte car il contribue bien entendu à la non-compliance thérapeutique et l'arrêt du traitement (13). Comme mentionné avant, la prise d'aliments solides ou liquides au moment d'avaler le dabigatran réduit ce risque d'effet secondaire et permet dans la majorité des cas de poursuivre le traitement. Dans le cas d'une dyspepsie « réfractaire », il est donc parfois utile d'utiliser un autre ATCO qui ne présente pas cet effet secondaire.

## GASTROSTOMIE/SONDE NASO-GASTRIQUE

Hormis le Pradaxa®, les NOACS peuvent être concassés et administrés à travers une sonde nasogastrique, une gastrostomie. Le Pradaxa® est contenu dans des gélules, et ouvrir cette gélule majore la biodisponibilité de la drogue de 75%, et donc expose le patient à des risques hémorragiques.

## NÉCESSITÉ D'UTILISER UNE ANTI-AGRÉGATION PLAQUETTAIRE

Environ 20 millions d'individus aux USA et en Europe présentent de la FA. Un quart présente une maladie coronaire, et 1/10 nécessite une revascularisation. Tout comme la FA, la coronaropathie augmente avec l'âge. L'aspirine, le clopidogrel, le prasugrel, ou le ticagrelor sont utilisés en cas d'angioplastie coronaire. Le traitement d'une coronaropathie revascularisée est couramment utilisé chez des patients qui par ailleurs sont en FA et conjointement mis sous ATCO. Comme on s'en doute, il existe de nombreuses combinaisons possibles en termes de dosage, de type de molécule, de durée de traitement... On retiendra qu'une double anti-agrégation plaquettaire (DAP) est plus efficace qu'une anticoagulation dans la prévention de la thrombose de stent mais qu'une triple thérapie (DAP + ATCO) expose à un risque hémorragique plus important après angioplastie coronaire (14)! Bref, on est face au dilemme de protéger un cerveau, ou un stent. Notons aussi qu'une DAP était un facteur d'exclusion de ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE, mais que la triple thérapie a été utilisée chez ~5% des patients dans RE-LY. Comment évoluent les patients sous ATCO et antiagrégants? Cette situation clinique a été étudiée dans plusieurs grands essais cliniques comme par ex. PIONEER-AF (rivaroxaban 2.5mg 2x + inhibiteur du PY12 sans aspirine vs AVK + DAP) ou REDUAL-PCI (15) (dabigatran 110/150 2x + inh. du PY12 sans aspirine vs warfarine + DAP) où l'objectif primaire

était d'évaluer principalement les risques hémorragiques et non les risques d'embolies. Précisons que la dose de rivaroxaban de PIONEER-AF était plus faible que celle qui avait fait ses preuves dans ROCKET-AF. Par rapport à la triple thérapie, l'usage de doses réduites de rivaroxaban, ou de dabigatran s'est accompagné d'une baisse conséquente des hémorragies (majeures et de tous types). Bénéfice obtenu d'ailleurs sans baisse d'efficacité. Le rivaroxaban a également été associé à une baisse de la mortalité/et ou de ré-hospitalisation. L'étude AUGUSTUS (16), très récemment publiée confirme que l'apixaban associé à un inh. des P2Y12 mais sans aspirine présente également un profil sécuritaire en réduisant les risques de saignement, de décès ou hospitalisation comparé à la warfarine. Si une situation nécessite des antiagrégants plaquettaire (infarctus, stent), le choix de l'ATCO sera donc orienté vers un NOAC plutôt que la prise d'un AVK. Ce NOAC sera le Pradaxa® 150 2x, le Xarelto® 15 1x ou l'Eliquis® 5 2x. Le clopidogrel sera l'inhibiteur des P2Y12 de premier choix avec l'aspirine. Le ticagrelor est à réserver chez des patients à haut risque ischémique, alors qu'on évitera le prasugrel. Une triple thérapie (ATCO + PY12 + aspirine) dès la sortie de l'hôpital représente également une option raisonnable chez des patients bien sélectionnés à haut risque ischémique, mais à bas risque hémorragique. On veillera particulièrement à ne garder cette triple thérapie que pour une courte période, (3 mois environ en cas de syndrome coronaire aigu), et de couvrir le patient par des IPP.

## ANTIDOTES

Une hémorragie menaçant le pronostic vital, une chirurgie urgente chez des patients sous ATCO sont des situations qui émaillent le destin de nombreux patients. Dans ces cas, il est important de pouvoir reverser l'action de l'anticoagulant dans les minutes qui suivent la prise de décision. Certains médecins, des patients préféreront donc une molécule disposant d'un antidote. L'idarucizumab (Praxbind®) (17) est le premier antidote à pouvoir être utilisé en cas de nécessité. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal secondairement humanisé et qui se lie spécifiquement au dabigatran (meilleure affinité que pour la thrombine) et n'a aucune autre utilité en dehors de cette indication. L'inhibition du Pradaxa® qui a été étudiée dans l'essai clinique RE-VERSE AD est totale, immédiate et durable après l'injection. C'est le seul antidote de NOAC actuellement disponible. L'andexanet est l'agent de réversion des anti-Xa (rivaroxaban ou apixaban) qui a été étudié dans l'essai clinique ANNEXA-4 (18). Son utilisation en cas d'hémorragie entraîne une réduction significative de l'activité anti-Xa et un contrôle satisfaisant de l'hémostase dans plus de 80% des patients. Ce traitement est non disponible actuellement.

## COMMODITÉS PERSONNELLES

Un patient qui préfère prendre une dose par jour se verra proposer spécifiquement des molécules qui le permettent (rivaroxaban, edoxaban). Le conditionnement, la taille des comprimés peuvent avoir de l'importance pour certains patients, comme ceux qui voyagent souvent et pour qui une grosse boîte (Pradaxa®) n'est pas très pratique.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Nous disposons d'une gamme très large d'anticoagulants que le médecin doit utiliser dans la prévention des thromboembolies liées à la fibrillation auriculaire. Le choix se porte de préférence pour les NOACs comme recommandé par les Guidelines. Il est difficile de recommander l'une ou l'autre molécule par ailleurs. Il n'y a en effet pas de comparaison directe entre ces substances ce qui rend peu scientifique le fait d'affirmer qu'une ou l'autre serait à privilégier. Le choix opéré par le médecin doit être guidé par le profil du patient (âge, poids, risque ischémique, hémorragique, etc.), et plus simplement par certaines considérations très terre-à-terre et qui font que telle ou telle pilule sera mieux acceptée qu'une autre (taille du comprimé, taille de la boîte, une ou deux prises/jour).

## RÉFÉRENCES

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129: 837–847.
2. Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983–988.
3. Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987; 147: 1561–1564.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130: 2071–2104.
5. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093–1100.
6. Hart RG, Pearce LA and Aguilar MI. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
7. Atrial fibrillation 2016. ESC clinical practice guidelines. *Eur Heart J*. 2016; 37, 2893–2962 doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
8. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, *et al.* Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012; 43: 3298–3304.
9. Savelieva I and Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2014; 37: 32–47.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar A *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361:2342-2352.
11. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, *et al.* Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 625–635.
12. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, *et al.* Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017; 38(12). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw069.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–1151.
14. Sorensen R, Hansen M. *et al.* Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009; 374: 74.
15. Cannon C, Bhatt D., Oldgren J. *et al.* Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-24.
16. Lopes R, Heizer G, Aronson R, *et al.* Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1509-24.
17. Pollack C, Reilly P, van Ryn J. *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017; 377:431-441
18. Connolly S, Crowther M, Eikelboom J *et al.* Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019; 380:1326-1335.

## CORRESPONDANCE

Pr. CHRISTOPHE SCAVÉE

Responsable de l'Unité de Rythmologie  
Cliniques Universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles  
christophe.scavee@uclouvain.be

# daflon<sup>®</sup> 500

MICRONISÉ

Maladie veineuse chronique

Maladie hémorroïdaire

Prix public (= à charge du patient)

180 comprimés € 48,87

120 comprimés € 35,98

90 comprimés € 30,72

60 comprimés € 22,75

30 comprimés € 14,23



NOUVEAU  
**180**  
COMPRIMÉS

**3 MOIS DE TRAITEMENT**  
= avantageux pour vos patients

**DENOMINATION DU MEDICAMENT** Daflon 500 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Fraction flavonoïque purifiée, micronisée (500 mg) comprenant 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïdes exprimés en hespéridine. Pour la liste complète des excipients, voir le résumé des caractéristiques du produit. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés ovales, de couleur saumon. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** - Traitement des manifestations de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, fonctionnelle ou organique: sensation de pesanteur, douleur, crampes nocturnes, œdème, troubles trophiques. - Traitement de la crise aiguë de la maladie hémorroïdaire, et proposé dans le traitement de fond des manifestations fonctionnelles et objectives de la maladie hémorroïdaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie** : **Maladie veineuse** Posologie usuelle: 2 comprimés par jour en une prise ou deux prises séparées, au moment des repas. - **Maladie hémorroïdaire** **Crise aiguë** : 6 comprimés par jour pendant les quatre premiers jours, puis 4 comprimés par jour pendant trois jours. **Traitement de fond** : 2 comprimés par jour. **Mode d'administration** Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du produit. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**\*\* L'administration de ce produit en traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire ne dispense pas du traitement spécifique des autres maladies anales. Si les symptômes ne cèdent pas rapidement, un examen proctologique doit être pratiqué et le traitement doit être revu. **INTERACTION(S)\*\*** aucune interaction n'a été rapportée jusqu'à ce jour. **GROSSESSE / ALLAITEMENT\*\*** Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Daflon 500 mg pendant la grossesse. On ne sait pas si la substance active / métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Daflon 500 mg en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. **FECONDITE\*\* EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES\*\* EFFETS INDESIRABLES**: Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables rapportés avec Daflon durant les essais cliniques sont d'intensité modérée. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement). Les effets ou événements indésirables suivants ont été rapportés et sont classés en fonction de la fréquence suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ); très rare ( $< 1/10.000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles); Affections du système nerveux : *rare*: vertiges, céphalées, malaise. **Affections gastro-intestinales** : *fréquent*: diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement – *peu fréquent*: colite. – *Fréquence indéterminée*\*: douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *rare*: prurit, rash, urticaire – *fréquence indéterminée*\*: œdème isolé du visage, des lèvres, des paupières. Exceptionnellement œdème de Quincke. \*Expérience rapportée après la commercialisation. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **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](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 Louvigny-Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **SURDOSAGE\*\*** L'expérience de surdosage avec Daflon est limitée. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés en cas de surdosage sont des troubles gastro-intestinaux (tels que : diarrhée, nausée, douleur abdominale) et des réactions cutanées (prurit, rash). Le traitement d'un surdosage doit consister en un traitement symptomatique. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES\*\*** Veinotonique et vasculoprotecteur. Daflon 500 mg exerce une action sur le système vasculaire de retour : au niveau des veines, il diminue la distensibilité veineuse et réduit la stase veineuse ; au niveau de la microcirculation, il normalise la perméabilité capillaire et renforce la résistance capillaire ; au niveau lymphatique, il augmente le débit lymphatique. **PRESENTATION\*\*** Boîte de 30, 36, 60, 90, 120 et multipack de 180 (2 boîtes de 90) comprimés pelliculés. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Belgique : BE145153 ; G.H. Luxembourg : 2008079860. **MODE DE DELIVRANCE** Libre. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** date de l'approbation: 01/2019 \*\*pour une information complète, se référer au RCP. BF DN NA 01 19 - Date d'approbation du RCP abrégé : 04/02/2019. BF 19 DN C2 EU PP - Date d'approbation de l'information médicale: 28/02/2019.



# L'épreuve d'effort en cardiologie, pour qui ? pourquoi ? comment ?

Agnès Pasquet

## Cardiac stress test: For whom? Why? How?

This article reviews the main indications for stress testing and the different kinds of stress tests that can be performed in patients in the cardiological setting.

### KEY WORDS

Exercise stress test, pharmacological stress test

## What is already known about the topic?

Exercise stress tests are routinely used for the diagnosis of coronary artery disease.

## What does this article bring up for us?

This article reviews the different kinds of stress tests, along with their indications and conduct.

Cet article revoit les principales indications de l'épreuve d'effort et les spécificités des différentes formes d'épreuve d'effort qui peuvent être réalisées chez les patients en cardiologie.

## Que savons-nous à ce propos ?

L'épreuve d'effort est un examen couramment utilisé en cardiologie principalement pour le diagnostic de la maladie coronaire.

## Que nous apporte cet article ?

Cet article revoit les différents types d'examen de stress et leur indications et déroulement.

L'épreuve d'effort est un des examens clé du diagnostic en cardiologie. Il existe de nombreuses indications que nous allons subdiviser en deux grandes catégories : les indications liées à la maladie coronaire et les indications non coronaires. Abordons dans cette première partie les indications liées à la maladie coronaire.

L'épreuve d'effort reste actuellement l'examen de référence dans le diagnostic de la maladie coronaire. Ses indications principales sont :

- Détection d'une atteinte coronaire en cas de symptômes compatibles avec une angine de poitrine (par exemple une douleur rétrosternale survenant lors d'un effort)
- Détection d'une atteinte coronaire en présence de facteurs de risque pour une maladie coronaire avec une symptomatologie évocatrice d'une atteinte cardiaque (dyspnée d'effort par exemple)
- Stadification du risque dans le décours d'un syndrome coronarien aigu
- Dépistage chez des patients coronariens avec ou sans symptomatologie évocatrice d'angor ou équivalents.

Le principe de l'épreuve d'effort est simple. Lorsque qu'un territoire myocardique est nourri par une artère sténosée, le flux sanguin ne peut augmenter de façon à répondre à la demande en oxygène nutriment du myocarde à l'effort. Cette débalace entre les apports et les besoins est responsable d'une ischémie dans le territoire nourri par l'artère sténosée. L'ischémie myocardique se traduit d'abord par des anomalies métaboliques, puis une altération de la relaxation du myocarde (fonction diastolique), suivie d'une altération de la contraction (détectée en échographie de stress par exemple) ensuite surviennent les anomalies électriques

(détectées par l'ECG lors de l'épreuve d'effort) et finalement la douleur d'angine de poitrine.

Le but de l'épreuve d'effort est d'augmenter le travail cardiaque et la fréquence cardiaque et donc la consommation en oxygène du myocarde et de révéler une ischémie qui va se traduire par des modifications électriques (ECG).

L'épreuve d'effort est un test fonctionnel c'est-à-dire qui va mettre en évidence les conséquences d'une sténose (l'ischémie). Il s'oppose en cela aux examens d'imagerie (scanner coronaire par exemple) qui permettent de visualiser directement la présence d'une sténose coronaire mais ne donnent aucune information sur les conséquences fonctionnelles de cette sténose.

Lorsqu'on évoque la réalisation d'une épreuve d'effort, plusieurs questions doivent être posées.

- Existe-t-il des contre-indications à l'examen ? Par exemple, angor instable, péricardite, troubles du rythme non contrôlé, troubles ioniques...hypertension.... ?
- Quel est le but de l'examen ? Dépistage d'une maladie coronaire ou pour des patients coronariens savoir s'il existe une ischémie myocardique sous traitement ou une ischémie myocardique dans l'absolu, ceci peut expliquer le choix de réaliser l'examen avec le traitement anti angoreux ou sans le traitement anti angoreux.
- Le patient est-il capable d'effectuer un effort physique ? Des raisons orthopédiques (arthrose, prothèse de genou...), respiratoires (BPCO...), vasculaires (claudication intermittente...), neurologiques (hémiplégie...) peuvent diminuer la capacité à l'effort du patient. Un stress pharmacologique sera dès lors proposé (voir ci-dessous).
- L'électrocardiogramme sera-t-il interprétable ? Un bloc de branche gauche, un rythme électro entraîné (pace maker) par exemple rendent l'électrocardiogramme non interprétable. Une technique d'imagerie complémentaire (échographie ou scintigraphie) sera préposée en complément de l'effort.

En pratique, après un examen clinique, une anamnèse comprenant les raisons de l'examen, les antécédents et les médicaments, des électrodes (représentant les 12 dérivations de l'électrocardiogramme) sont placées sur le torse du patient. Elles vont permettre de suivre le tracé durant l'effort. Un tensiomètre est également installé pour le suivi de la tension artérielle au cours de l'examen. L'effort sera réalisé le plus souvent sur un vélo (cycloergomètre) ou le patient va devoir pédaler contre une charge croissante exprimée en watts. La charge est en général augmentée de 20 watts/minute (il existe plusieurs protocoles). Une alternative est de demander au patient de courir sur un tapis dont la pente et la vitesse sont progressivement majorées.

Les 2 types d'exercice ne sont pas équivalents. Sur un tapis, le patient porte son propre poids alors que sur le vélo il est assis et ne porte donc pas son poids durant l'effort. En Europe, c'est majoritairement le vélo qui est utilisé alors qu'aux Etats Unis, c'est le tapis qui prime. Enfin il existe également des ergomètres à bras (le patient actionne le pédalier avec les bras) qui peuvent être utilisés dans certains cas où le patient est incapable d'effectuer un effort avec les jambes.

L'effort est poursuivi jusqu'à atteindre la fréquence cardiaque maximale définie en fonction de l'âge du patient, l'épuisement ou un des critères d'arrêt (par exemple un sus décalage ou un sous décalage sur l'électrocardiogramme, des troubles du rythme, une hypotension ou hypertension...). L'interprétation de l'électrocardiogramme se base sur les modifications du segment ST lors de l'effort (Figure 1). Un sous décalage de 1 mm du segment ST est considéré comme un signe d'ischémie myocardique mais d'autres éléments sont aussi pris en compte pour l'interprétation de l'épreuve d'effort : apparition d'une douleur précordiale lors de l'effort, capacité physique (charge soutenue), adaptation de la tension artérielle durant l'effort, apparition de troubles du rythme...

La sensibilité et la spécificité de l'épreuve d'effort pour la détection de la maladie coronaire sont respectivement de 70 et 77%. C'est pourquoi, l'interprétation des résultats va aussi se faire en fonction du risque de probabilité de maladie coronaire chez le patient (par exemple un homme de 50 ans, fumeur et diabétique a un risque de maladie coronaire supérieur à celui d'une jeune femme de 25 ans sans facteur de risque).

Une technique d'imagerie peut être ajoutée à l'épreuve d'effort, le but est :

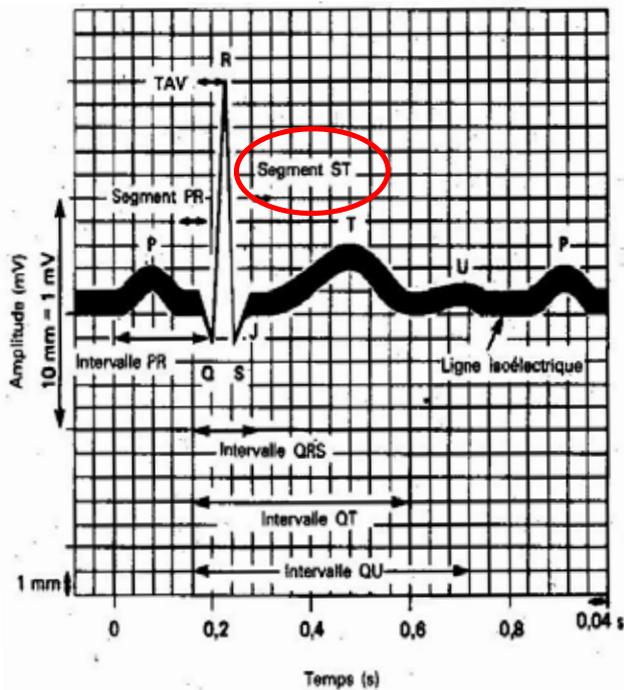
- d'augmenter la capacité diagnostique de l'examen ;
- localiser et quantifier les zones ischémiques ;
- permettre un diagnostic en cas d'ECG non interprétable.

Les principales indications des techniques d'imagerie sont :

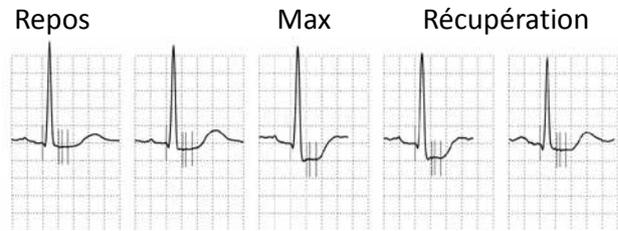
- ECG non interprétable (BBGc) ou difficilement interprétable (HVG) ;
- une douleur « angoreuse » avec une probabilité intermédiaire ou élevée d'être coronarienne ;
- les patients asymptomatiques avec de nombreux facteurs de risque ;
- les patients coronariens connus avec nouvelle symptomatologie ou nécessitant une nouvelle évaluation.

Les techniques d'imagerie qui peuvent être jointes à l'épreuve d'effort sont l'échographie et la scintigraphie myocardique.

**FIGURE 1.** Localisation du segment ST sur le tracé ECG (A), un sous-décalage > 1 mm ou 1mV est considéré comme un argument significatif pour une ischémie coronaire. (B) exemple d'un sous-décalage à l'effort.



A



B

L'échographie est une imagerie de contraction, c'est-à-dire que l'ischémie myocardique va se traduire par une diminution ou une absence de contraction dans le territoire myocardique nourri par l'artère sténosée. En pratique, une échographie est réalisée au repos et durant différents stades de l'effort avec une imagerie réalisée lors de l'effort maximal. Les images prises au repos sont comparées avec les images acquises lors de l'effort maximal. Une détérioration de la contraction au niveau d'une paroi myocardique signe la présence d'une ischémie au niveau de l'artère coronaire qui supplée ce territoire. La sensibilité pour la détection de la maladie coronaire est  $\pm 80-85\%$  et la spécificité  $\pm 84-86\%$ .

La scintigraphie est une imagerie de perfusion. Un traceur de médecine nucléaire, du technétium sestamibi ou du thallium est injecté en fin d'effort. La distribution du traceur est proportionnelle au flux sanguin dans l'artère. Une zone du myocarde nourrie par une artère sténosée va recevoir moins de traceur. Lors du passage sous la gamma caméra utilisée pour analyser le signal émis par le myocarde, l'absence de traceur va être imagée comme un « trou ». Une seconde imagerie sera effectuée « au repos » pour analyser la distribution du traceur au repos. La comparaison des imageries de repos et d'effort permet le diagnostic de l'ischémie. La sensibilité pour la détection de la maladie coronaire est  $\pm 85-70\%$  et la spécificité  $\pm 70-75\%$ .

En pratique, les deux techniques ont des avantages et des inconvénients mais peuvent être considérées

comme équivalentes pour le diagnostic de la maladie coronaire.

Pour les patients incapables d'effectuer un effort physique, un stress pharmacologique peut être proposé. Deux types d'agents pharmacologiques peuvent être utilisés avec des modes d'action différents. D'une part, le dipyridamole ou l'adénosine sont en quelque sorte des vasodilatateurs des artères coronaires saines : ils créent un « vol coronaire » des territoires sténosés vers les territoires sains entraînant une ischémie. Ils agissent sur la perfusion. Pour maximaliser leur efficacité, il faut supprimer la prise de café/thé 48 heures avant l'examen.

D'autre part, la dobutamine utilisée à dose croissante va augmenter la fréquence cardiaque, la contraction et la consommation d'oxygène du myocarde entraînant une ischémie dans les territoires suppléés par une artère coronaire sténosée. L'utilisation de dobutamine, nécessite l'arrêt des b-bloquant et anti calcique ralentisseurs au moins 48 heures avant l'examen.

Ces agents pharmacologiques sont toujours couplés à une technique d'imagerie : échographie, scintigraphie et plus récemment l'imagerie par résonance magnétique ou le scanner. Les associations les plus fréquemment utilisées sont l'échographie de stress sous dobutamine et la scintigraphie ou échographie de stress dipyridamole.

Enfin l'épreuve d'effort a également de nombreuses indications en dehors de la maladie coronaire dont quelques-unes sont listées ci-dessous :

- insuffisance cardiaque : l'épreuve d'effort couplée à une mesure de la consommation en oxygène (V02max) à une valeur pronostique dans l'insuffisance cardiaque ;
- évaluation de troubles du rythme : patient se plaignant de palpitations, troubles du rythme à l'effort, recherche de la survenue d'arythmies : tachycardie supra ventriculaire, fibrillation auriculaire... arythmies ventriculaires ;
- évaluation de trouble de conduction : bloc atrio-ventriculaire du premier et second degré, bloc atrioventriculaire complet... ;
- évaluation comportement d'un stimulateur cardiaque ou défibrillateur à l'effort ;
- évaluation de valvulopathies : sévérité des symptômes (dyspnée au moindre effort) répercussion hémodynamique d'une valvulopathie (échographie d'effort), évaluation de la sévérité des sténoses aortique... ;
- bilan des cardiomyopathies hypertrophiques : adaptation à l'effort ;
- revalidation cardiaque post chirurgie ;
- évaluation de la capacité physique : par exemple chez les patients avec une cardiopathie congénitale ou dans le cadre de la médecine sportive ou en vue d'exercice d'une activité professionnelle (pompiers).

## CONCLUSION

L'épreuve d'effort à de multiples utilisations en cardiologie mais son rôle principal reste la détection de la maladie coronaire.

## RÉFÉRENCE

Committee Members, Raymond J Gibbons, Gary J Balady, J Timothy Bricker, Bernard R Chaitman, Gerald F Fletcher, Victor F Froelicher, Daniel B Mark, Ben D McCallister, Aryan N Mooss, Michael G O'Reilly, William L Winters Jr, Task Force Members, Raymond J Gibbons, Elliott M Antman, Joseph S Alpert, David P Faxon, Valentin Fuster, Gabriel Gregoratos, Loren F Hiratzka, Alice K Jacobs, Richard O Russell and Sidney C Smith ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article A report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines) JACC 2002 , 40;8: 1531-1540

## CORRESPONDANCE

Pr. AGNÈS PASQUET

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Cardiologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

# Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

Julien Depaus

## Monoclonal gammopathy of undetermined significance

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is commonly diagnosed in the general population, particularly the elderly. The condition carries a risk of progression to myeloma or other lymphoproliferative disorders and, thus, warrants regular follow-up. MGUS patients can be risk-stratified based on both the amount and type of the monoclonal protein and light-chain ratio.

### KEY WORDS

Monoclonal gammopathy of undetermined significance, progression, risk factors

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance* – MGUS – dans la terminologie anglo-saxonne) est une anomalie biologique fréquemment retrouvée dans la population générale, en particulier chez le sujet âgé. Il s'agit d'un état préneoplasique pouvant précéder l'apparition d'un myélome multiple ou d'une hémopathie lymphoïde. Certaines investigations doivent donc être réalisées au diagnostic afin de ne pas méconnaître une hémopathie maligne sous-jacente. Un suivi prolongé sera ensuite assuré. Par ailleurs, même en l'absence d'hémopathies, la MGUS peut être responsable de diverses manifestations cliniques à ne pas méconnaître, d'où le concept nouveau de « Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance ». La MGUS peut également s'accompagner d'un risque accru de complications infectieuses, osseuses et thrombo-emboliques.

La MGUS est définie par la présence d'un pic monoclonal inférieur à 30 gr/l et d'une plasmocytose médullaire inférieure à 10% en l'absence d'atteinte organique (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses) en rapport avec la dysglobulinémie. L'immunoglobuline anormale est produite par un clone B, habituellement plasmocytaire en cas d'IgG ou d'IgA et lymphoplasmocytaire en cas d'IgM. Il s'agit d'un état préneoplasique avec risque d'évolution en myélome multiple (isotypes IgG et IgA) ou en lymphome non hodgkinien B (isotype IgM) (1).

L'incidence de la MGUS est estimée à 3.5% dans la population âgée de plus de 50 ans avec un âge médian au diagnostic de 72 ans. Cette anomalie est plus fréquente chez l'homme, dans la population noire ou en présence d'antécédents familiaux de MGUS ou de myélome multiple. L'obésité, l'exposition aux pesticides et aux radiations ionisantes seraient des facteurs favorisants. Une MGUS peut également être associée à des contextes infectieux, immunitaires ou inflammatoires. Elle est le plus souvent d'isotype IgG (70-75%), plus rarement IgM (15-20%), IgA (10%) ou à chaînes légères (2).

Le risque principal de la MGUS est la transformation soit en myélome multiple en cas d'isotype IgG ou IgA soit en Maladie de Waldenström ou autre hémopathie lymphoïde B indolente en cas d'isotype IgM. Si la MGUS est à chaînes légères, l'évolution peut se faire soit en myélome multiple, soit en maladie de dépôts de chaînes légères ou en amylose AL. Le risque annuel de transformation est évalué à 1% mais la stratification du risque peut être affinée par certains facteurs prédictifs. En effet, un pic supérieur à 15 g/L, un isotype non IgG et un rapport Kappa/Lambda anormal sont des facteurs de risque de progression. Un score de risque, développé par la Mayo Clinic basé sur ces 3 paramètres, peut facilement être calculé.

Celui-ci propose 4 catégories de risque : faible risque (0 point), risque intermédiaire faible (1 point), risque intermédiaire élevé (2 points) et risque élevé (3 points) avec un risque absolu de transformation à 20 ans évalué respectivement à 5%, 21%, 37% et 58%.

La MGUS est en général détectée de manière fortuite. Une fois identifiée et confirmée, une série d'examen sera réalisée. Le bilan sanguin devra comprendre les analyses suivantes : hémogramme, calcium, créatinine, électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation, dosage quantitatif des immunoglobulines et dosage des chaînes légères libres. Le bilan urinaire consistera en la recherche d'une protéinurie, réalisation d'une immuno-électrophorèse et d'un dosage des chaînes légères Kappa et Lambda. Un examen médullaire ne sera pas réalisé d'emblée en cas de pic IgG inférieur ou égal à 15 g/L, en l'absence de signes cliniques ou biologiques d'atteinte d'organes. En cas de pic IgA ou IgM, la réalisation d'un examen médullaire est recommandée. Un bilan radiologique osseux à la recherche de lésions lytiques chez un patient asymptomatique n'est pas nécessaire en cas de pic IgG inférieur ou égal à 15 g/L ou en cas de pic IgA inférieur ou égal à 10 g/L. Dans le cas contraire, un bilan radiologique osseux est recommandé (radiographies osseuses conventionnelles ou mieux, car plus sensible, un scanner osseux du corps entier). En cas de pic IgM, il est recommandé de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche notamment d'un syndrome tumoral ganglionnaire et/ou hépato-splénique (1).

Si un myélome multiple ou une autre hémopathie a été exclue, le médecin doit rester vigilant au nouveau concept de « gammopathie monoclonale de signification clinique » (GMSC). Dans ce cas, un clone B produit une immunoglobuline anormale responsable de symptômes cliniques, les plus souvent cutanés, neurologiques ou rénaux. Divers mécanismes physiopathologiques sont possibles, les plus fréquents étant le dépôt d'immunoglobulines anormales dans les tissus, une activité auto-anticorps, la formation d'immuns complexes, une activation du complément ou la production de cytokines. Dans certains cas, le mécanisme reste inconnu. Dans ces situations de « GMSC », un traitement antitumoral dirigé contre le clone B est nécessaire pour espérer résoudre les symptômes (3).

Les patients avec MGUS seront suivis à vie, vu le risque de transformation. Le suivi sera idéalement adapté à la classe de risque identifiée par le score de la Mayo Clinic. Après le bilan initial de la MGUS, tous les patients seront revus à 6 mois. Par la suite, les patients de risque faible pourront être suivis tous les 1 à 2 ans alors que les autres patients seront vus sur un rythme annuel. L'apparition de symptômes cliniques ou d'anomalies biologiques telles qu'anémie, hypercalcémie et/ou insuffisance rénale devront imposer la réalisation d'une ponction médullaire afin d'exclure une transformation (1).

La MGUS peut s'accompagner d'un risque infectieux accru, notamment au niveau des voies respiratoires, surtout en cas d'hypogammaglobulinémie associée. Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque seront proposées au

patient. Le clinicien sera également sensibilisé au risque accru de fractures et d'ostéoporose et il peut donc être approprié de proposer une densitométrie osseuse, particulièrement en présence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose. En cas de diminution avérée de la densité osseuse, des suppléments en calcium et vitamine D seront prescrits de même qu'un traitement par bisphosphonates. En cas de situation à risque de maladie thrombo-embolique veineuse, une prophylaxie devra être assurée (4)

Il n'y a pas d'indication de réaliser un dépistage à la recherche d'une MGUS chez un patient strictement asymptomatique. En effet, ce dépistage s'accompagnerait de coûts élevés pour la sécurité sociale et serait source d'anxiété pour les patients. Une électrophorèse doit par contre être réalisée systématiquement dans les situations suivantes : élévation des protéines sériques, anémie normocytaire d'étiologie incertaine, hypercalcémie, insuffisance rénale, élévation inexplicée de la vitesse de sédimentation, ostéopénie anormale pour l'âge, protéinurie inexplicée, polyneuropathie d'étiologie incertaine, infections répétées des voies respiratoires, hyper- ou hypogammaglobulinémie, lésions osseuses lytiques, symptômes d'hyperviscosité ou insuffisance cardiaque avec signes échographiques évocateurs d'amyloïdose (5).

En conclusion, la MGUS est une anomalie biologique fréquente, particulièrement chez les sujets âgés, mise en évidence grâce à l'électrophorèse des protéines. Un bilan initial doit être réalisé afin d'exclure une hémopathie maligne sous-jacente et apprécier le risque de progression. Le clinicien devra être vigilant à d'éventuelles manifestations cliniques en lien avec la MGUS. Une surveillance au long cours sera assurée et en cas de suspicion de transformation, le patient devra être référé à la consultation d'hématologie.

## RÉFÉRENCES

1. Van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H *et al.* The Clinical Relevance And Management Of Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance And Related Disorders: Recommendations From The European Myeloma Network. *Haematologica*. 2014 99: 984-996.
2. Vekemans MC, Caers J, Doyen C, Michaux L. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Louvain Med*. 2013 ;132 (2): 51-62
3. Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N *et al.* Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018 ;132(14):1478-1485
4. Atkin C, Richter A, Sapey E. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance ? *Clinical Medicine*. 2018 ; 18(5) : 391-396
5. Khouri J, Samaras C, Valent J, Mejia Garcia A, Faiman B, Mathur S *et al.* Monoclonal gammopathy of undetermined significance: A primary care guide. *Cleve Clin J Med*. 2019 Jan;86(1):39-46

## CORRESPONDANCE

**Dr. JULIEN DEPAUS**  
CHU UCL Namur Site Godinne  
Service d'Hématologie  
Avenue Therasse 1  
B-5530 Yvoir  
Julien.depous@uclouvain.be

# 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 sulfonuréé 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 sulfonurées, aux sulfamidés, - de diabète de type 1, - de pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique, - d'insuffisance rénale ou hépatique sévère : dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline, - de traitement par le miconazole (comme mentionné à la rubrique 4.5 du RCP), - d'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP).  **MISES EN GARDE\* :** Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfonurées, 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, sulfamidés, clarithromycine et AINS.  **Risque d'hyperglycémie :** - déconseillé: danazol; précaution d'emploi: chlorpromazine à fortes doses, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline, préparations à base de Millepertuis (Hypericum perforatum).  **Risque de dysglycémie :** précautions d'emploi: fluoroquinolones.  **Majoration de l'effet anticoagulant :** (par ex. warfarine) une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.  **GROSSESSE\* :** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci.  **ALLAITEMENT\* :** contre-indiqué.  **FERTILITE\*, EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES\* :** De possibles 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 sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont : céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer.  **Autres effets indésirables :** Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés : • Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : rash, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), et exceptionnellement, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). • Troubles hématologiques et du système lymphatique : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. • Troubles hépato-biliaires : élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. • Troubles visuels : des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. • Effets de classe : Comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'érythrocytémie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, 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 sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés.  **DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES :** 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 sulfonurée 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 hémostatiques indépendantes.  **PRÉSENTATIONS\* :** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60 mg en plaquette thermoformée.  **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles.  **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** BE354137.  **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale.  **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 03/2016 \*Pour une information complète se référer au RCP. BF DI NA 03 16.  **DATE D'APPROBATION SUR RCP ABRÉGÉ :** 1/04/2019.

# Immunothérapie : succès et perspectives

Jean-Francois Baurain

## Immunotherapy: successes and prospects

Immune checkpoint inhibitors, such as anti-PD1/PD-L1 antibodies, have changed the treatment of several cancers. The survival of cancer patients has drastically improved, with some of them showing complete and durable responses. A number of patients are likely to be cured of their metastatic cancer. This should encourage further research from academic or pharmaceutical teams in an effort to increase the efficacy of modern immunotherapy.

### KEY WORDS

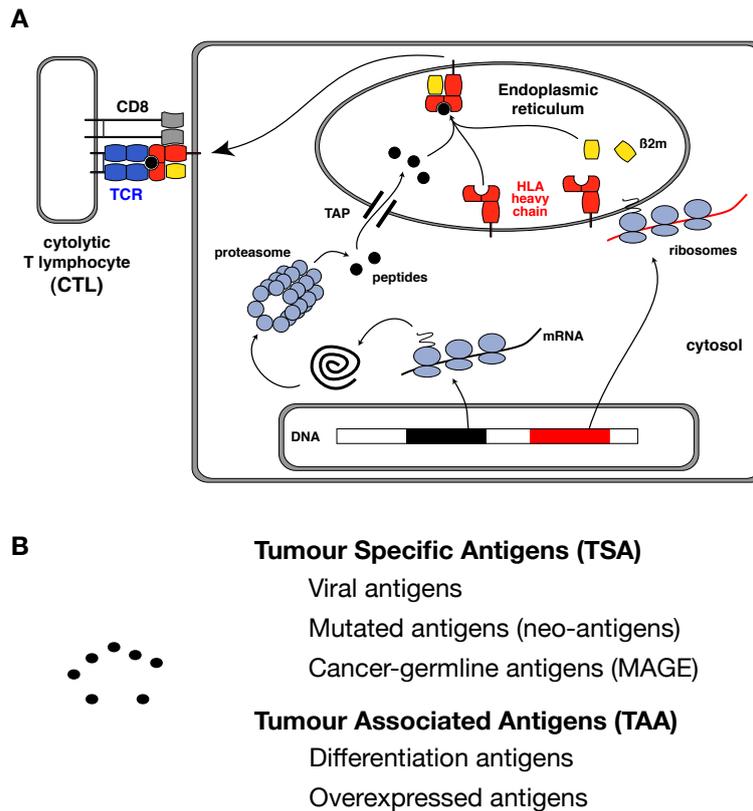
Immunotherapy, melanoma, PD-1, lymphocytes

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire tels que les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ont révolutionné le traitement des patients atteints de certains cancers. Le pronostic de vie de ces patients s'est amélioré et certains présentent des réponses complètes et durables. Ils sont probablement guéris de leur cancer métastatique. Ceci encourage les industries pharmaceutiques et les équipes de recherche universitaires à mener de nombreuses recherches afin d'améliorer encore l'efficacité de cette nouvelle forme d'immunothérapie.

L'utilisation de l'immunothérapie pour vaincre le cancer n'est plus une utopie. L'idée d'utiliser le système immunitaire des patients est apparue dès le milieu du 19<sup>ème</sup> siècle quand le Pr Virchow a constaté que les tumeurs étaient infiltrées par des lymphocytes. Les Docteurs Jenner et Coley ont alors injecté dans des tumeurs cutanées des extraits de bactéries à la vertu pro-inflammatoire afin de stimuler l'immunité des patients. L'immunothérapie intra-lésionnelle était née. Mais son utilisation exclusive pour les lésions cutanées, sa faible efficacité et les septicémies occasionnées ont eu raison de cette thérapeutique. D'autant plus que la radiothérapie puis la chimiothérapie prenaient leur essor. Au milieu du vingtième siècle, un regain d'intérêt pour l'immunothérapie anti-tumorale a été suscité par l'observation que les patients transplantés et donc sous haute dose d'immunosuppresseurs développaient plus de cancers. Cette observation conduit Burnet à proposer sa théorie de l'immunosurveillance. Il postula que notre système immunitaire détruisait régulièrement des tumeurs et que les cancers détectés cliniquement étaient le fruit d'un échec de cette surveillance (1). Il fallu attendre la fin du vingtième siècle et la découverte séminale du Pr Boon pour comprendre le mécanisme sous-jacent à cette reconnaissance (2). Les cellules cancéreuses expriment des antigènes tumoraux qui sont reconnus spécifiquement par des lymphocytes T cytolytiques autologues (Figure 1).

Si *in vitro*, ces lymphocytes sont capables de détruire rapidement les cellules tumorales, chez le patient il en est tout autrement. Une des raisons est la présence de mécanismes de régulation du système immunitaire tel que l'axe PD-1/PD-L1 qui est illustré à la figure 2 (3). Cette découverte a valu le prix Nobel de médecine au Pr Honjo en 2018. Les inhibiteurs de ce point de contrôle du système immunitaire, les anticorps anti-PD1/PD-L1, ont modifié le pronostic de vie de certains malades. C'est une véritable révolution thérapeutique. Trois anticorps anti-PD1 : le cemiplimab, le nivolumab et le pembrolizumab ainsi que 3 anticorps anti-PD-L1 : l'atezolizumab, l'avelumab et le durvalumab sont déjà approuvés comme médicament anti-cancéreux et de nombreux autres sont en cours d'expérimentation (Tableau 1). Cette forme d'immunothérapie est devenu le traitement standard de première intention pour de nombreux patients cancéreux.

**FIGURE 1. Les antigènes tumoraux**



A- Les gènes codent pour des protéines qui vont être dégradées par le protéasome. Ces fragments de protéine de 9 acides aminés peuvent se fixer spécifiquement sur des molécules HLA de classe I. Cette structure s'appelle un antigène et c'est la carte d'identité de la cellule. Ces antigènes sont reconnus spécifiquement par le récepteur d'un lymphocyte T cytolytique.

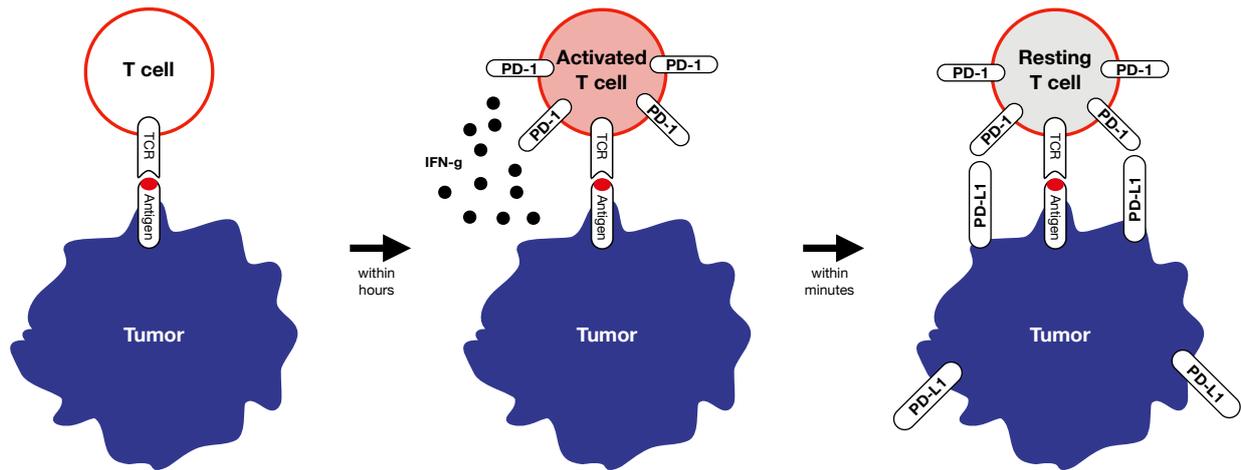
B- Il existe deux catégories d'antigènes tumoraux. Ceux qui sont parfaitement spécifiques de la tumeur (TSA) provenant de séquences virales, de gènes normaux mutés ou de gènes exprimés spécifiquement par la tumeur. La deuxième catégorie n'est pas spécifique (TAA) car ils proviennent de gènes exprimés dans les tissus normaux mais plus fortement dans les tumeurs.

Le mélanome cutané fut la première tumeur utilisée pour tester ces nouveaux anticorps anti-PD-1/PD-L1. Les résultats sont spectaculaires (4). Un peu plus de 40% des patients atteints d'un mélanome métastatique présentent une réponse clinique lorsqu'ils reçoivent en première intention du pembrolizumab ou du nivolumab. Leur pronostic de survie est augmenté de façon considérable avec plus de la moitié d'entre eux toujours en vie après 3 ans. Avant ce traitement, leur survie médiane était de 6 mois. Certains patients présentent des réponses complètes et durables, nous faisant penser qu'ils sont guéris de leur mélanome métastatique. A la vue de ces résultats, toutes les compagnies pharmaceutiques ont réalisées des études cliniques avec ces anticorps dans d'autres types de tumeurs. A titre d'exemple, la figure 3 montre le taux de réponse observé dans 10 autres tumeurs avec le pembrolizumab (5-15). Dans certaines tumeurs le taux de réponse est modeste mais il est significatif dans le cancer du poumon, le lymphome d'Hodgkin, le mésothéliome, le cancer urothélial et de la tête et du cou. Ces médicaments sont remboursés ou disponibles pour les patients atteints de ces cancers. Le dénominateur commun à ces tumeurs

est la présence de grande quantité d'antigènes mutés (ou néo-antigènes) ou d'antigènes viraux.

Actuellement, nous ne disposons pas de biomarqueurs permettant de prédire la réponse à ces traitements. Par contre, certaines analyses rétrospectives ont montré que le taux de réponse est plus important chez les patients qui surexpriment PD-L1 (16). Il existe un lien entre la surexpression de PD-L1 et l'infiltration de lymphocytes dans la tumeur. Une étude réalisée chez des patients atteints d'un cancer ORL en rechute a testé l'efficacité du pembrolizumab versus une chimiothérapie avec une thérapie ciblée ou la même chimiothérapie avec le pembrolizumab (17). Il a été montré que les patients dont la tumeur exprime fortement PD-L1 répondent mieux au pembrolizumab qu'à la chimiothérapie (survie médiane de 14.9 mois vs 10.7 mois). Les patients ayant une tumeur exprimant faiblement ou pas le PD-L1 ont une survie améliorée avec la chimiothérapie associée au pembrolizumab par rapport à la même chimiothérapie associée à une thérapie ciblée (survie médiane de 13 mois vs 10.7 mois). D'autres études cliniques réalisées chez des patients atteints d'un cancer du poumon ont

FIGURE 2. L'axe PD-1 / PD-L1



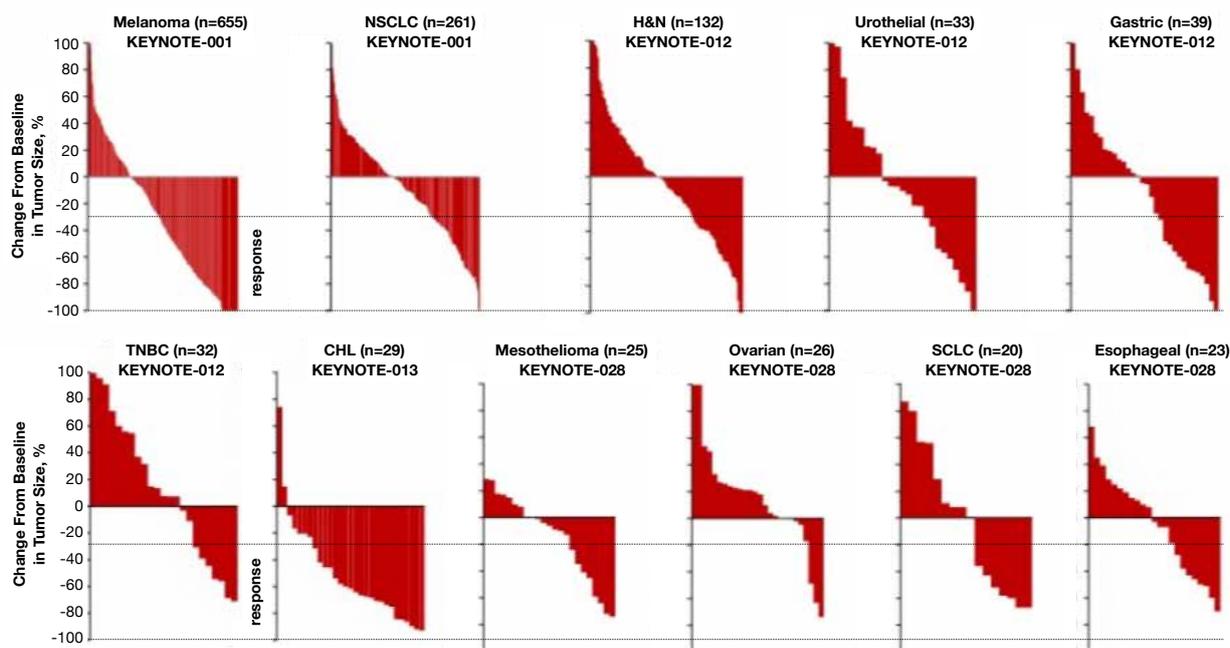
Lorsque que le CTL reconnaît spécifiquement son antigène à la surface des cellules tumorales, cela va conduire à son activation. Il en résulte d'une part l'expression de PD-1 et d'autre part à la production de cytokines comme l'interféron. L'interféron induit l'expression de PD-L1 sur les cellules environnantes dont les cellules tumorales. La liaison de PD-1 et PD-L1 inactive le CTL. Les anticorps anti PD-1 et anti PD-L1 en empêchant cette liaison maintiennent le lymphocyte T activé.

TABLEAU 1. Liste des différents anticorps anti-PD1/PD-L1

	Code name	Generic Name	Drug Name	Company
<b>Anti PD1</b>	BMS-936558	nivolumab	<b>Opdivo</b>	BMS
	MK-3475	pembrolizumab	<b>Keytruda</b>	MSD
	RGN-2810	cemiplimab	<b>Libtayo</b>	Sanofi
	BGB-A317	tislelizumab		BeiGene
	JS-001	toripalimab		Shanghai Junshi Bioscience
	PDR-001	spartalizumab		Novartis
	BCD-100			Biocad
	SG-001			CSPC ZhongQi Pharmaceuticals
	SHR-1210			Jiangsu HenrRui Medicine
	TSR-042			Tesaro
<b>Anti PD-L1</b>	MEDI4736	durvalumab	<b>Imfizi</b>	Astra-Zeneca
	MPDL3280A	atezolizumab	<b>Tecentriq</b>	Roche
	MSB0010718C	avelumab	<b>Bavencio</b>	Merck Serono
	BMS-936559			BMS
	CK-301			Checkpoint therapeutics
	CS1001			Cstone Pharmaceuticals
	HLX-20			Henlius Biotech
	KN035			3D Medicines
	LY3300054			Eli Lilly
	ZKAB001			Lee's Pharmaceutical

Les différents anticorps anti-PD1 et PD-L1 en cours de développement sont listés avec leurs noms de code et les compagnies pharmaceutiques respectives. Certains anticorps ont déjà reçu un nom générique et 6 d'entre eux ont été approuvés pour leur utilisation clinique et ont un nom commercial (en gras).

**FIGURE 3. Taux de réponse observé avec le pembrolizumab**



Chaque illustration représente la variation de la charge tumorale et donc la réponse au pembrolizumab pour un type tumoral donné. Le nombre de patient ainsi que le nom de l'étude est noté. Chaque barre représente l'évolution d'un patient. Si la charge tumorale augmente, le patient progresse par contre si la charge tumorale diminue de plus que de 30% cela signifie que le patient répond. Une réponse complète est marquée par une diminution de 100% de la charge tumorale.

montré le même signal. Nous pouvons donc actuellement sélectionner un groupe de malade, atteint de cancer du poumon ou de la tête et du cou, qui n'a pas besoin de chimiothérapie et pour lesquels une immunothérapie seule est suffisante.

Il semble également que la réponse à l'immunothérapie est d'autant meilleure que la charge tumorale soit la plus faible possible et la maladie la moins agressive. Dès lors, ces anticorps ont été testés chez des patients opérés d'un mélanome mais à haut risque de rechute afin de prévenir une récurrence locale ou à distance, c'est ce que l'on appelle un traitement adjuvant. Une étude a comparé le pembrolizumab à un placebo chez les patients atteints d'un mélanome avec un envahissement ganglionnaire opéré (18). Après un suivi médian de 15 mois, il a été montré que le pembrolizumab diminuait de 43% le risque de récurrence ( $p < 0.001$ ) par rapport au placebo. Ce médicament est actuellement remboursé comme traitement adjuvant du mélanome.

Certains patients ont des réponses durables grâce aux anticorps anti-PD-1/PD-L1 et cela a changé leur vie. Mais la majorité de nos patients ne vont pas répondre. De nombreux mécanismes responsables de cette immunotolérance ont été décrits et agissent à différents endroits du cycle de l'immunité (19,20). Par faciliter, nous allons les classer en fonction de l'endroit où ils interviennent dans le cycle immunitaire (Figure 4). En effet, dans ce cycle nous pouvons définir trois moments particuliers : la primo-activation des lymphocytes, l'infiltration intra-

tumorale et finalement la reconnaissance tumorale suivi de la destruction de la tumeur.

Les tumeurs ayant un défaut dans la première phase du cycle sont souvent décrites comme des tumeurs non infiltrées par des lymphocytes T. Nous les appelons les « immune-desert tumors ». Actuellement, nous ne pouvons pas créer des antigènes tumoraux mais nous pouvons vacciner ou induire la libération des antigènes en administrant de la chimiothérapie ou en réalisant une radiothérapie afin d'augmenter l'immunogénicité de ces tumeurs. Il existe beaucoup de pistes de recherche afin d'améliorer la présentation des antigènes par les cellules dendritiques et de favoriser ainsi la primo-activation du lymphocyte. Mais il n'y a rien de concret pour l'instant en clinique. Finalement, nous pourrions administrer des lymphocytes T anti-tumoraux, c'est le transfert adoptif. Actuellement en hématologie on administre des CAR-T cells, c'est à dire des lymphocytes du patient modifiés avec un récepteur contre CD-20 par exemple. Plus récemment, des récepteurs T solubles contre des antigènes spécifiques des tumeurs sont en cours d'étude.

Les tumeurs présentant un défaut dans la seconde phase sont souvent entourées d'une couronne de lymphocytes T qui ne pénètrent pas dans la tumeur. Nous les appelons les « immune-excluded tumors ». Nous n'avons pas beaucoup de moyen d'action à ce stade. Une piste semble être la combinaison de l'immunothérapie avec des médicaments ciblant l'angiogénèse comme VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Une étude a comparé

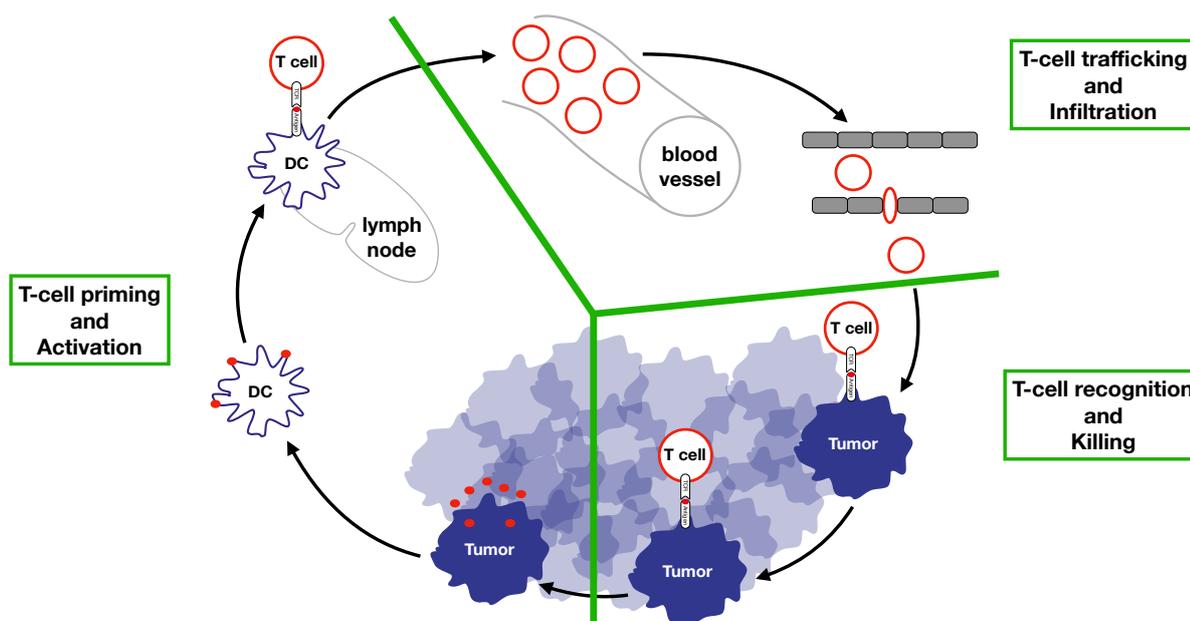
la combinaison d'axitinib (inhibiteur VEGF) avec de l'avelumab (anti-PD-L1) et le sunitinib (inhibiteur VEGFR). La combinaison est supérieure mais il n'y a pas de bras contrôle avec l'anti-PD-L1 seul (21). D'autres associations de ce type sont en cours d'étude.

Finalement, les tumeurs ayant un problème dans la dernière phase du cycle sont massivement infiltrées par des lymphocytes T. Nous les appelons les « inflamed tumors ». De nombreux facteurs d'immunosuppressions produits par le microenvironnement tumoral ont été identifiés tels que IL-10, IDO, l'adénosine. Des essais cliniques sont en cours avec des médicaments bloquant ces signaux. Il existe aussi d'autres points de contrôle du système immunitaire tels que LAG-3, TIM-3. Des anticorps ont été développés pour bloquer ces signaux et sont actuellement en cours d'études. Bref, une vraie effervescence ne laissant aucune place à la « slow medicine ». Pour preuve, le résultat négatif de l'étude clinique de phase III dans le mélanome métastatique qui évaluait la combinaison de pembrolizumab avec

l'épacadostat (inhibiteur IDO1) versus le pembrolizumab seul (22). Cette étude avait été initiée sur base de résultat prometteur d'une étude clinique de phase I comprenant 19 patients.

Les anticorps anti-PD-1/PD-L1 ont clairement révolutionné le traitement oncologique des patients. Les patients ayant une tumeur exprimant fortement PD-L1 n'ont probablement pas besoin d'autre traitement que l'immunothérapie. Les autres patients recevront une combinaison d'immunothérapie avec de la chimiothérapie ou des thérapies ciblées. Une partie importante de ces patients ne va malheureusement pas répondre. La recherche translationnelle devra identifier les mécanismes d'immunotolérance et proposer de nouvelles armes thérapeutiques.

**FIGURE 4. Le cycle de l'immunité anti-tumorale**



Adapted from Chen and Mellman Immunity 2013

Trois phases importantes constituent le cycle de l'immunité anti-tumorale. La phase de primo-activation débute par la libération d'antigènes tumoraux qui sont capturés par les cellules dendritiques. Ces dernières vont les présenter aux lymphocytes T naïfs. La deuxième phase consiste à la migration de ces lymphocytes jusqu'au lit tumoral. La dernière phase est la phase effectrice pendant laquelle les lymphocytes vont reconnaître spécifiquement les antigènes tumoraux et détruire les cellules tumorales.

## RÉFÉRENCES

1. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1-27.
2. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, *et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* 1991 Dec 13;254(5038):1643-7.
3. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992, 11(11):3887-95.
4. Long GV, Schachter J, Ribas A, Arance AM, Grob JJ, *et al.* 2018. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J. Clin. Oncol.* 36: 9503 (Abstr.)
5. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, *et al.* Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014 Sep 20;384(9948):1109-17.
6. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, *et al.*; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28.
7. Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, *et al.* Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):956-965.
8. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, *et al.* Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):212-220.
9. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, *et al.* Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):717-726
10. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, *et al.* Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase 1b KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 20;34(21):2460-7.
11. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot JM, Zinzani PL, Kuruvilla J, *et al.* Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 1;34(31):3733-3739.
12. Alley EW, Lopez J, Santoro A, Morosky A, Saraf S, Piperdi B, *et al.* Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):623-630.
13. Varga A, Piha-Paul S, Ott PA, Mehnert JM, Berton-Rigaud D, Morosky A, *et al.* Pembrolizumab in patients with programmed death ligand 1-positive advanced ovarian cancer: Analysis of KEYNOTE-028. *Gynecol Oncol.* 2019 Feb;152(2):243-250.
14. Ott PA, Elez E, Hiret S, Kim DW, Morosky A, Saraf S, *et al.* Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3823-3829.
15. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Saraf S, Luceford J, Koshiji M *et al.* Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 1;36(1):61-67.
16. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, *et al.* Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. *J Clin Oncol.* 2016 Dec;34(34):4102-4109.
17. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro Jr G, *et al.* First-line pembrolizumab for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): interim results from the phase 3 KEYNOTE-048 study. *Ann Oncol.* 2018; Volume 29 Supplement 8.
18. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalia M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, *et al.* Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018 May 10;378(19):1789-1801
19. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):1-10.
20. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017 Jan 18;541(7637):321-330.
21. Motzer RJ, Penkov K, Haanen JBAG, Rini BI, Albiges L, Campbell MT, *et al.* A randomized, phase III study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) *Ann Oncol.* 2018; Volume 29 Supplement 8.
22. Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski T, Caglevic C, Dalle S, *et al.* Epacadostat (E) plus pembrolizumab (P) versus pembrolizumab alone in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma: Results of the phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 study. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36, (suppl; abstr 108).

## CORRESPONDANCE

Pr. JEAN-FRANCOIS BAURAIN

Cliniques universitaires Saint-Luc

Institut Roi Albert II

Service d'Oncologie Médicale,

MIRO, IREC, Université catholique de Louvain,

Bruxelles, Belgique.

jf.baurain@uclouvain.be

# Carcinome basocellulaire géant traité avec succès par photothérapie dynamique

Muriel Creusot<sup>1</sup>, Anne Le Pillouer-Prost<sup>2</sup>

## Giant basal cell carcinoma successfully treated by photodynamic therapy

Giant basal cell carcinomas, defined as lesions with a diameter reaching 5cm or more, are rare. They are usually treated by surgery, which can prove mutilating, depending on the size of basal cell carcinoma, or even impossible, depending on the patient's age or presence of co-morbidities. Since 2003, dynamic phototherapy has become a non-invasive therapeutic alternative for basal cell carcinomas, proven effective. As early as 2010, research revealed the value of intensifying conventional phototherapy sessions with multiple methods, including fractionated CO2 laser, in order to enable trans-epidermal delivery of methyl aminolevulinate (MAL), thereby amplifying the therapeutic response.

### KEY WORDS

Giant superficial basal cell carcinoma, photodynamic therapy, fractional CO2 laser, laser assisted drug delivery

Les carcinomes basocellulaires géants, définis comme des lésions d'un diamètre de 5cm ou plus sont rares. Leur traitement est en général la chirurgie, qui peut s'avérer mutilante selon la taille du carcinome basocellulaire, voire impossible selon l'âge du patient ou la présence de co-morbidités. Depuis 2003, la photothérapie dynamique devient une alternative thérapeutique non invasive dans la prise en charge des carcinomes basocellulaires et a fait ses preuves d'efficacité. Dès 2010, des travaux ont montré l'intérêt d'intensifier les séances de photothérapie dynamique conventionnelle par de multiples méthodes, dont le laser CO2 fractionné, afin de permettre une délivrance trans-épidermique de méthylester d'acide lévulinique (MAL) et donc d'amplifier la réponse thérapeutique.

### Que savons-nous à ce propos ?

- Les carcinomes basocellulaires géants (diamètre supérieur à 5cm) sont rares
- Les options thérapeutiques actuelles sont : la chirurgie, la radiothérapie, la photothérapie dynamique conventionnelle
- Traitement par photothérapie dynamique, mais intensifié par laser CO2 fractionné (délivrance assistée trans-épidermique du MAL)

### Que nous apporte cet article ?

- Il s'agit d'une proposition d'une alternative thérapeutique du carcinome basocellulaire géant par photothérapie dynamique intensifiée en l'occurrence dans notre cas par laser CO2 fractionné, mais également possible par micro-dermabrasion au papier de verre (Sandpaper), ou par les micro-aiguilles des dermarollers ou des radiofréquences fractionnées (microneedling)
- La photothérapie dynamique intensifiée permet de réduire le nombre de séances et le temps d'incubation de la molécule photosensibilisante (MAL)

### What is already known about the topic?

- Giant basal cell carcinomas exhibiting diameter greater than 5cm are rare.
- Current therapeutic options include surgery, radiotherapy, and conventional photodynamic therapy.
- Treatment by photodynamic therapy can be intensified by fractional CO2 laser (assisted delivery of methyl aminolevulinate [MAL]).

### What does this article bring up for us?

- An alternative therapeutic modality for giant basal cell carcinoma: intensified photodynamic therapy, in this case using a fractional CO2 laser, but possibly also microdermabrasion with sandpaper, microneedling with dermarollers, or fractional radiofrequency.
- Intensified photodynamic therapy can reduce the number of sessions and incubation time of the photosensitizing molecule.

## INTRODUCTION

Les carcinomes basocellulaires (CBC) sont définis comme « géants » lorsque leur plus grand diamètre atteint 5 cm ou plus. Ils sont rares et représentent moins de 1% des CBC (1).

Ils présentent un certain nombre de caractéristiques communes : durée d'évolution prolongée, histologie mixte et complexe, avec souvent des composantes de type superficielle et nodulaire dans la même lésion, des patients avec un état général altéré ou des localisations à risque, nécessitant le recours à des alternatives à la chirurgie radicale qui reste, lorsqu'elle est possible le traitement de référence (1).

Dans la littérature, le seul traitement alternatif des CBC géants a longtemps été la radiothérapie, mais avec un risque de récurrences plus larges et plus invasives, encore plus difficiles à traiter (2).

La PDT est une méthode thérapeutique non invasive, utilisée en dermatologie pour traiter les kératoses actiniques, les carcinomes basocellulaires et les maladies de Bowen. Elle consiste en l'application d'un photosensibilisant, l'acide amino-méthyl lévulinique (MAL), suivie après incubation de 3 heures, d'une illumination en lumière rouge (632nm), libérant des protoporphyrines IX (PpIX), responsables d'une apoptose cellulaire.

Depuis 2003, date de la première publication de Horn et collaborateurs dans le *British Journal of Dermatology*, la photothérapie dynamique (PTD), a pu être proposée comme une alternative non-invasive et efficace du traitement des CBC superficiels et géants (3).

Par ailleurs, dès 2010, des travaux ont montré l'intérêt « d'intensifier » les séances de PDT dite conventionnelle pour augmenter son efficacité. Différentes méthodes physiques de « microporation » sont proposées pour altérer le *stratum corneum* et augmenter la pénétration du MAL et l'intensité de fluorescence PpIX: laser fractionné ablatif CO2 ou Er:YAG 2940 nm, dont l'effet est de créer des microzones d'ablation en puits séparés par des espaces de peau saine, micro-aiguilles des dermarollers ou des radiofréquences fractionnées (microneedling), curetage, micro-dermabrasion douce au papier de verre à grain fin, (Sandpaper), laser fractionné non-ablatif.

## OBSERVATION

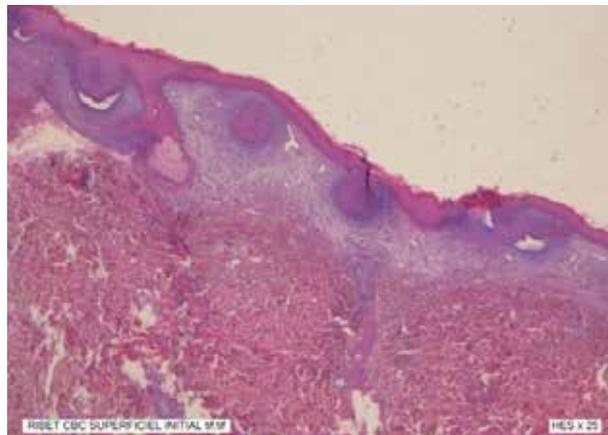
Une femme âgée de 85 ans se présente avec un CBC géant superficiel du dos (8X5 cm) (Figure 1), confirmé par une histologie cutanée (Figure 2).

Au vu du type histologique superficiel, et de la taille de la lésion, une prise en charge non-invasive par PDT topique intensifiée par laser CO2 fractionné est décidée en première intention, sous surveillance clinique.

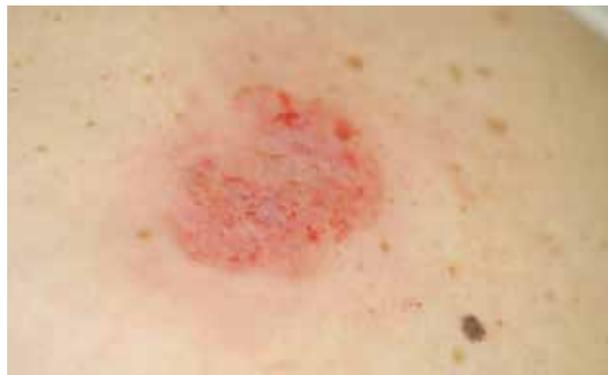
**FIGURE 1. Aspect macroscopique du carcinome basocellulaire géant du dos**



**FIGURE 2. Examen anatomopathologique de la biopsie cutanée**



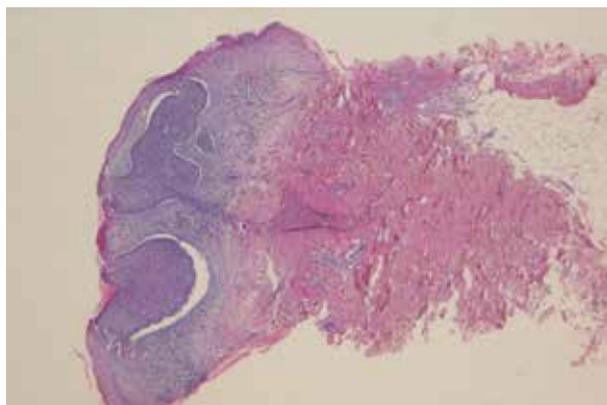
**FIGURE 3-4. Figures 3 et 4. Aspect macroscopique du carcinome basocellulaire géant immédiatement après l'intensification par le laser CO2 fractionné puis après la séance de photothérapie dynamique**



**FIGURE 5.** Aspect macroscopique de la récurrence du carcinome basocellulaire géant 6 mois après une séance de photothérapie dynamique intensifiée par laser CO2 fractionné



**FIGURE 6.** Aspect anatomopathologique de la récurrence du carcinome basocellulaire géant 6 mois après le premier traitement par photothérapie dynamique intensifiée



**FIGURE 7.** Aspect macroscopique du CBC géant 6 mois après le second traitement par photothérapie intensifiée par laser CO2 fractionné



**FIGURE 8.** Aspect macroscopique du CBC géant 12 mois après le second traitement par PDT intensifiée par laser CO2 fractionné



**FIGURE 9.** Aspect macroscopique du CBC géant 5 ans après le second traitement par PDT intensifiée par laser CO2 fractionné



Le protocole de ce traitement est le suivant : passage de laser CO2 en mode fractionné (SmartXide DOT<sup>2</sup> –DEKA), à faible densité (1000µm-5%) et faible énergie (10mJ/MTZ) sur la zone du carcinome et 1 cm autour, en vue de créer une dermabrasion, puis application du méthyl-amino-lévulinate (MAL) en couche fine, incubation de 2h (Figure 3), et enfin illumination par LED rouge 632 nm, 37J/cm<sup>2</sup> sous anesthésie locale par infiltration de lidocaïne non adrénalinée (non adrénalinée pour ne pas diminuer

la concentration locale en oxygène indispensable aux réactions photodynamiques) (Figure 4).

Après une séance amenant une rémission clinique complète durant 6 mois, une récurrence est observée tant sur le plan clinique (Figure 5), qu'à l'examen dermoscopique et confirmée par l'histologie (Figure 6). Une autre séance est alors réalisée selon le même protocole.

Une rémission complète sans récurrence avec actuellement un recul de 5 ans est alors objectivée (photo à 6-12 mois (Figures 7-8) et 5 ans (Figure 9).

La cicatrisation a toujours été obtenue rapidement chez cette patiente, en 4 à 10 jours sous pansement semi-occlusif (tulle neutre paraffiné ou hydrocellulaire).

## DISCUSSION

La photothérapie dynamique conventionnelle (C-PTD) représente une alternative thérapeutique à la chirurgie dans la prise en charge des CBC superficiels, notamment lorsque la taille de la lésion est conséquente (CBC géants) et risque de provoquer des dégâts esthétiques ou, lorsqu'en présence de comorbidités sévères associées et de l'âge du patient l'acte chirurgical pourrait être compromis.

Cependant, dans le cadre des CBC « géants », des séances répétées de C-PTD sont nécessaires pour obtenir une

rémission, requérant par ailleurs des temps d'incubation relativement longs car le MAL est une molécule lipophile qui pénètre peu et lentement la barrière cutanée. Les cas cliniques rapportés dans la littérature ont cependant toujours répondu positivement (4-6).

Depuis 2010, de nombreuses recherches sur l'intérêt de la délivrance assistée trans-épidermique du MAL par laser fractionné, pour augmenter l'efficacité des séances de PDT par une meilleure pénétration du photosensibilisant, ont été conduites par l'équipe de Copenhague du Pr Haedersdal.

Ces études ont d'abord été menées chez l'animal (7,8) puis chez l'homme pour les champs de cancérisation (9) afin de définir les paramètres efficaces du laser et les délais (10), mais aussi comme alternative et pour éviter la chirurgie chez les transplantés d'organe, par exemple dans le cas de carcinomes géants (11).

La pénétration du photosensibilisant représente une étape fondamentale de la PTD. Par conséquent, sachant que la biodisponibilité transcutanée d'un médicament appliqué sur la peau est seulement de 1 à 5 %, l'objectif est de créer une altération de la couche cornée, afin d'assurer une administration efficace de MAL au cœur de la cible, permettant également des temps d'incubation plus courts.

Dans une étude comparative récente de la même équipe de Copenhague, le laser fractionné CO<sub>2</sub> a été le plus efficace en multipliant par 4 l'intensité de fluorescence par rapport aux contrôles. La zone de coagulation résiduelle créée par ces lasers fractionnés CO<sub>2</sub> autour des micropuits réalisent un milieu favorable à la diffusion du MAL, plus favorable en tous cas que les techniques de microporation « froides » par laser fractionné ablatif Er :YAG, micro-dermabrasions, curetage, microaiguilles ou par laser fractionné non ablatif (12).

Toutes les études citées ont confirmé l'intérêt de cette technique, pour augmenter l'efficacité des séances, diminuer les délais d'incubation, et réduire au final le nombre de séances total, notamment dans le contexte de lésions de grande taille.

Il reste des écueils car les effets secondaires sont plus marqués que lors de la PTD conventionnelle :

- la douleur qui doit se gérer par l'utilisation d'une anesthésie par infiltration, toujours non adrénalinée, pour ne pas modifier le contenu en oxygène indispensable au bon déroulement des réactions photodynamiques ;

- l'intensité de la réaction phototoxique (œdème, érythèmes intenses et prolongés, exsudation, croûtes, desquamation...);
- les retards de cicatrisation en fonction de la fragilité de la peau et de la localisation (notamment aux membres inférieurs chez ces patients âgés) ...
- Le rapport bénéfices- risques de cette technique de PTD intensifiée reste à évaluer pour chacun de nos patients. Sur des terrains ou localisations à risque, il peut être indiqué de débiter par une séance de PDT conventionnelle, et de ne réaliser une séance de PDT intensifiée que dans un deuxième temps, afin de réduire ces effets secondaires.

## CONCLUSION

Dans certains cas de CBC superficiels et géants dont la prise en charge thérapeutique est complexe, la photothérapie dynamique semble être une bonne alternative à la chirurgie avec, notamment grâce aux protocoles d'intensification, un taux de réponse élevé, une bonne tolérance sous réserve de réaliser une anesthésie locale, et un excellent résultat cosmétique. Deux séances sont *a priori* nécessaires dès le début, espacées de 1 à 4 semaines. Cette observation devrait bien sûr être complétée par des études ultérieures avec un suivi à long terme afin d'établir des recommandations de prise en charge, mais aussi pour optimiser nos indications, nos modalités techniques, et bien évaluer les risques.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Examen dermatoscopique et biopsie en vue d'analyse anatomopathologique.
- Photothérapie dynamique intensifiée par laser CO<sub>2</sub> fractionné ou à défaut, par micro-dermabrasion au papier de verre, micro-aiguilles des dermarollers ou des radiofréquences fractionnées afin d'amplifier la réponse thérapeutique par délivrance assistée de MAL.
- Nécessité de connaître les effets secondaires afin de mieux les gérer, voire les prévenir.
- Comme toute lésion carcinologique, la technique ne dispense pas d'un suivi au long cours.

## RÉFÉRENCES

1. Le Boit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A(eds.).World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. Lyon: IARC Press, pp. 10-33, 2006.
2. Smith SP, Foley EH, Grande DJ. Use of Mohs micrographic surgery to establish quantitative proof of heightened tumor spread in BCC recurrent following radiotherapy. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16:1012-6.
3. Horn M, Wolf P, Wulf HC.Topical MAL-PDT in patients with BCC prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. *Br J Dermatol.* 2003; 149(6):1242-9.
4. Eibenschutz I, Marena S, Buccini P, De Simone P, Ferrari A, Mariani G, *et al.* Giant and large basal cell carcinoma treated with topical PDT. *Eur J Dermatol.* 2008 Nov-Dec;18(6):663-6.
5. Calista D. PDT for the treatment of a giant superficial BCC. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009 Feb;25(1):53-4.
6. Mikhaimer NC, Kahler KC, Schwarz T, Mundhenke C, Hauschild A. Giant BCC of the breast mimicking paget's disease: complete remission after PDT. *Onkologie.* 2010;33(11):613-5.
7. Haedersdal M, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Fractional CO2 laser-assisted drug delivery. *Lasers Surg Med.* 2010 Feb;42(2):113-22.
8. Haedersdal M, Katsnelson J, Sakamoto FH, Farinelli WA, Doukas AG, Tam J, Anderson RR. Enhanced uptake and photoactivation of topical methyl aminolevulinate after fractional CO2 laser pretreatment. *Lasers Surg Med.* 2011 Sep;43(8):804-13.
9. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Haedersdal M Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO2 laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2012 Jun;166(6):1262-9.
10. Haak CS, Farinelli WA, Tam J, Doukas AG, Anderson RR, Haedersdal M. Fractional laser-assisted delivery of methyl aminolevulinate: Impact of laser channel depth and incubation time. *Lasers Surg Med.* 2012 Dec;44(10):787-95.
11. Haak CS, Togsverd-Bo K, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Paasch U, Anderson RR, Haedersdal M. Fractional laser-mediated photodynamic therapy of high-risk basal cell carcinomas--a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2015 Jan;172(1):215-22.
12. Bay C, Lerche CM, Ferrick B, Philipsen PA, Togsverd-Bo K, Haedersdal M. Comparison of Physical Pretreatment Regimens to Enhance Protoporphyrin IX Uptake in Photodynamic Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2017 Apr 1;153(4):270-278.

---

## AFFILIATIONS

- 1 Centre médical de Genappe, Centres hospitaliers Jolimont
- 2 Service de Dermatologie, Hôpital Privé Clairval, Marseille, France

## CORRESPONDANCE

Dr. MURIEL CREUSOT

Centre Dermatologique du Roy  
28B chemin de la maison du roi  
1380 Plancenoit  
muriel.creusot@gmail.com

Conditionnement	Prix public	Intervention patient (100% remboursé <sup>5</sup> ):
4 x TRULICITY 1,5 mg / 0,5 ml	112,29 €	0 €
4 x TRULICITY 0,75 mg / 0,5 ml	112,29 €	0 €

**NOUVEAU!** À partir du 1<sup>er</sup> juillet 2019, remboursé directement après la metformine\*, avec ou sans insuline(s)

## L'approche simple pour un premier traitement injectable



Diabète de type 2

**INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP** ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trulicity 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli. Trulicity 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Trulicity 0,75 mg, solution injectable. Chaque stylo prérempli contient 0,75 mg de dulaglutide\* dans 0,5 ml de solution. Trulicity 1,5 mg, solution injectable. Chaque stylo prérempli contient 1,5 mg de dulaglutide\* dans 0,5 ml de solution. \*Produit sur cellules CHO par la technique d'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection). Solution limpide, incolore.

**4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** Trulicity est indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie en : **Monothérapie** Lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients qui ne peuvent recevoir un traitement par metformine du fait d'une intolérance ou de contre-indications. **Association** En association avec d'autres hypoglycémifiants, y compris l'insuline, lorsque ces derniers, associés à un régime alimentaire et à une activité physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur les différentes associations).

**4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie En monothérapie La dose recommandée est de 0,75 mg une fois par semaine. En association La dose recommandée est de 1,5 mg une fois par semaine. Pour les populations potentiellement vulnérables, telles que les patients de 75 ans et plus, la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou pioglitazone, la dose de metformine et/ou de pioglitazone peut être conservée. Lorsque Trulicity est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), la dose de metformine et/ou de l'SGLT2 peut être conservée. Lorsqu'il est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'utilisation de Trulicity ne nécessite pas d'auto-surveillance de la glycémie. Une auto-surveillance de la glycémie est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline, notamment lors de l'instauration du traitement par Trulicity et de la réduction de l'insuline. L'adoption d'une approche par étapes de la réduction de la dose d'insuline est recommandée. **Patients âgés** Aucun ajustement de la dose n'est requis en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2). En revanche, l'expérience thérapeutique chez les patients de 75 ans et plus est très limitée (voir rubrique 5.1), et la dose de 0,75 mg une fois par semaine peut être envisagée comme dose initiale chez ces patients. **Insuffisants rénaux** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 90 à ≥ 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (< 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) étant très limitée, Trulicity ne peut pas être recommandé chez ces patients (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisants hépatiques** Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du dulaglutide chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Trulicity doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Il ne doit pas être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas. En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible si le délai avant la date de la prochaine dose est d'au moins 3 jours (72 heures). Si la dose suivante est prévue dans moins de 3 jours (72 heures), la dose omise ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée selon le calendrier prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent reprendre le rythme hebdomadaire d'administration. Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, dans la mesure où la dernière dose a été administrée au moins 3 jours (72 heures) avant. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Dans les études d'enregistrement terminées de phases II et III, 4 006 patients ont été exposés au dulaglutide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémifiants. Les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les essais cliniques ont été de nature gastro-intestinale, incluant nausées, vomissements et diarrhées. En général, ces effets ont été d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables suivants ont été identifiés à partir des évaluations pendant toute la durée des études cliniques de phase II et de phase III ou rapportés après commercialisation. Ils sont listés dans le Tableau 1 selon la terminologie MedDRA par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, < 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables du dulaglutide Classe de système d'organe Affections du système immunitaire **Peu fréquent** Hypersensibilité **Rare** Réaction anaphylactique\* **Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent** Hypoglycémie\* (en cas d'association avec de l'insuline, du glibépiride, de la metformine et/ou de la metformine plus glibépiride) **Fréquent** Hypoglycémie\* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone) **Peu fréquent** Déshydratation **Affections gastro-intestinales Très fréquent** Nausée, diarrhée, vomissement ; douleur abdominale **Fréquent** Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, éructation **Rare** Pancréatite aiguë **Indéterminée** Occlusion intestinale non mécanique **Affections hépatobiliaires Peu fréquent** Lithiase biliaire, cholestyrite **Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare** Angio-œdème **Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent** Fatigue **Peu fréquent** Réactions au site d'injection **Investigations Fréquent** Tachycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1<sup>er</sup> degré **Rapportés après commercialisation.** \* Hypoglycémie symptomatique documentée avec une glycémie ≤ 3,9 mmol/L † Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur. Description de certains effets indésirables **Hypoglycémie** Lorsque les doses de dulaglutide de 0,75 mg et de 1,5 mg ont été utilisées en monothérapie ou en association avec de la metformine seule ou de la metformine et de la pioglitazone, les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée ont été de 5,9 % à 10,9 %, et les taux étaient de 0,14 à 0,62 événement/patient/an et aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté. Les incidences d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine ont été de 39,0 % et de 40,2 %, et les taux ont été de 1,67 et 1,67 événement/patient/an. Les incidences des épisodes d'hypoglycémie sévère ont été de 0 et de 0,7 % et les taux de 0,00 et de 0,01 événement/patient/an respectivement, pour chaque dose. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide utilisé à la dose de 1,5 mg avec un sulfamide hypoglycémiant seul a été de 11,3 % ; le taux a été de 0,90 événement/patient/an, et il n'y a pas eu d'épisodes d'hypoglycémie sévère. L'incidence d'hypoglycémie symptomatique documentée avec le dulaglutide à la dose de 1,5 mg utilisé en association avec de l'insuline glargine a été de 35,3 % et le taux a été de 3,38 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 0,7 % et le taux a été de 0,01 événement/patient/an. Les incidences ont été de 85,3 % et de 80,0 % avec le dulaglutide aux doses respectives de 0,75 mg et de 1,5 mg, utilisé en association avec de l'insuline prandiale, et les taux ont été de 35,66 et 31,06 événements/patient/an. L'incidence des événements d'hypoglycémie sévère a été de 2,4 et de 3,4 % et les taux de 0,05 et de 0,06 événement/patient/an. **Effets indésirables gastro-intestinaux** Les effets indésirables gastro-intestinaux cumulés sur une période jusqu'à 104 semaines avec une dose de dulaglutide de 0,75 mg et 1,5 mg respectivement incluaient nausées (12,9 % et 21,2 %) et diarrhées (10,7 % et 13,7 %) et vomissements (6,9 % et 11,5 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère à modérée et principalement observés au cours des 2 premières semaines de traitement ; ils ont rapidement diminué au cours des 4 semaines suivantes, période après laquelle le taux est resté relativement stable. Lors des études de pharmacologie clinique réalisées chez des patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée maximale de 6 semaines, la majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés au cours des 2 à 3 premiers jours après la dose initiale et ont diminué avec les doses suivantes. **Pancréatite aiguë** L'incidence des pancréatites aiguës dans les études cliniques de phases II et III a été de 0,07 % pour le dulaglutide versus 0,14 % pour le placebo et 0,19 % pour les comparateurs avec ou sans autre traitement antidiabétique concomitant de fond. **Enzymes pancréatiques** Le dulaglutide est associé à des augmentations moyennes des enzymes pancréatiques par rapport à la valeur à l'inclusion (lipase et/ou amylase pancréatique) de 11 à 21 % (voir rubrique 4.4). En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë. **Augmentation de la fréquence cardiaque** De légères augmentations moyennes de la fréquence cardiaque de 2 à 4 battements par minute (bpm) en moyenne et une incidence de 1,3 % et de 1,4 % de tachycardie sinusale, avec une augmentation concomitante ≥ 15 bpm par rapport à la valeur à l'inclusion, ont été observées avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Bloc auriculo-ventriculaire de premier degré/allongement de l'intervalle PR** De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR de 2 à 3 msec en moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion et une incidence de 1,5 % et de 2,4 % des blocs auriculo-ventriculaire de premier degré ont été observés avec le dulaglutide respectivement à la dose de 0,75 mg et de 1,5 mg. **Immunogénicité** Lors des études cliniques, le traitement par dulaglutide a été associé à une incidence de 1,6 % d'apparition d'anticorps antimédecament dulaglutide, ce qui indique que les modifications structurelles des portions GLP1 et IgG4 modifiées de la molécule dulaglutide, ainsi que la forte homologie avec le GLP1 et l'IgG4 natifs, minimisent le risque de réponse immunitaire contre le dulaglutide. Les patients développant des anticorps antimédecament dulaglutide présentaient généralement des titres faibles ; et bien que le nombre de patients développant des anticorps antimédecament dulaglutide ait été limité, l'examen des données de phase III ne montre pas d'impact avéré des anticorps antimédecament dulaglutide sur les changements de l'HbA1c. Aucun des patients ayant présenté une hypersensibilité systémique n'a développé d'anticorps antimédecament dulaglutide. **Hypersensibilité** Lors des études cliniques de phases II et III, des événements d'hypersensibilité systémique (par ex., urticaire, œdème) ont été signalés chez 0,5 % des patients traités par dulaglutide. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés avec l'utilisation du dulaglutide commercialisé. **Réactions au site d'injection** Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 1,9 % des patients traités par dulaglutide. Des réactions indésirables au site d'injection à médiation immunitaire potentielle (par ex., éruption cutanée, érythème) ont été signalées chez 0,7 % des patients ; elles ont été généralement d'intensité légère. **Arrêt du traitement suite à un effet indésirable** Lors des études de 26 semaines, la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 2,6 % (0,75 mg) et de 6,1 % (1,5 mg) pour le dulaglutide versus 3,7 % pour le placebo. Pendant toute la durée de l'étude (104 semaines maximum), la fréquence des arrêts de traitement suite à des effets indésirables a été de 5,1 % (0,75 mg) et de 8,4 % (1,5 mg) pour le dulaglutide. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant un arrêt du traitement pour le dulaglutide 0,75 mg et 1,5 mg, respectivement, étaient les nausées (1,0 % ; 1,9 %), les diarrhées (0,5 % ; 0,6 %) et les vomissements (0,4 % ; 0,6 %) ; et ont été généralement rapportés au cours des 4 à 6 premières semaines. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (site web : [www.afmps.be](http://www.afmps.be)) ; adresse e-mail : [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be), ou via la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny, Allée Marconi, L- 2120 Luxembourg (<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas. **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/956/002 EU/1/14/956/007 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 novembre 2014 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 25 février 2019 **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>

<sup>5</sup> Conditions de remboursement actuelle : metformine + sulfonyles ou metformine + thiazolidinedione après au moins 3 mois de bithérapie et contrôle insuffisant (HbA1c > 7,5%).

\* Chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 avec un taux d'HbA1c > 7,5%, traités pendant au moins 3 mois avec un ou plusieurs antidiabétiques, y compris la metformine et un IMC ≥ 30 kg / m<sup>2</sup>. Trulicity ne doit pas être associé à une gliptine, une gliflozine ou tout autre inhibiteur de l'α-glucosidase.

# Toxicité cardiaque et 5-fluorouracile

Anne-Catherine Claikens, François D'Heygere <sup>1</sup>

## Cardiac toxicity of 5-fluorouracil

A 53-year-old patient attended the emergency department, on two occasions, because of angina symptoms following the administration of 5-fluorouracil. This treatment was employed in a preoperative neoadjuvant approach in the setting of a recent diagnosis of colorectal cancer (T3N1M0). The patient's troponin levels were normal, the electrocardiogram depicted ischemic-type damages, whereas the coronary angiography showed no obstructive component. Overall, 5-fluorouracil can be associated with cardiac toxicity that manifests itself as pectoral angina, infrequently resulting in irreversible, potentially lethal, cardiac pathologies. While multiple risk factors and action mechanisms have been proposed in the literature, they are still largely unknown among practitioners. Diagnosis is primarily based on electrocardiographic findings, as cardiac biomarkers and coronary angiography findings may be normal. As cardiac toxicity can be asymptomatic, electrocardiographic monitoring is recommended. If cardiac toxicity is suspected during treatment, chemotherapy should be discontinued and vasodilators be administered. Chemotherapy can be reinitiated later on or substituted by alternative treatments, depending on the patients, their willingness, the type of toxicity observed, as well as the type of cancer to be treated. Further studies are required to improve and further the knowledge on this topic on one hand and on the other, to develop preventative techniques, performing diagnostic methods, and adequate treatments of 5-fluorouracil-induced cardiac toxicity.

### KEY WORDS

Cardiac toxicity, 5-fluorouracil, Risk factors, Diagnosis, Treatment

Cet article présente le cas d'un patient de 53 ans qui s'est présenté aux urgences, à deux reprises, avec des symptômes d'angor après administration de 5-fluorouracile, traitement utilisé comme approche néo-adjuvante préopératoire dans le cadre d'un cancer rectal.

Le 5-fluorouracile est pourvoyeur d'une toxicité cardiaque qui se manifeste essentiellement par de l'angine de poitrine mais qui, moins fréquemment, peut donner des pathologies cardiaques irréversibles, voire potentiellement létales. Plusieurs cas de toxicité cardiaque ont déjà été décrits, mais la compréhension du mécanisme sous-jacent ainsi que de la prise en charge optimale et les mesures de prévention restent encore mal connues.

### Que savons-nous à ce propos ?

La reconnaissance de la toxicité cardiaque induite par le 5-fluorouracile est importante. Elle peut en effet mener à des complications potentiellement mortelles, ou conduire à un arrêt précoce ou une réduction de la dose de chimiothérapie réduisant dès lors son efficacité dans le traitement de la tumeur.

### Que nous apporte cet article ?

Cet article reprend les facteurs de risque de développer une toxicité cardiaque lors d'un traitement par 5-fluorouracile et la prise en charge des patients. Il démontre cependant la méconnaissance de la toxicité cardiaque induite par le 5-fluorouracile et la nécessité d'améliorer les connaissances à ce sujet, pour développer des mesures de prévention, une bonne méthode diagnostique et un plan de prise en charge adéquat.

### What is already known about the topic?

An improved understanding of the cardiac toxicity of 5-fluorouracil is medically essential. This agent can cause serious complications, which are potentially lethal or possibly lead to premature chemotherapy discontinuation or dose reduction, which, in turn, reduces the effectiveness of anti-tumor therapy.

### What does this article bring up for us?

This article presents different proposals as for risk factors, diagnostic methods, and management techniques from the scientific literature. In addition, the paper likewise highlights a lack of understanding about 5-fluorouracil-induced cardiac toxicity, as well as the need to raise knowledge on this subject, along with appropriate preventive measures, good diagnostic methodology, and adequate management plan.

## INTRODUCTION

Le 5-fluorouracile est un analogue pyrimidique fréquemment indiqué comme traitement chimiothérapeutique de nombreuses tumeurs solides, dont le cancer colorectal. Il présente de multiples effets secondaires, dont une toxicité cardiaque moins connue mais pourtant potentiellement létale. Plusieurs cas de toxicité cardiaque ont déjà été décrits, mais la compréhension du mécanisme sous-jacent ainsi que de la prise en charge optimale et les mesures de prévention sont encore mal connues. (1)(2)(3)(4)

## CAS CLINIQUE

Un traitement radio-chimio-thérapeutique préopératoire à base de 5-fluorouracile a été prescrit à un homme de 53 ans diagnostiqué d'un adénocarcinome rectal de grade T3N1M0.

Cinq jours après sa première séance de chimiothérapie par 5-fluorouracile le patient se présente aux urgences avec une douleur constrictive au niveau de la poitrine ; la douleur est apparue brutalement et irradie vers le cou et la mâchoire. Elle est essentiellement présente à l'effort mais persiste également au repos. À l'anamnèse systématique, le patient ne présente aucune autre plainte.

Le patient n'a aucun antécédent cardiaque. Son seul antécédent notable étant son adénocarcinome rectal. Il a été fumeur pendant 15 ans, mais a arrêté depuis plus de 10 ans. Il n'a pas d'autre facteur de risque cardiovasculaire connu. Il n'a aucun antécédent familial cardiaque et n'a aucune allergie connue.

Lors de sa prise en charge aux urgences, le patient présente une tension artérielle de 136/80 mmHg, un pouls de 76 Bpm, une fréquence respiratoire de 12 cycles par minute, et une saturation en oxygène de 98%,

L'examen cardiovasculaire est normal, ainsi que l'auscultation pulmonaire. Le thorax n'est pas douloureux à la palpation. Le patient ne présente pas d'œdème malléolaire, les mollets sont souples et non douloureux. Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

Aux urgences, une analyse biochimique du sang et un ECG sont réalisés. Les résultats de l'analyse biochimique montrent des troponines T normales à 5 ng/l (< 14 ng/l), une augmentation des D-dimères à 938 µg/l (<550 µg/l), une CRP à 7.1 mg/l (< 5mg/l) et une hypercholestérolémie avec un cholestérol total à 239 mg/dl (<190 mg/dl) et un LDL-cholestérol à 185 mg/dl (<130 mg/dl). L'ECG, quant à lui, présente un rythme sinusal sans aucune anomalie.

Le patient est renvoyé à domicile avec une prescription de nitrés ainsi qu'un rendez-vous chez le cardiologue. Deux jours plus tard, le patient se présente à nouveau aux urgences avec des plaintes similaires. Les mêmes examens complémentaires sont à nouveau réalisés et montrent des résultats négatifs similaires à la première consultation. Comme il s'agit d'une récurrence, le patient est transféré au service de cardiologie pour un bilan complémentaire.

L'échocardiographie ne montre pas d'anomalie. Par contre, lors de l'épreuve d'effort, le patient se plaint d'une constriction thoracique apparaissant à 125 Watt, avec une fréquence cardiaque de 110 Bpm et une tension artérielle de 160/90mmHg associé à une dépression du segment ST en V1 et une sus-élévation du segment ST dans les dérivations inférieures à l'ECG (Figure 1). Les plaintes et les anomalies ECG disparaissent à l'arrêt de l'effort.

Suite à ces résultats, une coronarographie est réalisée. Celle-ci ne montre pas de sténose coronaire significative pouvant expliquer les symptômes.

Une scintigraphie ventilation/perfusion est réalisée de sorte à exclure l'hypothèse d'une embolie pulmonaire. Celle-ci étant négative, le diagnostic retenu est celui de spasmes coronaires.

Dès lors, le patient est renvoyé à domicile avec un traitement médicamenteux à base de diltiazem retard à 200 mg par jour, de l'aspirine à 80 mg par jour et des statines pour traiter l'hypercholestérolémie.

## DISCUSSION

Le 5-FU est un antimétabolite, qui est largement utilisé depuis la démonstration de son efficacité anti tumorale en 1957 (1,4,5,6,7). Le 5-FU présente de multiples effets secondaires comprenant les complications communes aux chimiothérapies ainsi qu'une toxicité neurologique et une toxicité hématologique fréquemment décrites. Le 5-FU présente également une toxicité cardiaque qui a été reportée pour la première fois en 1969. Depuis lors, de nombreux cas de toxicité cardiaque ont été décrits, mais il existe très peu d'études cliniques qui se concentrent sur les stratégies de prévention et de prise en charge de cette toxicité (1).

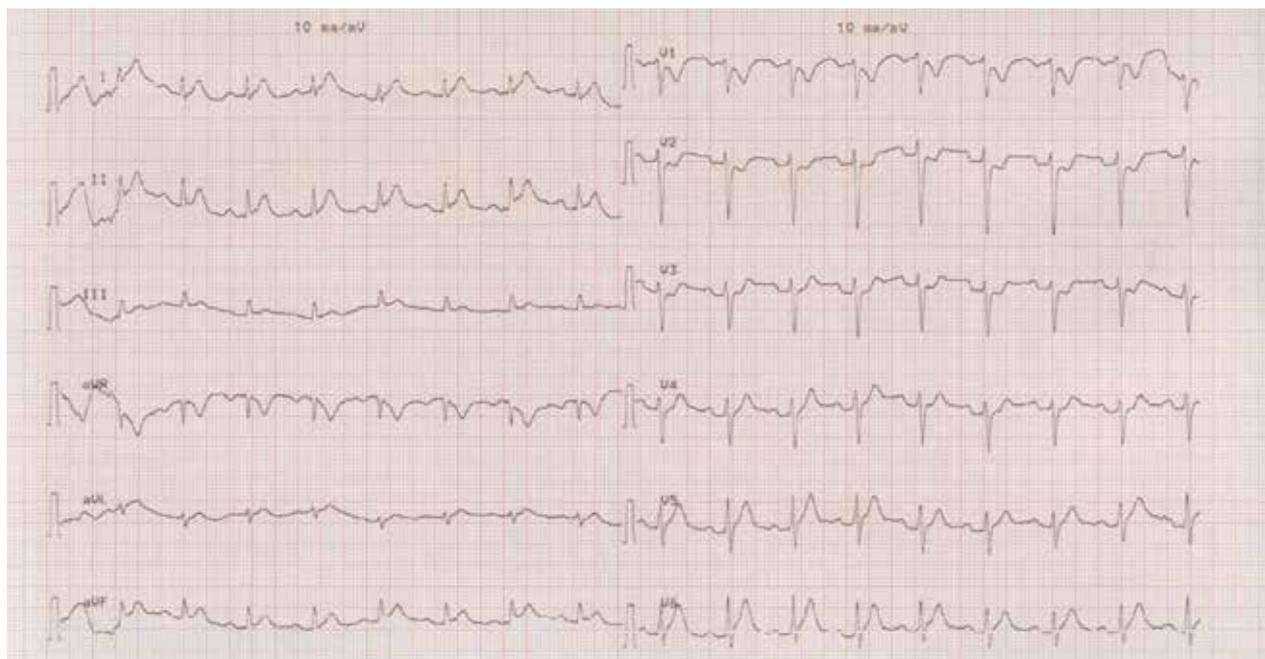
La manifestation clinique la plus fréquente de cette toxicité cardiaque est l'angine de poitrine. (1,4,6-9) Moins fréquemment, on retrouve des cas d'infarctus du myocarde, de cardiomyopathies et de péricardites, ainsi que des cas d'arythmies et de mort subite. (1)(6)(9)(10) Les manifestations cliniques surviennent habituellement 2 à 5 jours après le début de l'administration, elles sont habituellement réversibles mais peuvent parfois être irréversibles, voire potentiellement létales (1,6).

En plus de ces toxicités cardiaques symptomatiques, certains patients présentent des anomalies asymptomatiques à l'ECG, qui sont essentiellement des anomalies de type « ischémiques », mais plusieurs types d'arythmies ont été décrites (1,5,7,8).

L'incidence de la toxicité cardiaque est actuellement établie entre 1,2 et 18% (3,8,10). Le taux de mortalité est estimé entre 2,2 et 13,3% et est plus élevé chez les sujets avec une pathologie cardiaque sous-jacente (8,10).

Plusieurs facteurs de risque de la toxicité cardiaque ont été décrits, mais ils restent mal connus. Il semblerait qu'il y ait une différence significative entre l'administration en bolus ou en perfusion continue (1,5,7,9,10). Plus de cas de toxicité cardiaque retardée ont été constatés avec l'administration en continu (1,5,10).

**FIGURE 1. Electrocardiogramme à l'effort après 8min50sec montrant une sus-élévation du segment ST dans les dérivation inférieures et une dépression du segment ST en V1.**



Néanmoins, l'administration en bolus à doses trop élevées augmente, elle aussi, le risque de toxicité cardiaque (4,6,8).

Le 5-FU est souvent administré en association à d'autres chimiothérapies, ce qui augmenterait le risque de toxicité cardiaque (1,5,6). Cela a été le plus souvent reporté avec l'association de Platines (1,5,6,7).

L'exposition concomitante ou antérieure à de la radiothérapie sous forme d'irradiation thoracique a également été décrite comme facteur de risque de toxicité cardiaque (1,5).

Le risque de toxicité cardiaque est également majoré chez les patients avec une pathologie cardiaque préexistante. (1,4,5,6,8,10). Le risque semble surtout plus important chez les patients avec des antécédents d'ischémie myocardique (1,6).

Une altération de la fonction rénale pourrait également être un facteur de risque. Plusieurs études suggèrent que la toxicité cardiaque du 5-FU est principalement induite par ses métabolites dont l'excrétion est rénale. Dès lors, une diminution de la fonction rénale pourrait mener à une accumulation de ceux-ci. Néanmoins, cela n'a encore jamais été démontré (8). La principale hypothèse du mécanisme d'action de cette toxicité cardiaque est l'induction de vasospasmes coronariens qui seraient lié à l'activation de la protéine kinase C par le 5-FU dans les cellules musculaires vasculaires (1,2,5,8,9,10).

Malgré tout, la prévention de ces vasospasmes par la prise d'anticalciques ne se révèle pas efficace. Une autre hypothèse est que le 5-FU aurait également un effet toxique non-vasospastique sur les cellules endothéliales et induirait la formation de microthrombi (1,2,9,10). De plus, dans certains cas, l'échocardiogramme a montré une diminution de la fraction d'éjection et des akinésies

régionales qui ne correspondent pas aux territoires de distribution des artères coronaires, soulignant la possibilité d'une toxicité myocardique directe (8,9,10).

Il existe de nombreuses autres hypothèses de mécanismes d'action de cette toxicité cardiaque qui est sûrement multifactorielle et reste encore mal comprise (1,2,10,11).

Chez un patient qui développe une toxicité cardiaque suite à la prise de 5-FU, il est essentiel de faire un diagnostic précoce pour éviter la progression et les complications, potentiellement létales, de cette toxicité. Ce diagnostic repose essentiellement sur une anamnèse et un examen clinique complet (1).

Néanmoins, cette toxicité cardiaque peut parfois être asymptomatique et non détectable à l'examen clinique. C'est pourquoi il est recommandé d'identifier les patients à risque et de les monitorer durant l'administration de la chimiothérapie. Ces patients à risques sont essentiellement les patients avec une pathologie cardiaque sous-jacente et ceux recevant une dose plus élevée (1,6). Il a également été proposé de réaliser un monitoring chez tous les patients, même ceux sans facteur de risque, car ils peuvent aussi être sujet à une toxicité cardiaque (4). Ce monitoring peut être réalisé soit par un dosage des biomarqueurs cardiaques (1,6), soit par électrocardiographie continue durant l'administration du 5-FU (5).

Il a cependant été observé que le monitoring électrocardiographique est plus sensible pour détecter la toxicité cardiaque que les biomarqueurs cardiaques, qui ne sont pas toujours augmentés en cas de toxicité cardiaque induite par le 5-FU (1,4,7).

Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la prise d'agents vasodilatateurs durant l'administration de la chimiothérapie comme technique de prévention, mais elles restent limitées et les résultats sont contradictoires.

(1)(6)(8) Par contre, en cas de toxicité cardiaque induite par 5-FU, il est recommandé d'administrer un agent vasodilatateur comme les nitrés ou antagonistes calciques comme traitement (1,3,4,5).

En cas d'anomalies à l'ECG associées à des symptômes d'angor, le patient doit immédiatement être transféré dans le service de cardiologie, où il est recommandé de réaliser une coronarographie, surtout chez les patients à plus haut risque de toxicité cardiaque (1).

Lorsqu'une toxicité cardiaque est suspectée, il est également recommandé d'arrêter immédiatement la chimiothérapie (1,3,4,5). La décision d'une reprise du 5-FU repose sur une discussion multidisciplinaire entre oncologues et cardiologues, qui dépend surtout du type de toxicité cardiaque et de l'existence ou non d'une alternative thérapeutique raisonnable (1,9). Si on décide de réadministrer le 5-FU, il est recommandé d'au préalable prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaire du patient, comme l'arrêt du tabagisme, le traitement de l'hypertension artérielle, la prise de statines, et le contrôle du diabète (1). Lors de la reprise du traitement, il est recommandé de surveiller le patient régulièrement par des ECG en ambulatoire. Le traitement doit être réadministré à doses réduites avec la prise d'agents vasodilatateurs (1,4,5,9).

Néanmoins, il y a toujours un risque de récurrence, c'est pourquoi la plupart des études suggèrent d'éviter cette ré-administration et de plutôt choisir un traitement alternatif si la situation le permet (9,11).

Dans le cas clinique reporté ci-dessus, l'hypothèse diagnostique principale est un angor suite à des spasmes coronaires induits par le 5-FU.

Lors du diagnostic, une discussion a eu lieu pour déterminer s'il poursuivait sa chimiothérapie avec le 5-FU ou si on changeait de traitement. La décision a été de poursuivre avec le 5-FU, s'appuyant essentiellement sur la volonté du patient, et parce que ces spasmes coronaires ont été considérés comme légers et contrôlables par l'absence de tout effort. Avant la ré-administration, le patient a néanmoins reçu des statines pour contrôler son hypercholestérolémie comme indiqué, ainsi que du diltiazem, un anticalcique, et de l'aspirine, un antiagrégant plaquettaire, comme traitements préventif d'un incident coronarien spastique ou obstructif. On lui a également prescrit un dérivé nitré sublingual, qui est un agent vasodilatateur, à prendre en cas de récurrence.

## CONCLUSION

La reconnaissance de la toxicité cardiaque du 5-FU est cliniquement importante. Elle peut en effet mener à des complications graves, potentiellement mortelles, ou à des complications moins graves mais amenant à un arrêt précoce ou une réduction de la dose de la chimiothérapie, réduisant dès lors son efficacité dans le traitement de la tumeur. Même si plusieurs cas et plusieurs études ont été publiés à ce sujet, la toxicité cardiaque induite par le 5-FU reste encore mal connue. Il est essentiel de continuer à l'étudier afin de mieux identifier les personnes à risque et de pouvoir prendre des mesures de prévention adéquates via des traitements médicamenteux ou éventuellement le choix de thérapie alternative. Il est également important de mieux comprendre la physiopathologie de cet effet, de sorte à développer des méthodes diagnostiques précises ainsi qu'un plan de prise en charge adapté.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Le diagnostic de la toxicité cardiaque induite par le 5-fluorouracile se fait essentiellement par électrocardiographie. En cas de suspicion de toxicité cardiaque, la chimiothérapie doit être arrêtée et des vasodilatateurs doivent être administrés. La chimiothérapie peut être réinitialisée ou remplacée par des traitements alternatifs en fonction de la volonté du patient, du type de toxicité et du type de cancer.

## RÉFÉRENCES

1. Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, Yang EH. Fluoropyrimidine-induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanism, and Management. *Curr Oncol Rep*. 2016 Jun;18(6):35.
2. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014 Sep 4;15:47.
3. Cianci G, Morelli MF, Cannita K, Morese R, Ricevuto E, Di Rocco ZC, *et al*. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer*. 2003 May 19; 88(10): 1507–1509.
4. Francis N. The need for routine monitoring of cardiac function in patients receiving 5-fluorouracil infusion. *Clin J Oncol Nurs*. 2014 Jun;18(3):360-2.
5. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2):493-509.
6. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997 Jul-Aug;17(4):729-36.
7. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013 Dec;39(8):974-84.
8. Jensen SA, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 Oct;58(4):487-93.
9. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, Lambrecht G. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil or capecitabine induced cardiotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*. 2013 Mar;12(1):8-14.
10. Lamberti M, Porto S, Zappavigna S, Addeo E, Marra M, Miraglia N, *et al*. A mechanistic study on the cardiotoxicity of the 5-fluorouracil in vitro and clinical and occupational perspective. *Toxicol Lett*. 2014 Jun 16;227(3):151-6.
11. Kelly C, Bhuva N, Harrison M, Buckley A, Saunders M. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(10):2303-10.

---

## AFFILIATIONS

- 1 Service de Gastro-Entérologie, AZ Groeninge Kortrijk, 8500 Courtrai, Belgique

### CORRESPONDANCE

Dr. ANNE-CATHERINE CLAIKENS

Assistante de chirurgie  
Clinique Sainte-Elisabeth Namur,  
5000 Namur, Belgique  
anne-catherine.claikens@student.uclouvain.be

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

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

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

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

# Fiasp®

## GET UP TO SPEED



## A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®<sup>1,2</sup>

\* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).<sup>1</sup>  
1. SmPC Fiasp®, Apr 2018.  
2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551–559

BE/FIA /0318/0032 – 01 OCT 2018



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

comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipoatrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.2% vs. 0% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions]. **Special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (> 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - [www.fagg.afmps.be](http://www.fagg.afmps.be). **Luxembourg:** Direction de la Santé - [www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html). **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 04/2018.

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

# Hypercalcémie sur intoxication à la vitamine D : vignette clinique et revue de la littérature

Adrien De Voeght<sup>1</sup>, Eric Godon<sup>1</sup>, Alfred Chachati<sup>1</sup>, Etienne Cavalier<sup>2</sup>, Benoit Buyschaert<sup>1</sup>

Hypercalcemia secondary to vitamin D intoxication: clinical vignette and literature review

We have reported a case of hypercalcemia with acute renal failure secondary to vitamin D intoxication induced by chronic use of calcitriol. In this article, diagnosis and treatment approaches have been discussed.

## KEY WORDS

Hypercalcemia, calcitriol, renal insufficiency

**Nous rapportons une observation d'hypercalcémie compliquée d'insuffisance rénale aiguë secondaire à une intoxication à la vitamine D suite à l'ingestion chronique de calcitriol. Ce cas clinique permet une discussion quant à l'approche diagnostique et thérapeutique.**

Que savons-nous à ce propos ?

L'hypercalcémie est une urgence thérapeutique au vu de ses conséquences. Un diagnostic étiologique doit être rapidement posé. Une intoxication par calcitriol en est une étiologie très rare.

Que nous apporte cet article ?

Notre observation met en évidence une complication potentiellement dramatique de l'administration inopportune de calcitriol.

What is already known about the topic?

Hypercalcemia is a therapeutic emergency, owing to its consequences; an etiological diagnosis must be promptly established. Calcitriol intoxication is a rare etiology.

What does this article bring up for us?

Our case report highlights one of the potentially dramatic complications of inappropriate calcitriol administration.

## INTRODUCTION

L'hypercalcémie est une pathologie relativement fréquente en pratique médicale. Son incidence varie de 0.2 à 4.0 % en fonction des populations étudiées (1). Ce sont l'hyperparathyroïdie (primaire ou tertiaire) et les maladies néoplasiques qui en sont les deux principales étiologies. D'autres causes sont les granulomatoses d'origine infectieuse (tuberculose, parasitose) ou systémique (sarcoïdose), certaines endocrinopathies comme l'hyperthyroïdie, le phéochromocytome (dans le cadre d'une polyadénomatoïse), la maladie d'Addison ou l'acromégalie, les immobilisations prolongées et enfin, de manière plus exceptionnelle, les apports excessifs de calcium ou de vitamine D (Tableau 1) (2).

Nous rapportons le cas d'une telle intoxication compliquée d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient traité par calcitriol (1.25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D, Rocaltrol®) dans le cadre d'une ostéoporose fracturaire.

**TABLEAU 1.**

Cause d'hypercalcémie non médiée par la parathormone	
<b>Néoplasique</b>	Par lyse osseuse : myélome, métastase osseuse Par production de vitamine D : lymphome Hodgkinien et non Hodgkinien Par production de PTHrp (syndrome paranéoplasique de production d'une hormone agissant comme la PTH)
<b>Toxique ou iatrogène</b>	Intoxication par la vitamine D Intoxication par la vitamine A (augmentation de la lyse osseuse) Diurétiques thiazidiques (résorption tubulaire rénale) Intoxication au lithium (modification de la régulation de calcium) Théophylline Syndrome des buveurs de lait Sels de calcium
<b>Granulomateuse</b>	Sarcoidose, tuberculose (surproduction de la 25-Hydroxyvitamin D3 1-alpha-hydroxylase)
<b>Métabolique</b>	Hypercalcémie d'immobilisation Insuffisance rénale avec rhabdomyolyse Insuffisance surrénalienne Pheochromocytome Hypophosphorémie
<b>Génétique</b>	Hypercalcémie hypocalciurie familiale, hypersensibilité à la vitamine D

**CAS CLINIQUE**

Un patient de 65 ans est adressé en 2018 au service de néphrologie pour bilan d'une insuffisance rénale aiguë avec une créatininémie à 1.67 mg/dl objectivée deux semaines auparavant, contrôlée à 1.70 mg/dl par la suite. La concentration de créatinine plasmatique était de 0.81 mg/dl 6 mois auparavant. Il existe en outre une hypercalcémie importante mesurée à 3.60 mmol/l (valeurs normales : 2.15 - 2.6). La phosphorémie est normale (Tableau 2).

L'anamnèse du patient met rapidement en évidence une prise chronique de Rocaltrol®, dont l'indication médicale est néanmoins équivoque, associé à une supplémentation en calcium. Ces traitements sont immédiatement interrompus et, eu égard à l'hypercalcémie sévère associée à une insuffisance rénale aiguë, une hospitalisation est programmée. À l'admission, le patient mentionne principalement une anorexie et une asthénie très marquées. Ces symptômes sont présents depuis quelques semaines. Il n'y a pas d'autres troubles digestifs. Le reste

**TABLEAU 2.**

Évolution biologique des paramètres phosphocalciques et de l'ionogramme							
		T0	T1	T2	T3	T4	T5
	Valeurs normales	12/2017	15/5	23/5	28/5	1/6	01/2019
<b>Calcémie totale</b>	2,15 – 2,6 mmol/l	-	3.6	3.3	3.4	2.5	2.43
<b>Calcémie libre</b>	1,15 – 1,30 mmol/l	-	-	-	1.7	-	-
<b>Phosphorémie</b>	0.81 - 1.58 mmol/l	-	-	0.87	0.88	-	-
<b>Parathormone</b>	4,6 – 38,4 pg/ml	-	-	< 4	-	-	-
<b>25 (OH) vitamine D</b>	30 - 80 µg/l	-	23	16	-	-	43
<b>1.25 (OH)2 vitamine D</b>	29 – 84 ng/l	-	-	-	8	-	-
<b>Urée plasmatique</b>	15 – 39 mg/dl	64	79	36	35	20	52
<b>Créatinine plasmatique</b>	0.61 – 1.24 mg/dl	0,81	1.61	1.70	2.00	1.40	1,17
<b>DFG (MDRD)</b>	70 – 100 ml/mn/1.73m <sup>2</sup>	>60	44	43	36	54	>60
<b>Na+</b>	136 - 145	146	138	140	140	142	142
<b>K+</b>	3.5 – 5.1	3.9	4.5	3.8	4.3	3.5	4.35
<b>Cl-</b>	98 - 107	108	95	101	101	106	-
<b>Bicarbonates</b>	23 - 28	-	-	33	-	-	-

de l'interrogatoire est sans particularité, en dehors d'antécédents personnels très chargés, en particulier une cardiomyopathie ischémique et hypertensive, une bronchopneumopathie obstructive chronique d'origine tabagique (50 paquets/année, sévère depuis 2 ans) et une ostéoporose fracturaire sévère avec plusieurs tassements vertébraux. Cette dernière pathologie avait été précédemment multitraitee par des suppléments de carbonate calcique et de vitamine D native (cholécalférol ; D-Cure®) et par bisphosphonates (alendronate ; Fosamax® entre 2005 et 2008, puis pamidronate ; Aredia® entre 2009 et 2010). Le patient avait également bénéficié de ranélate de strontium (Protelos®) associé à la calcitonine salmine (Miacalcic®) entre 2008 et 2009 et enfin de téraparotide (Forsteo®) de 2010 à 2011. Un traitement par Rocaltrol® avait été initié en 2012 à la dose de 0,25 µg/j et poursuivi jusqu'à ce jour, associé à un supplément par carbonate calcique (1g 1x/j).

Le traitement actuel, outre le Rocaltrol® et le calcium, comporte dans le champ pulmonaire du Seretide 50/500®, de l'Ultibro®, du Combivent®, et le Montelukast®, ainsi que, sur le plan cardiovasculaire, une association de bisoprolol, Coruno®, clopidogrel et atorvastatine.

Cliniquement, le poids est de 54 kg et la taille de 1.70m. Le statut est emphysémateux. La pression artérielle est mesurée à 125/70 mm Hg. La fréquence cardiaque est de 84/min. La saturation en oxygène est de 97%. Le reste de l'examen clinique est sans grandes particularités. Les résultats des examens biologiques montrent, outre l'insuffisance rénale et une hypercalcémie (Tableau 2), une anémie normochrome normocytaire (Hb : 10.6g/dl ; Ht : 30,8% ; vol gl : 90,6 fL) non carenentielle modérée. Il n'y a aucun signe de syndrome inflammatoire. L'ionogramme, en dehors de l'hypercalcémie, est normal. La protéinémie est de 58 g/l, avec une hypogammaglobulinémie à 3.5 g/l, sans pic monoclonal et en l'absence de déséquilibre des chaînes κ et λ. Le taux de phosphatase alcaline est également normal. Le taux de 25 (OH) vitamine D est à 23 µg/l, la 1.25 (OH) vitamine D sera retrouvée à 8 pg/ml (normale 29 – 84 pg/ml). Le taux de parathormone (PTH) est effondré à <4 ng/l. Les sérologies autoimmunitaires (FAN, ANCA) ainsi que les sérologies virales (HBV, HCV, HIV) sont négatives. Les tests thyroïdiens sont sans particularités. Le sédiment urinaire est banal. La protéinurie est physiologique à 71 mg/24h. La calciurie, déterminée après correction de l'hypercalcémie, est normale à 3.6 mmol/24h. Parmi les examens complémentaires, l'ECG à l'admission ne met en évidence aucun trouble du rythme. La radiographie du thorax est dominée par l'emphysème, sans stigmates de granulomatose. L'échographie rénale est normale, sans évidence de lithiase.

Le traitement à l'admission comporte une hydratation intraveineuse par du liquide physiologique (NaCl 0.9%) qui permet en 48h la correction de l'hypercalcémie, sans qu'il ne soit nécessaire d'utiliser en ajout un bisphosphonate ou de la calcitonine salmine. En parallèle, nous observons une amélioration de la fonction rénale, avec une créatinine

plasmatique à 1.4 mg/dl une semaine après l'admission et à 1.17 mg/dl à 6 mois.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Nous rapportons l'observation d'une hypercalcémie faisant suite à une intoxication iatrogène par la vitamine D activée (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D - calcitriol) prescrite « off-label » dans le cadre d'une ostéoporose sévère. L'intoxication à la vitamine D est une étiologie peu fréquente d'hypercalcémie. Elle fait suite, dans une majorité des cas, à une ingestion excessive de vitamine D native.

La vitamine D est une vitamine liposoluble dérivée du cholestérol dont les deux sources principales sont la transformation au sein de la peau par les UV-B du 7-déhydrocholestérol en vitamine D<sub>3</sub> (cholecalciferol), ainsi que dans une moindre mesure les apports d'aliments riches en vitamines D<sub>2</sub> (ergocalciferol) et D<sub>3</sub>. Cette vitamine D « native » est ensuite transformée en 25(OH)vitamine D au niveau hépatique avant d'être « activée » par le rein en 1.25(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> via la 1-alpha-hydroxylase (3).

En 2016, Perez-Barrios *et al.*, dans une enquête rétrospective mesurant les taux de 25(OH)vitamine D dans 25.567 échantillon sanguins, constatent une hypervitaminose D, définie par un taux sanguin de 25(OH)vitamine D supérieur à 64 ng/ml, dans 475 de ceux-ci (1,86%). Elle est compliquée d'hypercalcémie chez 51 patients (11,1%). Cet excès de vitamine D est habituellement lié à une substitution excessive dans le contexte d'une hypovitaminose D chronique (4). Dans ce cadre, il est intéressant de mentionner que dans une étude belge en 2015, Hoge *et al.* ont objectivé en Wallonie, à degré variable, une carence en vitamine D (définie par un taux inférieur à 20 ng/ml), chez 45% d'une population de 3.5 millions d'habitants (5).

Cette substitution par vitamine D native, en cas de carence ou de déficience, est efficace et *a priori* sans danger. Il est estimé qu'un apport quotidien de 600 UI (400-800) est habituellement adéquat (3). Divers bénéfices d'une telle supplémentation ont été décrits, non seulement compte tenu du rôle essentiel de cette vitamine dans le métabolisme phosphocalcique et osseux, mais aussi par rapport à son rôle dans les défenses immunitaires (6) ainsi qu'à un potentiel effet protecteur cardiovasculaire et anti-oncogène. Mentionnons dans ce cadre l'article en 2019 de Manson *et al.* qui, à l'opposé, n'a pas réussi à démontrer de bénéfice statistiquement significatif, tant sur le plan du risque cardiovasculaire que sur la prévalence de cancer, d'une supplémentation de 2000 UI/jour chez 25871 participants, toutefois sous réserve d'une analyse post-hoc qui retrouve un possible bénéfice sur le plan oncologique avec une incidence moindre de cancers de survenue tardive. Cette étude permet de confirmer par contre l'innocuité d'une telle supplémentation puisqu'il n'existait pas d'augmentation du risque d'hypercalcémie ou d'autre complication (7).

Une autre cause d'intoxication à la vitamine D est l'administration inappropriée de vitamine D sous sa forme activée (Calcitriol [Rocaltrol®] ou Alfacalcidol [1 alpha leo®] en Belgique), comme rapporté récemment par Jalbert *et al.* (8). Cette prescription est strictement réservée à des indications spécialisées (Tableau 3). En Belgique, son

remboursement y est d'ailleurs conditionné. Notre cas illustre le risque lié à une administration prolongée de ce médicament en dehors des critères établis.

La complication principale d'une intoxication à la vitamine D native ou activée est une hypercalcémie avec ses risques, en particulier arythmogène.

**TABLEAU 3.**

Indications du Calcitriol
- Ostéodystrophie d'origine rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, en particulier chez les hémodialysés
- Hypoparathyroïdie postopératoire
- Hypoparathyroïdie idiopathique
- Pseudo-hypoparathyroïdisme
- Rachitisme (ostéomalacie) résistant à la vitamine D, avec hypophosphatémie

Dans notre observation, cette hypercalcémie s'est principalement manifestée par une insuffisance rénale aigue. L'hypercalcémie peut aussi s'accompagner de nombreux autres symptômes, notamment digestifs, qui peuvent dès lors faire évoquer le diagnostic (9).

Face à une hypercalcémie, le clinicien doit rapidement identifier l'étiologie. L'hyperparathyroïdie primaire en est la première cause. À l'opposé, s'il y a hypercalcémie avec une diminution du taux de parathormone, les diagnostics alternatifs qu'il faut envisager sont entre autres une maladie granulomateuse, ou une pathologie néoplasique ou hématologique. Chez notre patient, au vu d'un tel tableau biologique, nous avons donc été amenés à exclure ces différents diagnostics. L'hypothèse d'une intoxication à la vitamine D activée a ainsi été indirectement corroborée, malgré des taux sanguins non augmentés de 1.25 (OH) vitamine D. Ceci n'est d'ailleurs pas inhabituel, compte tenu de son temps de demi-vie très court (de l'ordre de quelques minutes), rendant son analyse et son interprétation difficile (10).

Enfin, notre diagnostic a également été conforté par la réponse rapide au traitement instauré (arrêt du Rocaltrol et perfusion de soluté physiologique) et l'absence de récurrence, avec correction progressive de la fonction rénale. Le traitement de l'hypercalcémie repose sur un remplissage abondant par liquide physiologique.

Les médicaments hypercalcémiant (thiazidés, lithium, vitamine D, suppléments calciques entre autres) doivent bien entendu être interrompus. L'usage du Furosémide afin de favoriser la calciurèse n'est plus recommandé sauf en cas d'hypervolémie secondaire au remplissage (11). En cas de réponse insuffisante ou d'hypercalcémie menaçante, les bisphosphonates ou la calcitonine salmine sont utilisés. L'usage des glucocorticoïdes est réservé aux granulomatoses et aux pathologies hématologiques (12).

En conclusion, notre observation indique qu'il est important pour le praticien, face à une hypercalcémie, après avoir éliminé ses étiologies les plus habituelles, d'évoquer une intoxication à la vitamine D. Outre les dosages biologiques indispensables de la PTH et de la 25(OH)vitamine D, un interrogatoire rigoureux permet d'en rechercher des arguments diagnostiques ; et donc d'instaurer rapidement un traitement adapté et efficace.

Il est aussi important, en pratique sur le terrain, de ne pas « banaliser » un traitement par vitamine D, en particulier sous sa forme activée, sachant ses conséquences potentielles et de l'initier de manière rationnelle. Compte tenu de ses complications notamment rénales, le suivi thérapeutique peut être optimisé par le dosage régulier du produit phospho-calcique et par le monitoring de la calciurie (13).

## RÉFÉRENCES

1. Frølich A. Prevalence of hypercalcaemia in normal and in hospital populations. *Dan Med Bull.* 1998;45:436 – 439.
2. Peter J, Tebben, Ravinder J. Singh, and Rajiv Kumar. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2016 Oct; 37(5): 521–547.
3. Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, Holick MF *et al.* Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 17;9:373.
4. Pérez-Barrios, Hernández-Álvarez, Blanco-Navarro, Pérez-Sacristán, Granado-Lorencio. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1354-1358.
5. Hoge A, Donneau AF, Strel S, Kolh P, Chapelle JP, Albert A *et al.* Vitamin D deficiency is common among adults in Wallonia (Belgium, 51°30' North): findings from the Nutrition, Environment and Cardio-Vascular Health study. *Nutr Res.* 2015 Aug;35(8):716-25
6. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med.* 1989 Apr 13;320(15):980-91.
7. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, *et al.*; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):33-44.
8. Jalbert M, Mignot A, Gauchez AS, Dobrokhotov AC, Fourcade J. Severe hypercalcemia of unusual cause, looking for the culprit: Case report and review of the literature. *Nephrol Ther.* 2018 Jun;14(4):231-236.
9. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ.* 2015 Jun 2;350:h2723.
10. Souberbielle JC, Courbebaisse M, Cormier C, Pierrot-Deseilligny C, Viard JP, Jean G *et al.* When should we measure vitamin D concentration in clinical practice? *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:129-35
11. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):259-263.
12. Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med.* 2015 Jul;30(5):235-52.
13. Khan AA, Koch C, Van Uum SHM, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, *et al.* Standards of care for hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol.* 2018 Dec 1. pii: EJE-18-0609.R1. doi: 10.1530/EJE-18-0609.

---

## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Centre Hospitalier, Néphrologie Dialyse Endocrinologie Diabétologie, Régional de Huy B- 4500 Huy
- <sup>2</sup> Chu de Liège, Chimie clinique, Université de Liège, Domaine du Sart-Tilman, 4000 Liège

## CORRESPONDANCE

Dr. BENOIT BUYSSCHAERT

Néphrologie Dialyse Endocrinologie Diabétologie  
CHR de Huy  
Rue des 3 ponts, 2  
4500 Huy



DR. GABRIELLE  
**CREMER**  
**CONSULTING**

## MEDICAL EDITING

- Révision linguistique de textes scientifiques
- Adaptation aux instructions pour auteurs
- Soumission aux revues

## MEDICAL TRANSLATION

- Traduction par des « native speakers »
- Relecture par un second linguiste
- Contrôle final par un médecin

## MEDICAL WRITING

- Rédaction de publications scientifiques
- Brochures d'information pour professionnels de santé
- Contenu éditorial pour sites internet

**TRES GRANDE REACTIVITE ET QUALITE IRREPROCHABLE**

POUR TOUTE INFORMATION, UNE SEULE ADRESSE :

[INFO@CREMERCONSULTING.COM](mailto:INFO@CREMERCONSULTING.COM)

14 rue Sleidan · F-67000 Strasbourg  
Tel. : +33 (0)3 88 35 14 72 · Mobile : +33 (0)6 24 63 03 40  
[www.cremerconsulting.com](http://www.cremerconsulting.com)

 [CREMERCONSULTINGSARL](https://www.facebook.com/cremerconsultingsarl)

# Ostéomyélite sternale chez un enfant de 15 mois : cas clinique et revue des aspects cliniques, radiologiques et thérapeutiques

Letizia Vega<sup>1</sup>, Jean-Philippe Stalens<sup>2</sup>, Jean-Luc Dutrieux<sup>3</sup>, Chloé Brunelle<sup>2</sup>

## Sternal osteomyelitis in a 15-month-old child: clinical case and review of clinical, radiological, and therapeutic features

Osteomyelitis is an infection that affects the bone tissue via hematogenous dissemination, direct post-traumatic or post-surgical inoculation, or a contiguous local infection, such as cellulitis or sinusitis.

It is preferentially localized in the metaphyseal region of long bones. Short bones are more rarely affected. Sternal involvement is observed in about 1% of all pediatric osteomyelitis cases.

Initial symptoms are often nonspecific, thus resulting in delayed diagnosis. Once the infection is established, symptoms of local inflammation appear. The treatment consists of a targeted antibiotic therapy depending on the child's age and germs responsible for the infection.

### KEY WORDS

Sternal osteomyelitis, pediatrics, primary infection

L'ostéomyélite est une infection qui atteint le tissu osseux par voie hématogène, par inoculation directe post-traumatique ou post-chirurgicale ou par contiguïté d'une infection locale comme par exemple une cellulite ou une sinusite.

Elle est préférentiellement localisée au niveau de la métaphyse des os longs. Les os courts et plats sont plus rarement touchés. La fréquence de l'atteinte sternale représente environ 1% de l'ensemble des ostéomyélites de l'enfant. Les symptômes initiaux sont souvent non-spécifiques, ce qui entraîne un retard de diagnostic. Une fois l'infection établie, des symptômes d'inflammation locale apparaissent. La gestion thérapeutique consiste en une thérapie antibiotique ciblée en fonction de l'âge et des germes responsables de cette infection.

### Que savons-nous à ce propos ?

- L'ostéomyélite est une infection touchant essentiellement la métaphyse des os longs où une circulation capillaire lente du sang favorise l'implantation de pathogènes.
- La sensibilité de la scintigraphie dans les ostéomyélites est élevée, autour de 95 %. L'hypercaptation du traceur peut être mise en évidence plusieurs jours avant qu'une réaction périostée et une ostéolyse soient visibles à la radiographie.
- Les ostéomyélites nécessitent de longues durées de traitements allant, la plupart du temps, de 4 à 6 semaines.

### Que nous apporte cet article ?

- Les os courts et plats sont plus rarement touchés, il faut néanmoins toujours évoquer cette infection dans le diagnostic différentiel de masse mise en évidence en regard d'un os.
- La sensibilité scintigraphique est plus faible chez les nouveau-nés et nourrissons. L'absence d'hyperfixation à la scintigraphie n'exclut pas une ostéomyélite chez le jeune enfant.
- Les avis d'expert tendent de plus en plus à recommander un relais rapide par traitement per os quand l'évolution est favorable sous antibiothérapie intraveineuse.

### What is already known about the topic?

- Osteomyelitis is an infection that mainly affects the metaphysis of long bones where a slow capillary blood flow promotes the implantation of pathogens.
- Bone scan sensitivity for osteomyelitis is high, around 95%. The hypercaptation of the tracer can be demonstrated several days before a periosteal reaction, with osteolysis visible on X-ray.
- Osteomyelitis requires long treatment times, mostly ranging between 4 and 6 weeks.

### What does this article bring up for us?

- Although short bones are more rarely affected, it is necessary to consider this infection in the differential diagnosis of a mass localized next to a bone.
- Scintigraphic sensitivity is lower in neonates and infants. The absence of hyperfixation on scintigraphy does thus not exclude osteomyelitis in young children.
- Experts increasingly tend to recommend a rapid relay by an oral treatment when the evolution is favorable under intravenous antibiotic therapy.

## INTRODUCTION

L'ostéomyélite sternale est un diagnostic rare chez l'enfant, elle représente environ 1% de l'ensemble des ostéomyélites de l'enfant. Cette entité devrait toujours être considérée lorsqu'un enfant consulte pour une masse para-sternale dans un contexte fébrile étant donné qu'un diagnostic précoce permet un traitement antibiotique adéquat rapide.

## CAS CLINIQUE

Un enfant de 15 mois, sans antécédent particulier, avait été admis en salle d'urgence pour apparition soudaine d'une masse au niveau du tiers inférieur du sternum dans un contexte de fièvre ayant débutée quelques heures auparavant.

A l'admission, l'enfant était subfébrile à 37.8° et l'examen clinique avait permis de mettre en évidence une tuméfaction (Figure 1) indurée mesurant 3 x 3,5 cm en regard de l'appendice xiphoïde, sensible à la palpation mais sans signe local d'inflammation. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

**FIGURE 1. Tuméfaction en regard de l'appendice xiphoïde sans signe local d'inflammation**

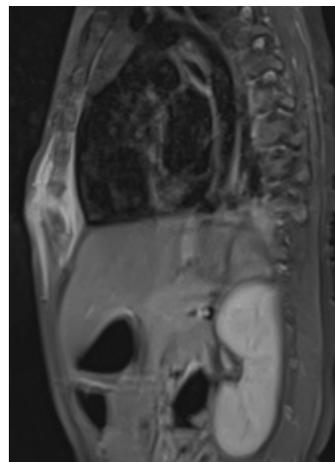


Au niveau biologique, il existait un syndrome inflammatoire modéré avec une protéine C-réactive (CRP) à 49.6 mg/L sans hyperleucocytose associée. La radiographie thoracique montrait une voussure de la paroi antérieure du sternum à hauteur de l'articulation entre le corps sternal et l'appendice xiphoïde, sans anomalie franche des structures osseuses. L'échographie mettait en évidence une infiltration minime des tissus mous sous-cutanés dans la région pré-sternale à hauteur de l'appendice xiphoïde. A l'imagerie par scintigraphie, on notait une fixation normale du traceur au niveau des structures ostéo-articulaires de la colonne vertébrale, du gril costal et du sternum.

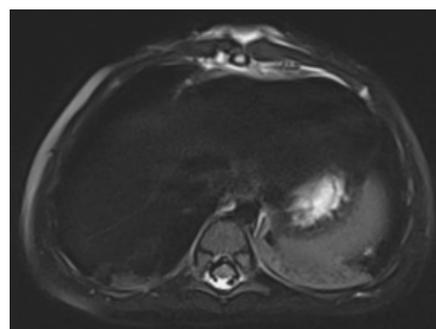
L'évolution avait alors été marquée par une régression spontanée du volume de la masse au 2<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation, suivie d'une ré-augmentation quelques jours plus tard avec, cette fois, l'apparition de signes

locaux d'inflammation (rougeur et chaleur). Une imagerie par résonance magnétique (IRM) avait alors permis de mettre en évidence une ostéomyélite abcédée de l'appendice xiphoïde (Figure 2-3).

**FIGURE 2. Ostéomyélite abcédée de l'appendice xiphoïde visualisée sur l'IRM en coupe sagittale.**



**FIGURE 3. Ostéomyélite abcédée de l'appendice xiphoïde visualisée sur l'IRM en coupe axiale.**



Le diagnostic d'ostéomyélite sternale avait alors été retenu.

Les hémocultures n'ont pas permis de mettre en évidence de germe et la ponction sternale n'a pas été réalisée en raison du caractère limité de l'infection.

Un traitement antibiotique intraveineux par oxacilline avait alors été administré pendant une semaine. Ensuite, un relai per os par flucloxacilline avait été poursuivi durant cinq semaines.

L'évolution avait été favorable avec une régression des symptômes et une normalisation des taux de CRP.

## DISCUSSION

L'ostéomyélite est une pathologie peu fréquente dans la population pédiatrique, avec une incidence d'environ 1 sur 5 000 à 1 sur 7700 dans les pays développés. Les garçons sont touchés près de deux fois plus que les filles et plus de la moitié des enfants atteints ont moins de cinq ans (1-2). Les principales sources d'infection sont la propagation hématogène, la contiguïté de foyers adjacents d'infection et l'inoculation directe secondaire à un traumatisme ou à une intervention chirurgicale. Généralement, l'infection

touche la métaphyse des os longs car le débit sanguin y est riche mais lent. Le fémur et le tibia sont donc les os les plus fréquemment affectés (27% et 26%, respectivement). La localisation au niveau du sternum est rare, elle représente <1% des ostéomyélites (3).

Dans la plupart des cas, l'agent pathogène est le *Staphylococcus aureus*. D'autres bactéries peuvent également être retrouvées comme le *Streptocoque* des groupes A et B, le *Streptocoque pneumoniae* et, chez les plus jeunes enfants âgés de 6 à 36 mois, le *Kingella Kingae* (1,4,5).

Les symptômes initiaux sont souvent non-spécifiques. Les enfants peuvent présenter de la fièvre, une irritabilité, une diminution de l'appétit ou une diminution de l'activité. Le diagnostic précoce peut donc être difficile à établir, il est, d'ailleurs, fréquemment posé avec retard. Une fois l'infection établie, des symptômes focaux d'inflammation (chaleur, gonflement, sensibilité) et une limitation de la fonction au niveau de l'os atteint apparaissent (6).

Les analyses biologiques montrent une augmentation des taux de globules blancs, de la vitesse de sédimentation et de la CRP dans, respectivement, 36%, 81% et 91% des cas (1).

Des prélèvements bactériologiques doivent être réalisés avant toute administration d'antibiothérapie car ils peuvent permettre la mise en évidence du germe causant l'ostéomyélite. Néanmoins, les hémocultures ne permettent l'identification d'un pathogène uniquement dans 50% des cas. Les aspirations osseuses, si l'on retrouve une quantité suffisante à l'échographie, peuvent avoir un meilleur rendement (3,7).

Les imageries de première ligne sont souvent contributives. La radiographie de la zone atteinte, ne montre généralement pas d'anomalie en phase aiguë. Des modifications de la structure osseuse ne sont visibles qu'après 5 à 10 jours sur une radiographie standard. Néanmoins, celle-ci reste utile dans l'urgence pour exclure d'autres pathologies, en particulier des fractures ou des tumeurs osseuses. L'échographie n'est pas un examen qui permet d'évaluer la moelle osseuse et, par conséquent, son utilisation dans le diagnostic d'ostéomyélite est limitée. Elle permet surtout de visualiser les complications locorégionales telles que les abcès sous-périostés, les thrombophlébites ou les arthrites. De plus, lorsqu'une ponction diagnostique, voire thérapeutique doit être réalisée, l'écho-guidage est utilisé.

La scintigraphie osseuse peut être utile si l'on soupçonne plusieurs zones atteintes mais sa sensibilité reste limitée chez le jeune enfant. L'imagerie par résonance magnétique est l'examen radiologique de choix tant pour diagnostiquer une ostéomyélite que pour délimiter son extension osseuse et au niveau des tissus mous environnants. Sa disponibilité et la nécessité d'une sédation chez le petit enfant restent des facteurs limitants, néanmoins, elle doit toujours être préférée au scanner qui est lui irradiant (3,8).

La prise en charge d'une ostéomyélite requiert une collaboration multidisciplinaire. Une étude réalisée aux

Etats Unis en 2013 a montré que des enfants atteints d'ostéomyélite et pris en charge conjointement par des pédiatres, des radiologues, des biologistes, des infectiologues et des orthopédistes avaient un diagnostic posé plus efficacement, un taux plus élevé d'identification du germe en cause et moins de modifications d'antibiotiques pendant le traitement (9).

Le traitement consiste en une thérapie antibiotique choisie selon l'agent pathogène en cause et l'âge de l'enfant. Le traitement débutera toujours par une antibiothérapie empirique couvrant le *Staphylococcus aureus*, à savoir l'oxacilline. Selon les résultats des hémocultures et des aspirations osseuses ou articulaires, l'antibiothérapie pourra être adaptée de façon plus ciblée. Le traitement sera administré, dans un premier temps, par voie intraveineuse mais un relais oral sera rapidement mis en place. En effet, depuis quelques années les groupes d'experts tendent à recommander un passage à un traitement per os après 3 à 5 jours de traitement intraveineux si l'enfant a plus de 3 mois, que l'évolution clinique est favorable, que la CRP montre une nette diminution (<50 % de la valeur initiale ou <20mg/L) et que le suivi en ambulatoire est possible (10). L'antibiothérapie sera poursuivie pour une durée totale de 4 à 6 semaines.

Un diagnostic posé précocement et un traitement antibiotique bien conduit permettent une récupération complète dans la majorité des cas.

## CONCLUSION

L'ostéomyélite sternale de l'enfant est une entité rare mais qui devrait être évoquée devant toute masse para-sternale apparaissant dans un contexte fébrile. La reconnaissance des signes cliniques évocateurs, l'imagerie par résonance magnétique et le traitement précoce par des antibiotiques avec une bonne pénétration osseuse assureront la récupération sans séquelles dans la majorité des cas.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Une masse para-sternale chez l'enfant doit toujours faire évoquer une ostéomyélite du sternum, même si cette localisation est rare chez l'enfant. L'IRM est l'examen radiologique de choix pour poser le diagnostic. Un traitement précoce couvrant le *Staphylococcus aureus* sera administré initialement par voie intraveineuse puis un relais per os sera rapidement prescrit.

## DÉCLARATION D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012; 94:584.
2. Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52:779.
3. Yeo A, Ramachandran M. Acute haematogenous osteomyelitis in children. *BMJ.* 2014; 345:g66.
4. Ibia EO, Imoisili M, Pikis A. Group A beta-hemolytic streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics.* 2003; 112:e22.
5. Yagupsky P, Porsch E, St Geme JW 3rd. *Kingella Kingae*: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics.* 2011; 127:557.
6. Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barret IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health.* 2005; 41:59.
7. British Orthopaedic Association and British Society for Children's Orthopaedic Surgery. The management of acute bone and joint infection in childhood – a guide to good practice. 2013. <http://bscos.org.uk/ressources/Downloads/Blue-Book-Infection.pdf>
8. Lorrot M, Dugue S, Mallet C, Azoulay R, Doit C, Vitoux C, *et al.* Prise en charge des ostéomyélites aiguës hématogènes chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie.* 2012;19 :74-75.
9. Copley LA., Kinsler MA., Gheen T., Shar A., Sun D., Browne R. The impact of evidence-based clinical practice guidelines applied by a multidisciplinary team for the care of children with osteomyelitis. *J Bone Joint Surg.* 2013;95(8):686-93.
10. Wagner A, Ceroni D, Niederer A, Ritz N, Relly C. Prise en charge des infections ostéo-articulaires aiguës de l'enfant. Recommandation des groupes suisses d'infectiologie pédiatrique, d'orthopédie pédiatrique et de chirurgie pédiatrique. *Paediatrica.* Vol28 Nr1 20.

---

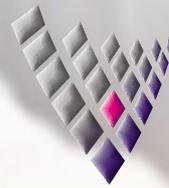
## AFFILIATIONS

- <sup>1</sup> Université Catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate, 10, département de pédiatrie, B-1200 Bruxelles - [letizia.vega@uclouvain.be](mailto:letizia.vega@uclouvain.be)
- <sup>2</sup> Centre Hospitalier de Wallonie Picarde, département de pédiatrie, Tournai, Belgique. [chloe.brunelle@chwapi.be](mailto:chloe.brunelle@chwapi.be), [jean-philippe.stalens@chwapi.be](mailto:jean-philippe.stalens@chwapi.be)
- <sup>3</sup> Centre Hospitalier de Wallonie Picarde, département de Radiologie, Tournai. [jean-luc.dutrieux@chwapi.be](mailto:jean-luc.dutrieux@chwapi.be)

## CORRESPONDANCE

Dr. LETIZIA VEGA

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate, 10  
Pédiatrie  
B- 1200 Bruxelles  
[letizia.vega@uclouvain.be](mailto:letizia.vega@uclouvain.be)

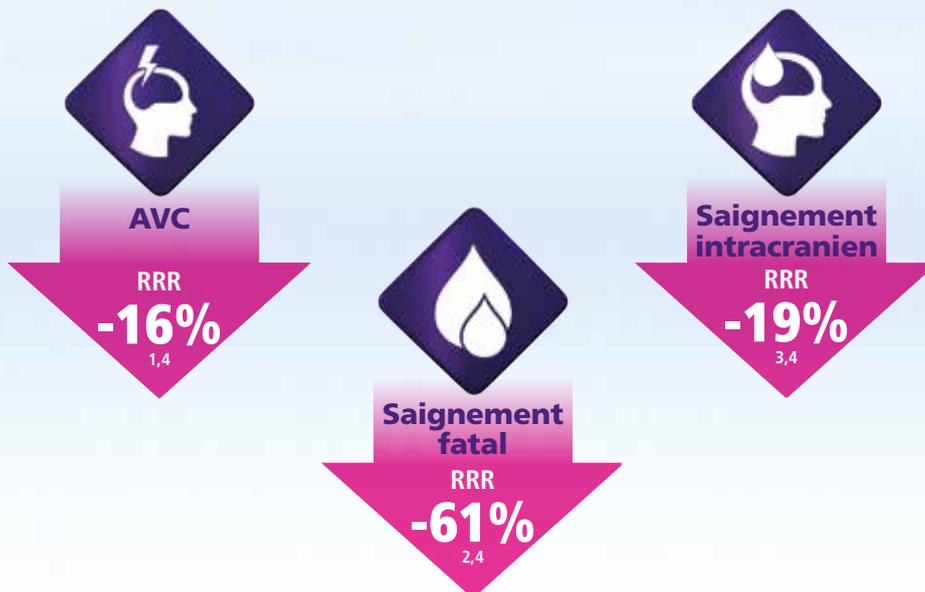


**Xarelto**<sup>®</sup>  
rivaroxaban



## Protection sur mesure

pour vos patients avec FA\* en insuffisance rénale



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

1. HR 0.84 (95% CI 0.57, 1.23)
2. HR 0.39 (95% CI 0.15, 0.99)
3. HR 0.81 (95% CI 0.41, 1.60)

4. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011;32(19):2387-94.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT** : Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé; Xarelto 10 mg comprimé pelliculé; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient : Xarelto 2,5 mg : 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté). **FORME PHARMACEUTIQUE** : comprimé pelliculé (comprimé) Xarelto 2,5 mg : Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle, Xarelto 10 mg : Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle, Xarelto 15 mg : Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle, Xarelto 20 mg : Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Xarelto 2,5 mg : Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes souffrant d'un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, Xarelto 10 mg : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE)V chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte, Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq 75$  ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie Xarelto 2,5 mg** : La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. **SCA** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'initiation du traitement doit être régulièrement évaluée au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comportant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. **MC/MAP** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une thérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La thérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10 mg** : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou** : La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : Prévention des AVC et des embolies systémiques : La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg** : **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou un EP provoqué par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : **Posologie jours 1-21** : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg) ; **posologie jour 22 et suivants** : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). **Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg : Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussées élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée. Xarelto 10 mg : Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est  $\leq 2,5$ . Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussées élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est  $\leq 2,5$ . Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussées élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisée. **Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK)** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Il existe une expérience inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit  $\geq 2,0$ . Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures faibles de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initier le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). **Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Xarelto 2,5 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 15$  ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $< 15$  ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes : Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). **Personnes âgées** : Xarelto 2,5 mg : Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : aucun ajustement posologique. **Poids et Sexe** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Aucun ajustement posologique. **Population pédiatrique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. **Patients bénéficiant d'une cardioverion** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioverion. Pour la cardioverion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioverion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioverion **et pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioverion. **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. **Mode d'administration** : Xarelto est posé usage par voie orale. Xarelto 2,5 mg - 10 mg : Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entière. **Contre-indications** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg et 20 mg : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élixilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. **Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg** : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours des mois précédents. **Effets indésirables** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53.103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. **Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE)V chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récurrences** (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 20 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale de traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements\* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : **Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** : des saignements sont survenus chez 6,8% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. **Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** : des saignements sont survenus chez 12,6% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. **Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences** : des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. **Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** : des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années\*\*. (\*) Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. \*\* Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent :  $\geq 1/10$ , fréquent  $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ , peu fréquent  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ , rare  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/10000$ , très rare  $< 1/10000$ , fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables rapportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation : **Effets hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire/A). Thrombopénie (peu fréquent). **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique Cœdème de Quincke et œdème allergique (peu fréquent). Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique (très rare). **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent). **Affections vasculaires** : hypotension, hématomes (fréquent). **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis; hémoptysie (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Gingivorragie; hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation\*, diarrhée, vomissements\* (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). **Affections hépatobiliaires** : élévation des transaminases (fréquent). Insuffisance hépatique, élévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines\*, élévation des  $\gamma$ -GT\* (peu fréquent), ictere, élévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire (rare). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit\* (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent). Syndrome de Stevens-Johnson/ Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités\* (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urétral (dont hématurie et hémorragie); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hyperposfusion (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre\*, œdème périphérique, réaction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé\* (rare). **Investigations** : élévation de la LDH\*, de la lipase\*, de l'amylase\* (peu fréquent). Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante\* (fréquent), pseudonévrisme vasculaire\* (rare). A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de  $< 65$  ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). \* Une approche sélective préférentielle du recueil des événements indésirables a été utilisée. Etant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent sur le tissu ou le tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d épistaxis, saignement gingival, tractus gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée étou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les événements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **Déclaration des effets indésirables 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-1080 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversereactions@afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-1210 Luxembourg - Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activités/pharmacie/medicament/index.html. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 2,5 mg : EU/1/08/472/025-036, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/042-047 ; Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045 ; Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/203, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048 ; Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/046. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 08/2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu LBE.MKT.10.2018.5501



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

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

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

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

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

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

### SOUSSION DES ARTICLES

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

### PROCESSUS D'ÉVALUATION (PEER-REVIEW) ET ACCEPTATION DES ARTICLES

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

### ARTICLES

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

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

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

Il comprendra

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

## DIRECTIVES AUX AUTEURS

- Un encart de « Recommandations pratiques » de 3,4 lignes, en fin de texte.
- Les tableaux, graphiques et figures suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.
- Les photos devront être enregistrées sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI.  
*Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.*
- Coordonnées des auteurs  
Mentionner les prénoms et noms (en toutes lettres), adresses professionnelles (service, institution) pour chacun des auteurs.  
Pour l'auteur de correspondance, indiquer l'adresse complète (avec numéro de téléphone et adresse électronique)
- Cas cliniques  
Les cas cliniques ne seront acceptés que si l'article présente une synthèse récente et pratique d'une problématique d'intérêt général, illustrée par une vignette clinique concise. L'abstract résume le contenu général de l'article et ses messages pertinents sans détailler la vignette clinique.

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

### LES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

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

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

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

Exemple :

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

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

### DROITS D'AUTEUR

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

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

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

### PROTECTION DE LA VIE PRIVÉE DES PATIENTS

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

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

### CONFLITS D'INTÉRÊTS

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

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

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

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

Les articles publiés dans la revue ou sur son site internet sont propriété de Louvain Médical.

[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

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

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Les manuscrits doivent être transmis par email à la rédaction :

[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)



Louvain Médical is the monthly medical review of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

## GUIDELINES FOR AUTHORS

Louvain Médical is the monthly medical review (published in paper form and online in 10 editions per year) of the medical school of the Université catholique de Louvain (UCL).

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

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

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

### ARTICLE SUBMISSION

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

### PEER-REVIEW PROCESS AND ACCEPTANCE OF ARTICLES

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

### ARTICLES

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

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

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

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

It will include

- It is to be accompanied by a detailed summary in French of no more than 200 words and by a structured abstract in English, summarizing its key points or messages. As this abstract will be published in the international databases, it is to be considered as an excellent showcase for your article.
- In addition to your abstract, we request you to write a telegraphic-style summary of a few lines, answering the following questions: What is already known about the topic? (Que savons-nous à ce propos ?) and What does this article bring up for us? (Que nous apporte cet article ?)

## GUIDELINES FOR AUTHORS

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

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

### REFERENCES

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

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

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

Exemple :

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

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

### COPYRIGHT

The author is responsible for indicating and citing all sources.

The author is responsible for using scientifically-recognized sources.

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

### PROTECTING PATIENT PRIVACY

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

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

### CONFLICTS OF INTEREST

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

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

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

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

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



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

## PRACTICAL INSTRUCTIONS

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

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

Tel. 32 2 764.52.65  
Fax. 32 2 764.52.80

Manuscripts must be submitted by email to the editing team :

[isabelle.istasse@uclouvain.be](mailto:isabelle.istasse@uclouvain.be)

insulin degludec/liraglutide  
[rDNA origin] injection

Xultophy® 1 fois par jour<sup>2</sup>

## Taking progress a step further

Avec bénéfices prouvés par rapport  
à la thérapie basale-bolus<sup>1\*</sup>:

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

chez les patients diabétiques de type 2  
non contrôlés sous insuline basale<sup>2</sup>



## Une intensification simple combinant insuline dégludec et liraglutide dans 1 seul stylo<sup>2</sup> Pour plus d'informations concernant Xultophy®: [www.xultophy.be](http://www.xultophy.be)

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

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

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

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

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

Les patients diabétiques de type 2 peuvent espérer plus après la metformine

FlexTouch® 0,25 mg € 112,51  
FlexTouch® 0,5 mg € 112,51  
FlexTouch® 1 mg € 112,51

# NOUVEAU OZEMPIC®

## 1 FOIS PAR SEMAINE



**CONTRÔLE GLYCÉMIQUE SUPÉRIEUR<sup>1,2,4†</sup>**

Réduction d'HbA<sub>1c</sub> : -1,8%  
avec Ozempic® 1 mg  
vs -1,4% avec Trulicity® 1,5 mg<sup>2</sup>



**UNE PERTE DE POIDS SUPÉRIEURE ET DURABLE<sup>1-4†,‡</sup>**

Plus du double de perte de poids vs Trulicity®<sup>2</sup>



**BÉNÉFICES CV PROUVÉS<sup>1,3\*</sup>**

Réduction du risque CV de 26 %<sup>1,3\*\*</sup>  
(Critère composite primaire : mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal)

Pour plus d'informations contactez Novo Nordisk à l'adresse suivante : [info.nbelux@novonordisk.com](mailto:info.nbelux@novonordisk.com)

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

**Ozempic® 0,25 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 0,5 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Ozempic® 1 mg**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : 1 ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide (peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1), ADN). Ozempic 0,25 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,25 mg de sémaglutide dans 0,19 ml de solution. Ozempic 0,5 mg : Un stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution. Chaque dose contient 0,5 mg de sémaglutide dans 0,37 ml de solution. Ozempic 1 mg : Un stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml de solution. Chaque dose contient 1 mg de sémaglutide dans 0,74 ml de solution. **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (injection). Solution isotonique, incolore ou presque incolore et limpide ; pH = 7,4. **Indications** : Ozempic est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications ; ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP. **Posologie et mode d'administration** : Posologie : La dose initiale est de 0,25 mg de sémaglutide une fois par semaine. Après 4 semaines de traitement, la dose devra être augmentée à 0,5 mg une fois par semaine. Après au moins 4 semaines à une dose de 0,5 mg une fois par semaine, la dose peut être augmentée à 1 mg une fois par semaine pour améliorer davantage le contrôle glycémique. La dose de 0,25 mg de sémaglutide n'est pas une dose d'entretien. Des doses hebdomadaires supérieures à 1 mg ne sont pas recommandées. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par metformine et/ou thiazolidinedione, le traitement par metformine et/ou thiazolidinedione peut être poursuivi à la même dose. Lorsqu'Ozempic est ajouté à un traitement existant par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline devra être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une autosurveillance glycémique n'est pas nécessaire pour ajuster la dose d'Ozempic. Toutefois, lors de l'initiation d'un traitement par Ozempic en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline, une autosurveillance glycémique pourra s'avérer nécessaire afin d'ajuster la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline en vue de réduire le risque d'hypoglycémie. **Oubli de dose** : Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Populations particulières : **Sujets âgés** : 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, modérée ou sévère. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. Le sémaglutide n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients avec le sémaglutide. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Ozempic doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Ozempic doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être modifié sans ajustement de la dose. Ozempic ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Lors de 8 essais de phase 3a, 4 792 patients ont été exposés au sémaglutide. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées pendant les essais cliniques étaient les affections gastro-intestinales, incluant les nausées (très fréquentes), les diarrhées (très fréquentes) et les vomissements (fréquents). En général, ces réactions étaient d'intensité légère ou modérée et de courte durée. **Liste des réactions indésirables rapportées lors des essais de phase 3a contrôlés à long terme chez les patients diabétiques de type 2, incluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires** : La fréquence des réactions indésirables repose sur un ensemble d'essais de phase 3a, excluant l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. **Très fréquent** : Hypoglycémie (définie comme sévère (nécessitant l'aide d'une autre personne) ou symptomatique combinée à une glycémie < 3,1 mmol/l) en cas d'utilisation avec de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, nausées, diarrhées. **Fréquent** : hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, vertiges, complications de la rétinopathie diabétique [englobant : photocoagulation rétinienne, traitement par des agents intravitreux, hémorragie vitreuse, cécité diabétique (peu fréquent)]. Fréquence basée sur l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires], vomissements, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, éructation, flatulences, lithiase biliaire, fatigue, lipase augmentée, amylase augmentée, perte de poids. **Peu fréquent** : dysgueusie, augmentation de la fréquence cardiaque, réactions au site d'injection. **Rare** : réaction anaphylactique. **Essai de sécurité et d'évaluation des résultats cardiovasculaires sur 2 ans** : Dans une population à haut risque cardiovasculaire, le profil des réactions indésirables était similaire à celui observé dans les autres essais de phase 3a. **Description de certaines réactions indésirables** : **Hypoglycémie** : Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé lorsque le sémaglutide était utilisé en monothérapie. Les hypoglycémies sévères ont principalement été observées lorsque le sémaglutide était associé à un sulfamide hypoglycémiant (1,2 % des patients, 0,03 événement/patient-année) ou à de l'insuline (1,5 % des patients, 0,02 événement/patient-année). Peu d'épisodes d'hypoglycémie (0,1 % des patients, 0,001 événement/patient-année) ont été observés lors de l'administration du sémaglutide en association à des antidiabétiques oraux autres que les sulfamides hypoglycémiant. **Réactions indésirables gastro-intestinales** : Des nausées sont survenues chez 17,0 % et 19,9 % des patients lorsqu'ils étaient traités avec respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide; des diarrhées sont apparues chez respectivement 12,2 % et 13,3 % des patients et des vomissements chez respectivement 6,4 % et 8,4 % des patients. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. Les événements ont entraîné un arrêt du traitement chez respectivement 3,9 % et 5 % des patients. Les événements étaient plus fréquemment rapportés pendant les premiers mois de traitement. Les patients de faible poids corporel peuvent être davantage sujets aux effets indésirables gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide. **Complications liées à la rétinopathie diabétique** : Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients diabétiques de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3,0 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence de traitement est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai. L'évaluation systématique des complications liées à la rétinopathie diabétique n'a été réalisée que dans l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires. Lors d'essais cliniques d'une durée allant jusqu'à un an et portant sur 4 807 patients diabétiques de type 2, les événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés dans des proportions similaires chez des patients traités par sémaglutide (1,7 %) et par les comparateurs (2,0 %). **Arrêt dû à un événement indésirable** : L'incidence de l'arrêt du traitement dû à des événements indésirables était de 6,1 % et 8,7 % chez les patients recevant respectivement 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide, versus 1,5 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables entraînant le plus fréquemment un arrêt du traitement étaient de nature gastro-intestinale. **Réactions au site d'injection** : Des réactions au site d'injection (par exemple rash au site d'injection, érythème) ont été rapportées par 0,6 % et 0,5 % des patients sous 0,5 mg et 1 mg de sémaglutide respectivement. Ces réactions étaient généralement de faible intensité. **Immunogénicité** : Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. La proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (1-2 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. **Augmentation de la fréquence cardiaque** : Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans les essais de phase 3a, des augmentations moyennes de 1 à 6 battements par minute (bpm) par rapport à une valeur initiale de 72 à 76 bpm ont été observées chez les patients traités par Ozempic. Dans un essai à long terme sur des patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, 16 % des patients traités par Ozempic ont présenté une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 10 bpm, contre 11 % des patients sous placebo après 2 ans de traitement. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : Ozempic 0,25 mg : EU/1/17/1251/002 (1 stylo + 4 aiguilles), Ozempic 0,5 mg (1 stylo + 4 aiguilles) : EU/1/17/1251/003, Ozempic 1 mg : EU/1/17/1251/005 (1 stylo + 4 aiguilles). **Date de mise à jour du texte** : 10/2018.

**Références** : 1. Ozempic® Résumé des Caractéristiques du Produit, Octobre 2018. 2. Pratley RE, Arora VR, Lingway I, et al. Sémaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7) : a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-286. 3. Marsso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Sémaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844. 4. Ahmann AV, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Sémaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2018;41:258-266.

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde; GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist. † Les résultats s'appliquent à tous les essais SUSTAIN portant sur Ozempic® et qui comprenaient un placebo, Januvia®, Trulicity®, Bydureon® et Lantus®. ‡ Ozempic® n'est pas indiqué pour la perte de poids. \* Dans SUSTAIN 6, Ozempic® a réduit le risque CV (mortalité CV, IM non fatal ou AVC non fatal) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un diabète de type 2 à haut risque CV traités par traitement standard. \*\* Lorsqu'il était ajouté à un traitement standard qui comprenait antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, diurétiques et traitements hypolipémiants.

Nouveaux prix applicables à partir du premier juin 2019 avec nouvelles conditions de remboursement.



Ozempic® 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/activites/pharmacie-medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html)

BE190ZM00034 - AVR 2019

ONCE-WEEKLY  
**OZEMPIC®**  
semaglutide injection